

# PRÓTESE MENISCAL DE POLÍMERO BIOABSORVÍVEL: ESTUDO EM COELHOS

BIORESORBABLE POLYMERIC MENISCAL PROSTHESIS: STUDY IN RABBITS

Tulio Pereira Cardoso<sup>1</sup>, Eliana Aparecida de Rezende Duek<sup>2</sup>, Marco Martins Amatuizi<sup>3</sup>, Edie Benedito Caetano<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Obter o crescimento de um neomenisco por entre as porosidades da prótese com objetivo de proteger a cartilagem articular do joelho. **Métodos:** Foram operados 70 joelhos de 35 coelhos Nova Zelândia com idades entre cinco e sete meses, pesando entre dois e 3,8 quilogramas, sendo 22 machos e 13 fêmeas. Submetidos no mesmo tempo cirúrgico à meniscectomia medial nos dois joelhos, em um lado foi implantada prótese meniscal de polímero bioabsorvível composta por 70% de poli (dioxanona) e 30% de poli (L-ácido láctico). Realizada eutanásia com diferentes tempos pós-implante. Os côndilos femorais mediais e o neomenisco foram submetidos à análise histológica, observando-se a degradação e absorção da prótese, o crescimento de tecido meniscal na mesma, e o grau de degradação da cartilagem articular dos côndilos femorais, medido pelo histograma. **Resultados:** Os dados obtidos avaliaram o crescimento de tecido histologicamente semelhante ao menisco normal, com absorção gradual da prótese e a porcentagem de condrocitos no lado controle e no lado com implante da prótese. **Conclusões:** Ocorreu crescimento de tecido por entre os poros da prótese com características histológicas semelhantes a do menisco normal de coelho. A cartilagem articular dos côndilos femorais no lado com implante da prótese apresenta maior número de condrocitos em todas as suas camadas.

**Descritores** – Joelho; Cartilagem; Próteses e implantes

## ABSTRACT

**Objective:** To induce the ingrowth of a neomeniscus between the pores of the prosthesis in order to protect the articular cartilage of the knee. **Methods:** 70 knees of 35 New Zealand rabbits were operated. The rabbits were five to seven months old, weighed 2 to 3.8 kilograms. 22 were male and 13 were female. Each animal underwent medial meniscectomy in both knees during the same time of surgery, having a bioresorbable polymeric meniscal prosthesis composed of 70% polydioxanone and 30% L-lactic acid polymer implanted in one side. They were submitted to euthanasia after different post-operative time points. The femoral condyles and the neomeniscus were submitted to histological analysis. Histogram was employed to analyze tissue ingrowth into the prosthesis, degradation and absorption of the prosthesis and tissue ingrowth and degradation of the femoral condyle cartilage. **Results:** The data obtained evaluated the ingrowth of tissue histologically resembling a normal meniscus, with gradual prosthesis absorption and the percentage of chondrocytes on the control side and prosthesis side. **Conclusion:** Tissue ingrowth into the porous prosthesis histologically resembling a normal rabbit meniscus was observed. The articular cartilage of the femoral condyles on the prosthesis side presented more chondrocytes in all its layers.

**Keywords** – Knee; Cartilage; Prostheses and implants

## INTRODUÇÃO

Há muito se sabe dos efeitos nocivos, a médio e longo prazos, da meniscectomia no joelho humano, já que principalmente a distribuição de forças é alterada de forma muito importante. A área de contato decres-

ce, produzindo aumento da concentração das forças de contato em uma área menor. Este fato pode acelerar a degeneração da cartilagem articular, resultando em osteoartrose precoce<sup>(1-5)</sup>.

Na falta de melhor opção, as lesões meniscais, independente do tipo, tempo de duração, atividade e idade

1 – Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Pesquisador Colaborador, Laboratório de Biomateriais, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba.

2 – Professora Titular, Departamento de Biologia; Chefe do Laboratório de Biomateriais, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba.

3 – Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4 – Professor Titular, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Ortopedia e Traumatologia Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba.

Trabalho realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Laboratório de Biomateriais do Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Correspondência: Av. São Francisco, 151 – 18095-450 – Sorocaba, SP – E-mail: túlio.cardoso@yahoo.com.br

dos pacientes, vêm sendo tratadas ao longo dos anos pela sua remoção pura e simples. Pacientes jovens, fisicamente muito ativos, praticantes de esportes, por vezes lesam seus meniscos de forma tão grave, que não resta outra saída senão a meniscectomia total.

Nos últimos 25 anos, principalmente depois do advento da artroscopia, muitos autores tiveram a preocupação de salvar meniscos<sup>(6-10)</sup>.

Diferentes técnicas vêm sendo utilizadas nas últimas décadas com o intuito de preservar a parte saudável dos meniscos. Dentre essas podemos citar as suturas, os transplantes e as próteses meniscais. A engenharia de tecidos sugere um futuro muito promissor. À medida que novos conhecimentos são adquiridos no campo da genética médica, da imunologia, da bioquímica, da bioengenharia, mais alternativas surgem no tratamento das diversas doenças do ser humano.

A utilização de uma prótese meniscal composta por material atóxico, biocompatível e bioabsorvível nos parece um campo bastante interessante para pesquisa já que traz a esperança de proteção mecânica para a cartilagem articular de joelhos que perderam seus meniscos. Isto provado, haveria maior longevidade das articulações destes pacientes, com melhor qualidade de vida.

O objetivo deste estudo, realizado em coelhos, é avaliar o crescimento de um neomenisco por entre os poros de uma prótese meniscal e o grau de proteção dado à cartilagem articular do côndilo femoral medial. Esta prótese foi desenvolvida a partir de uma membrana composta por polímeros bioabsorvíveis. À medida que a prótese vai degradando, seus componentes são absorvidos dando lugar ao crescimento de um tecido fibrocartilaginoso histologicamente semelhante ao menisco medial normal do coelho.

## MÉTODOS

### Coelhos

Foram operados 70 joelhos de 35 coelhos da raça Nova Zelândia com idades variando entre cinco e sete meses, pesando entre dois e 3,8 quilogramas, sendo 22 machos e 13 fêmeas. Consideramos dois grupos. No grupo A, constituído de 17 coelhos, procedeu-se a artrotomia e meniscectomia medial justacapsular no joelho esquerdo, enquanto no joelho direito, além destes procedimentos, foi implantada a prótese meniscal. No grupo B, com 18 coelhos, o implante foi fixado no joelho esquerdo, enquanto no joelho direito realizou-se apenas a meniscectomia medial pela artrotomia.

## Prótese

A prótese implantada é composta de mistura polimérica com 70% de poli (paradióxanona), 30% de poli (L-ácido láctico) e 3% de trietil citrato de sódio usado como plastificante. As próteses foram acondicionadas individualmente em pequenos envelopes e esterilizadas com óxido de etileno.

### Manufatura e características da prótese

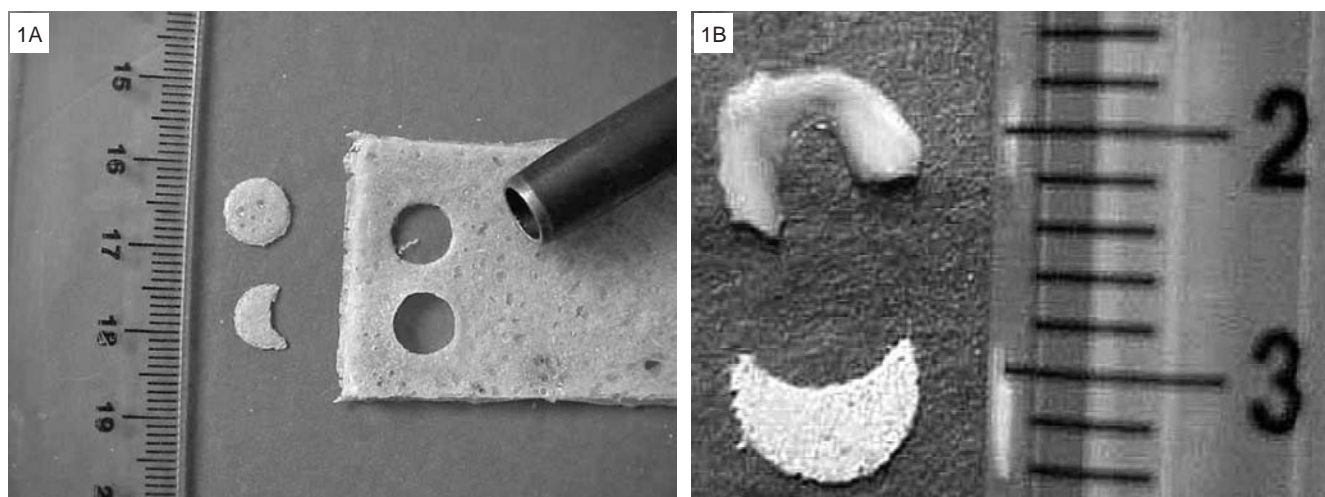
Para manufatura da prótese foram cortados fragmentos com 2cm de comprimento, do fio de sutura PDS<sup>®1</sup> e colocados em solução de cloreto de metileno à temperatura ambiente. Esta solução foi agitada mecanicamente por 24 horas, para extrair seu corante violeta. O polímero poli (paradióxanona) resultante foi dissolvido em 6ml do solvente hexaflúor-isopropanolol (HFIP) à temperatura ambiente e submetido à agitação mecânica por uma hora. O outro polímero utilizado na composição da prótese foi o poli (L-ácido láctico)<sup>®2</sup> obtido comercialmente em forma líquida.

As duas soluções poliméricas foram misturadas e agitadas por mais uma hora, até completa homogeneização. Adicionou-se então o plastificante trietil citrato de sódio e agitou-se novamente por mais uma hora. A mistura final foi vertida em um molde de vidro de 1.500mm<sup>2</sup> (50 x 30mm) e deixada evaporar lentamente em uma câmara evaporadora durante toda a noite, de modo a formar uma membrana fina e porosa. Em seguida, essa membrana foi seca a vácuo até completa evaporação do solvente. Então foi recortada com um instrumento tipo punção no formato semilunar com as seguintes dimensões: comprimento de 0,8cm no seu eixo longitudinal, largura de 0,4cm no seu eixo transversal, e espessura de 1mm uniforme em toda sua extensão (Figura 1).

### Técnica cirúrgica

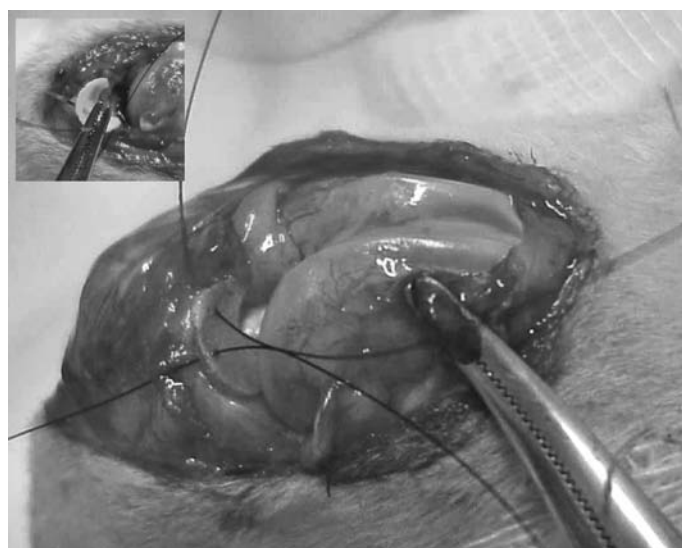
Os animais permaneceram em jejum absoluto nas 12 horas pré-operatórias. Foram submetidos à anestesia geral por via intramuscular administrando-se cloridrato de quetamina 5% na dose de 30mg/kg de peso, associado à xilazina 2% na dose de 3mg/kg de peso e atropina 0,2mg/kg de peso. Foi realizada tricotomia da área da incisão imediatamente antes de iniciar o procedimento cirúrgico.

Os coelhos foram posicionados em mesa cirúrgica apropriada, em decúbito dorsal horizontal. A assepsia foi feita com solução de álcool iodado a 50% aplicado com gazes estéreis. O cirurgião e o auxiliar fizeram uso de luvas cirúrgicas estéreis e instrumental cirúrgico esterilizado em autoclave a 120°C.



**Figura 1** – A) À direita, a membrana de polímero e o recorte com o instrumento punção; à esquerda duas próteses recortadas. B) À direita, a prótese meniscal e, à esquerda, o menisco medial normal de coelho

Foi realizado acesso cirúrgico anterior parapatelar medial longitudinal dos dois joelhos, com aproximadamente 5cm de extensão, seguida de dissecação do tecido subcutâneo, capsulotomia parapatelar medial, deslocamento lateral do aparelho extensor do joelho (tendão quadricipital, patela e ligamento patelar), secção transversal do ligamento colateral medial na interlinha articular, ressecção justacapsular do menisco medial, sem danificar a cartilagem articular dos côndilos femorais. Em um dos joelhos foi implantada a prótese meniscal polimérica. A fixação do implante foi feita com dois pontos simples de náilon monofilamentado 5-0, sendo um na porção anterior da prótese e outro na porção média suturando-se a mesma aos tecidos moles justacapsulares inseridos na tibia (Figura 2).



**Figura 2** – Implantação e fixação da prótese no rebordo capsular com dois pontos de fio de náilon monofilamentado 5-0

Após lavagem com soro fisiológico foi realizado reparo do ligamento colateral medial e fechamento da cápsula com pontos separados com fio de náilon monofilamentado 5-0. A pele foi fechada com pontos contínuos com o mesmo fio de sutura. O curativo pós-operatório foi feito com gaze estéril embebida em álcool iodado a 50% envolvida por quatro voltas de atadura adesiva micropore. Administrou-se 100mg/kg de peso de ampicilina via intramuscular no pós-operatório imediato como profilaxia antimicrobiana.

### Seguimento pós-operatório

Imediatamente após a operação, os animais foram alojados no biotério, em gaiolas individuais suspensas, recebendo ração comercial e água *ad libitum*, não sendo ministrado nenhum medicamento. Todos os coelhos apoiaram seus membros inferiores poucas horas após o retorno da anestesia.

### Técnica da eutanásia e coleta de tecido

Os coelhos receberam injeção de pentobarbital sódico na dose de 100mg/kg de peso por via intramuscular e foram colocados em caixa de clorofórmio.

Após a constatação da morte (midríase parálitica, parada dos batimentos cardíacos e dos movimentos respiratórios) os animais foram posicionados em decúbito dorsal horizontal na mesa cirúrgica. Efetuou-se a tricotomia dos membros posteriores e assepsia com álcool iodado a 50%. A articulação foi abordada por via de acesso parapatelar lateral, evitando-se a cicatriz operatória original e tomando-se cuidado para não danificar a cartilagem articular do côndilo femoral medial.

Procedemos a osteotomia longitudinal intercondiliana do fêmur, retirando o côndilo medial dos dois joelhos e o neomenisco resultante do crescimento de tecido na prótese. O material coletado foi imediatamente colocado em recipientes de vidro, individualmente identificados, contendo solução de Bouin.

### Método de análise histológica

Os espécimes foram processados e as lâminas foram coradas com tricrômico de Masson e picrosirius e submetidas à microscopia ótica comum. Nas lâminas que continham o neomenisco foi verificada a ocorrência ou não de crescimento de tecido neoformado por entre os poros da prótese polimérica e o grau de degradação e reabsorção da mesma. Nas lâminas que continham os côndilos femorais, realizou-se a histometria com o uso de programa computadorizado automatizado para contagem de células\* método pelo qual foi determinado o percentual de condrócitos nos côndilos femorais tanto do lado com implante da prótese, quanto do lado controle. Toda análise histológica foi feita por investigador independente

### Histometria

As lâminas coradas com tricrômico de Masson e picrosirius contendo os cortes dos côndilos femorais tanto do lado controle quanto do lado prótese, ou seja, sem e com implante da prótese, foram fotografadas individualmente e submetidas à um programa computadorizado automatizado (HLImage++97 – Histogram Tool API Western Vision Software, L.C., 1997 – versão 2,0,0,0) de contagem de porcentagem de matriz extracelular, possibilitando estabelecer também a porcentagem de condrócitos presentes na cartilagem articular do côndilo (Figura 3).



**Figura 3** – Exemplo de histograma computadorizado automatizado

A figura mostra a imagem da tela de computador de um histograma obtido pela fotografia de lâmina contendo corte da superfície articular do côndilo femoral de coelho. A matriz extracelular está corada em preto, neste programa indicado como *gray*. A seta branca mostra o número 0,906 que significa 90,6% de matriz extracelular. A porcentagem de condrócitos, vistos em branco na fotografia, com alguns exemplos marcados pelo círculo; é igual a diferença entre as duas partes (matriz e células), neste caso igual à 9,4% células (condrócitos), aqui vistos em branco seria igual a diferença, ou seja, igual a 9,4%. Como o programa conta a matriz extracelular, não existe falsa contagem de condrócitos.

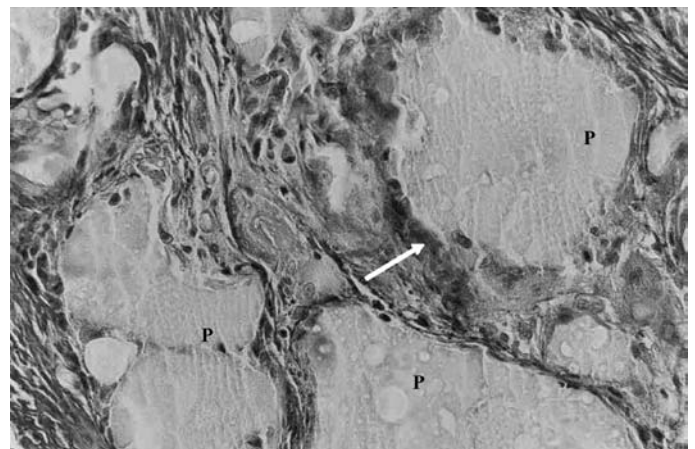
## RESULTADOS

Todas as próteses implantadas sofreram processo de degradação e absorção gradativa que pode ser observada desde a terceira semana pós-implante. Na sexta semana ocorreram maior degradação e invasão de tecido conjuntivo. No final da 12ª semana a prótese estava quase totalmente absorvida em 100% dos espécimes.

Também se observou o crescimento de tecido semelhante ao do menisco normal de joelho de coelho, com presença de colágeno e fibrocondrócitos, embora estes ainda não estivessem orientados em relação às fibras colágenas.

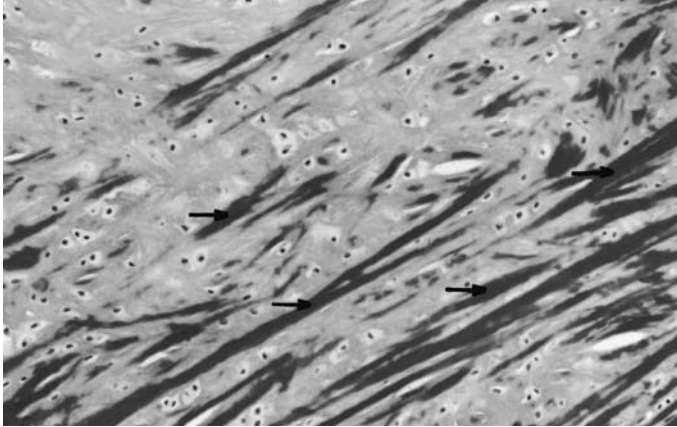
### Neomenisco

Após três semanas do implante, observa-se invasão de tecido conjuntivo subdividindo a prótese em unidades menores, ainda não degradadas. Esses fragmentos menores são os esferulitos. Observou-se também a presença de células gigantes de corpo estranho (Figura 4). Ainda

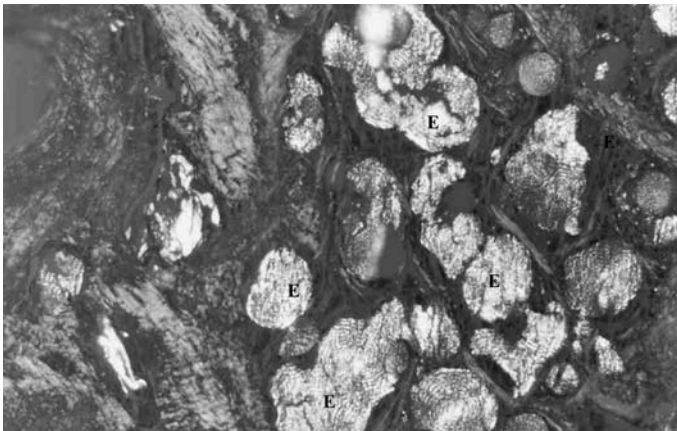


**Figura 4** – Corte transversal da prótese (P) três semanas após o implante. Início do processo de degradação da prótese e invasão do tecido. Notar a presença de célula gigante de corpo estranho (seta). Tricrômico de Masson, 170 x

não se observam células típicas de menisco normal (Figura 5). A região branca observada na Figura 6 refere-se à prótese ainda não degradada. Essas regiões birrefringentes compõem os esferulitos da prótese, circundados por fibras de colágeno.



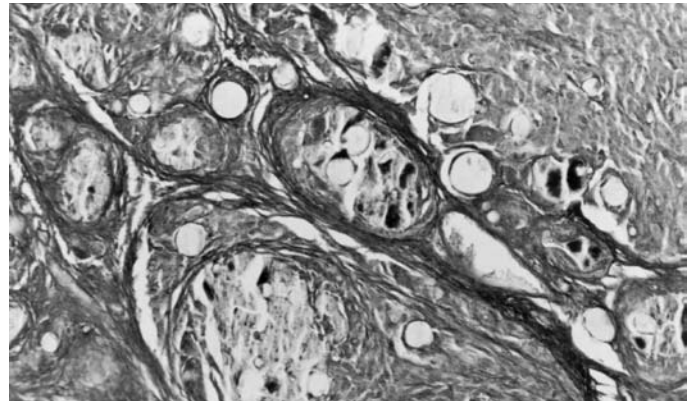
**Figura 5** – Corte transversal de menisco de coelho, mostrando os fibrocondrócitos, dispersos em uma matriz extracelular e o padrão de orientação das fibras de colágeno (setas). Tricrômico de Masson, 200 x



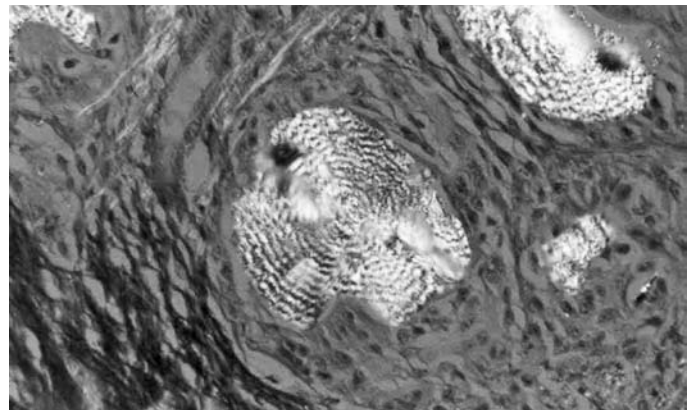
**Figura 6** – Corte transversal da prótese três semanas após o implante. Notar presença de esferulitos (E) referentes ao polímero degradado e fibras colágenas. Com polarização. Picrosirius, 170 x

Os esferulitos são observados somente com incidência da luz polarizada, devido à diferença de índice de refração das regiões cristalina e amorfa. Não foram observadas ainda células típicas do menisco normal.

Após seis semanas verifica-se intensa degradação do material, conseqüentemente, maior invasão tecidual comparado com três semanas (Figura 7). Ainda não foi possível observar fibrocondrócitos. Com a luz polarizada, observa-se fragmentos da prótese mais dispersos, representado pelas regiões brilhantes na foto. (Figura 8). Após 12 semanas ainda se verifica a presença da prótese

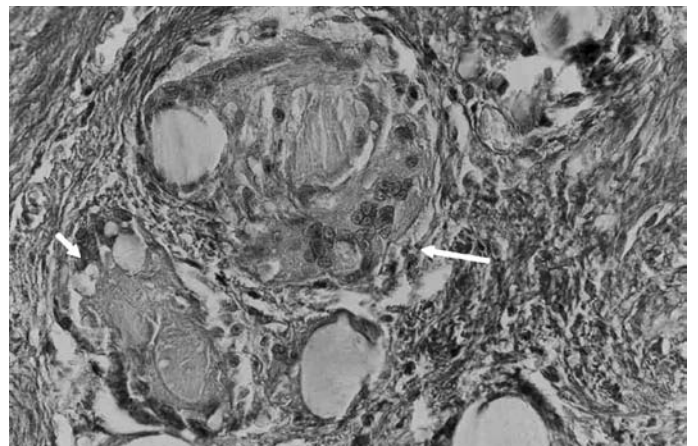


**Figura 7** – Corte transversal da prótese após seis semanas. Observa-se intensa degradação e uma maior invasão tecidual. Tricrômico de Masson, 170 x

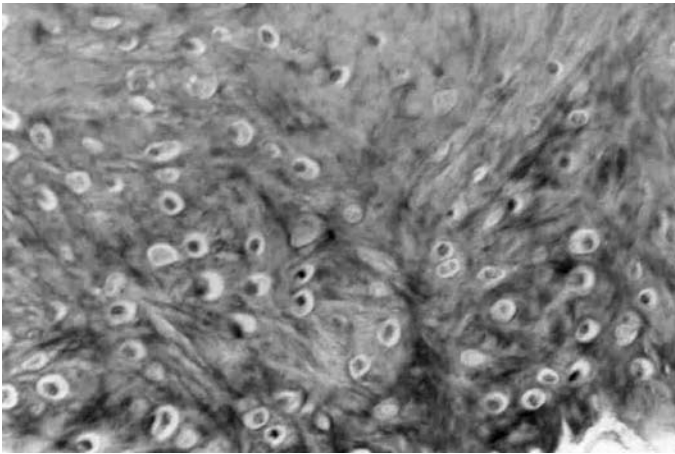


**Figura 8** – Corte transversal da prótese após seis semanas. Observa-se fragmentos do polímero mais dispersos, representado pelas regiões brilhantes na foto. Com polarização. Picrosirius, 170 x

e de células gigantes de corpo estranho em algumas lâminas (Figura 9). Em outras lâminas não foi possível encontrar a prótese, mas somente fibrocartilagem, porém, com as fibras colágenas pouco orientadas (Figura 10).



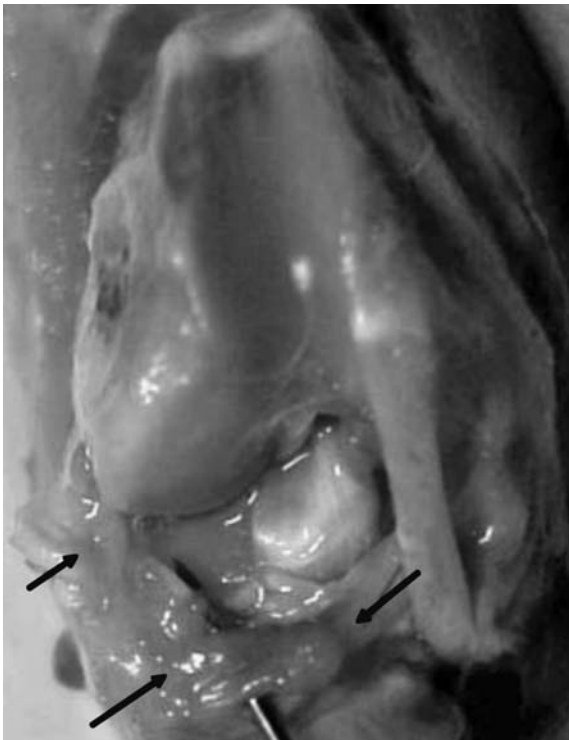
**Figura 9** – Corte transversal da prótese totalmente invadida por tecido conjuntivo após 12 semanas. Podemos verificar a presença de células gigantes de corpo estranho (setas). Tricrômico de Masson, 425 x



**Figura 10** – Corte transversal após 12 semanas onde se observa apenas a presença de fibrocartilagem. Tricrômico de Masson, 290 x

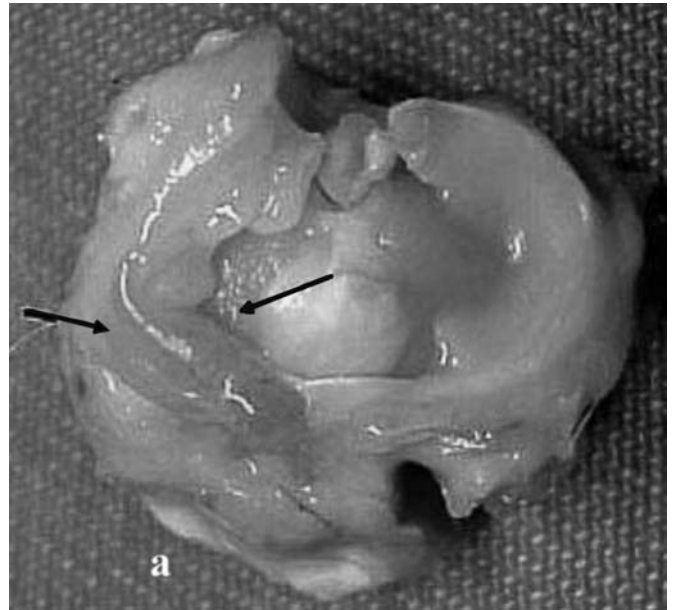
### Aspecto macroscópico

Após três semanas da implantação, a prótese apresenta aspecto macroscópico amarelado e de consistência gelatinosa (Figura 11). Já a partir da sexta semana observa-se uma consistência mais firme e resistente à manipulação (Figura 12).

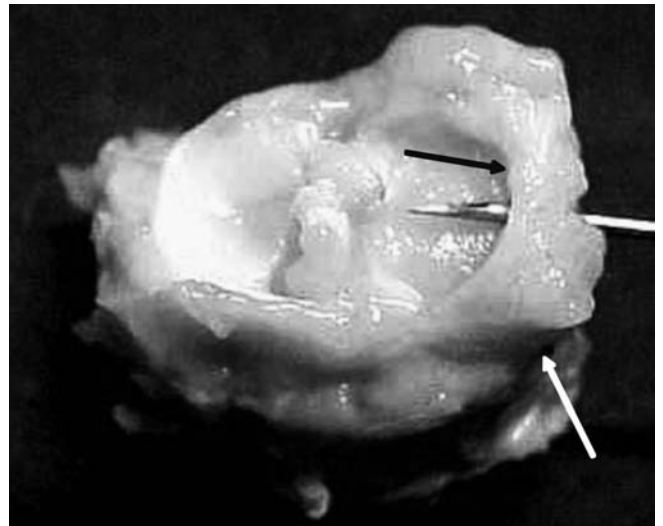


**Figura 11** – Aspectos macroscópicos do joelho de coelhos três semanas após o implante da prótese polimérica (setas). O implante apresenta aspecto e consistência gelatinosa de cor amarelada

Com 12 semanas o neomenisco tem consistência firme, fibrocartilaginosa cor semelhante à do menisco normal (Figura 13).



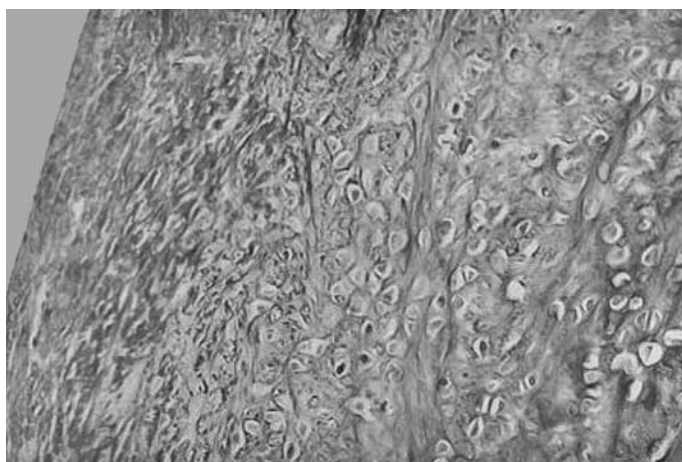
**Figura 12** – Aspecto macroscópico do neomenisco formado à partir da prótese implantada há seis semanas (setas). Consistência mais firme, resistente à manipulação



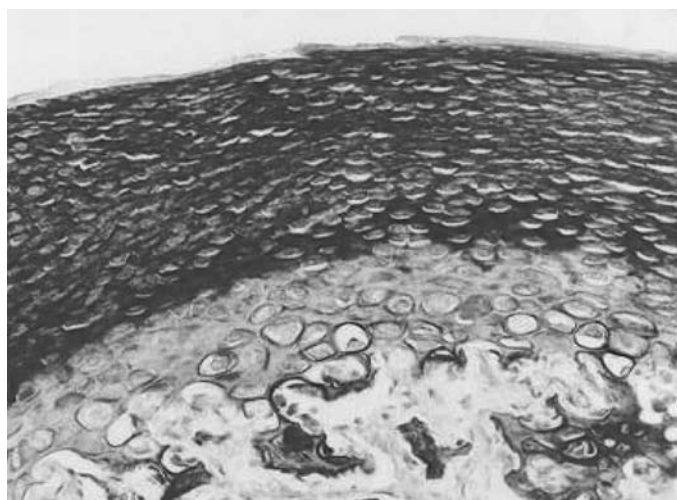
**Figura 13** – Aspecto macroscópico do neomenisco formado à partir da prótese implantada há 12 semanas (setas). O neomenisco tem consistência firme, fibrocartilaginosa e cor semelhante à do menisco normal

### Côndilos femorais

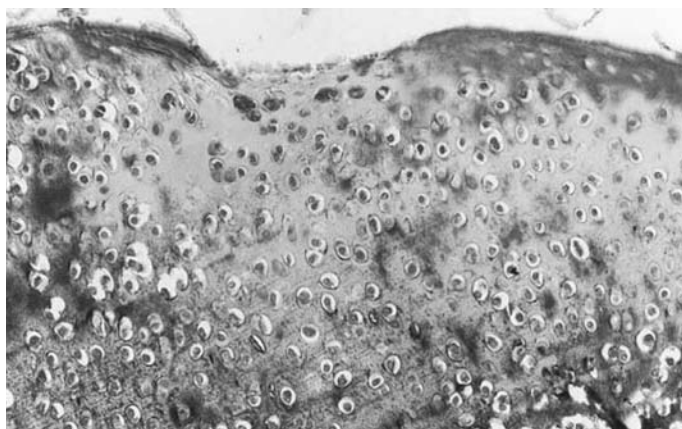
A análise histológica da cartilagem articular do côndilo femoral no lado onde implantou-se a prótese de polímero, apresentou invasão de tecido conjuntivo, apresentando muitos condrócitos em toda sua extensão após três semanas de implante. No côndilo controle com três semanas os condrócitos estavam situados mais internamente. A camada mais superficial da cartilagem apresentou sinais de desarranjo celular e maior concentração de fibras colágenas (Figuras 14 e 15).



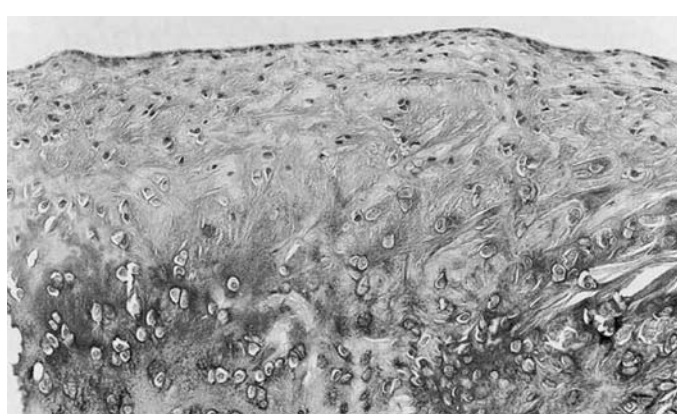
**Figura 14** – Côndilo controle com três semanas, apresentando poucos condrocitos, situados mais internamente. Notar mais superficialmente grande acúmulo de fibras colágenas. Tricrômico de Masson, 50 x



**Figura 16** – Côndilo controle com seis semanas, apresentando poucos condrocitos, situados mais internamente, e tecido conjuntivo denso mais superficialmente. Tricrômico de Masson, 50 x



**Figura 15** – Côndilo prótese com três semanas, apresentando muitos condrocitos, em todas as camadas. Tricrômico de Masson, 50 x



**Figura 17** – Côndilo prótese com seis semanas apresentando muitos condrocitos, em todas as camadas do côndilo. Tricrômico de Masson, 50 x

Após seis semanas verifica-se que o côndilo controle apresenta condrocitos nas camadas mais profundas, apresentando na sua camada mais superficial um tecido conjuntivo denso praticamente acelular. Já o côndilo onde a prótese foi implantada há seis semanas apresenta condrocitos distribuídos de forma mais equitativa em todas as suas camadas (Figuras 16 e 17).

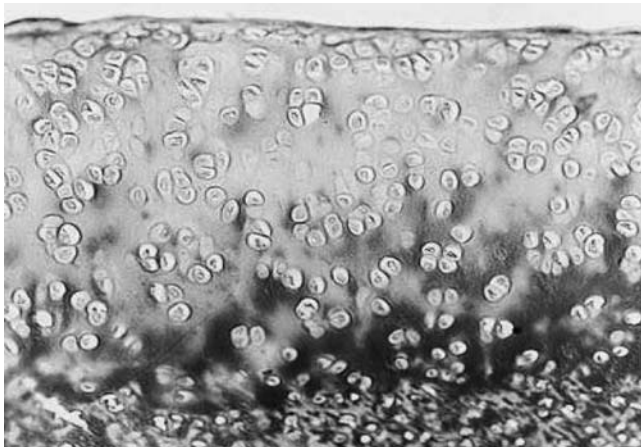
Com 12 semanas de implante, o côndilo controle apresenta um maior número de condrocitos nas camadas mais internas, com aspecto de desarranjo celular na superfície articular. A cartilagem do côndilo prótese apresenta distribuição mais homogênea e organizada de condrocitos em todas as suas camadas (Figuras 18 e 19).

## ANÁLISE ESTATÍSTICA\*\*

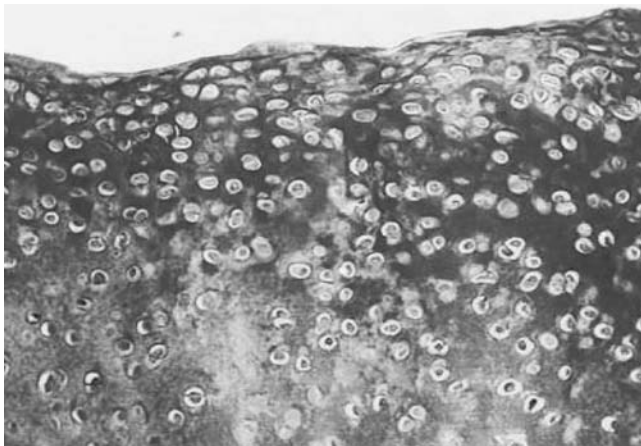
Realizou-se a distribuição de frequência absoluta (n) e relativa (%) das características nominais (qualitativas) ou dados enumerativos (atributos): sexo (macho ou fêmea), lado de colocação da prótese (direito ou esquerdo) e da presença de fibrocondrocitos no neomenisco (ausente ou presente).

As frequências da ocorrência de cada atributo (qualidade), de acordo com os grupos três semanas, seis semanas e 12 semanas (tempo de implante) e TOTAL (geral), foram apresentadas em tabelas de contingência e as proporções (%) nos grupos, representadas por gráficos de setores.

\*\* Utilizaram-se a terminologia estatística e as definições de acordo com o GUIA PARA EXPRESSÃO DA INCERTEZA DE MEDIÇÃO, Segunda Edição Brasileira do Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (BIPM, IEC, IFCC, ISSO, IUPAC, IUPAP, OIML, 1983). Edição Revisada (Agosto de 1998) – Rio de Janeiro: ABNT, INMETRO, SBM, 1998.



**Figura 18** – Côndilo controle com 12 semanas, apresentando mais condrócitos no interior do que na superfície articular. Tri-crômico de Masson, 50 x



**Figura 19** – Côndilo prótese com 12 semanas, apresentando quantidade semelhante de condrócitos na superfície articular e matriz. Picrosirius, 50 x

Para a análise das grandezas específicas (variáveis) realizou-se a estatística descritiva das características ordinais (quantitativas), média (M), desvio padrão (DP), erro padrão da média (EPM), valores máximo (MAX) e mínimo (MIN) e número de casos (N).

Utilizou-se o arredondamento científico e os resultados foram apresentados com até duas casas após a vírgula ou até o primeiro número significativo nos resultados estatísticos. Adotou-se o nível de confiança de 5% ( $\alpha = 0,05$ ). Nas tabelas, as diferenças estatisticamente comprovadas foram evidenciadas por asteriscos (\*).

A estatística descritiva das grandezas de acordo com os grupos (amostras), três semanas, seis semanas e 12 semanas e entre controle e prótese foram apresentadas em tabelas estatísticas e representadas em gráficos de colunas.

Nas comparações das frequências de classe em relação à presença de fibrocondrócitos no neomenisco não se pôde aplicar o teste do Qui-quadrado (número de

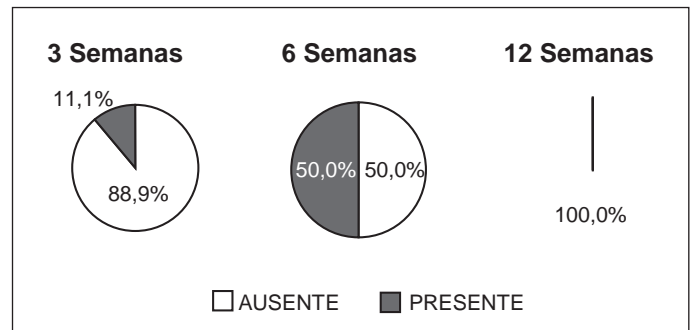
células inferiores a cinco e de zero superior ao limite admissível). Decidiu-se verificar a diferença entre os grupos 12 semanas (final) e três semanas (inicial) pelo teste exato de Fisher (Tabela 1 e Figura 20).

**Tabela 1** – Distribuição de frequência, absoluta (n) e relativa (%), da presença de fibrocondrócitos nos cortes histológicos dos neomeniscos segundo o tempo de implante, três, seis e 12 semanas. Comparação entre três e 12 semanas pelo teste exato de Fisher ( $\alpha = 0,05$ )

	Presença de fibrocondrócitos no neomenisco							
	3 semanas		6 semanas		12 semanas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	8	34,8	4	17,4	0	0,0	12	32,2
Presente	1	4,3	4	17,4	6	26,1	11	47,8
Total	9	39,1	8	34,8	6	26,1	23 <sup>1</sup>	100,0

<sup>1</sup>23 coelhos avaliados dos 35 iniciais – perda de lâminas

Fisher  $p = 0,001^*$



**Figura 20** – Distribuição de frequência relativa (%) da presença de fibrocondrócitos nos cortes histológicos dos neomeniscos segundo o tempo de implante em semanas

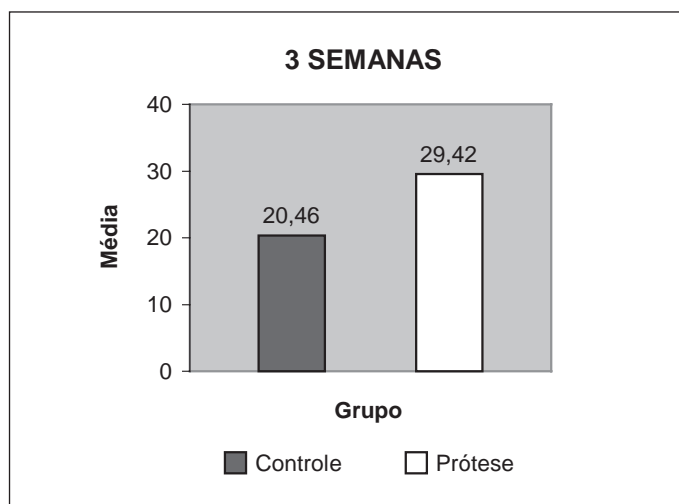
Nas comparações entre os dois grupos, controle e prótese, quanto as variáveis não paramétricas porcentagem de condrócitos (%) – três semanas, seis semanas e 12 semanas – utilizou-se o teste *U* de Mann-Whitney (Tabelas 2, 3 e 4 e Figuras 21, 22 e 23).

**Tabela 2** – Estatística descritiva da máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos côndilos femorais, dentre os vários cortes histológicos de cada côndilo, com ou sem prótese (neomenisco), após três semanas de implante. Comparação pelo teste *U* de Mann-Whitney ( $\alpha = 0,05$ )

	Porcentagem de condrócitos (%) – 3 semanas	
	Controle	Prótese
M	20,46	29,42
DP	2,38	11,72
EPM	1,07	4,78
MAX	22,9	48,2
MIN	17,6	15,8
N	5	6

*U* de Mann-Whitney  $U_c = 3$   $U = 9,0$   $p > 0,05$



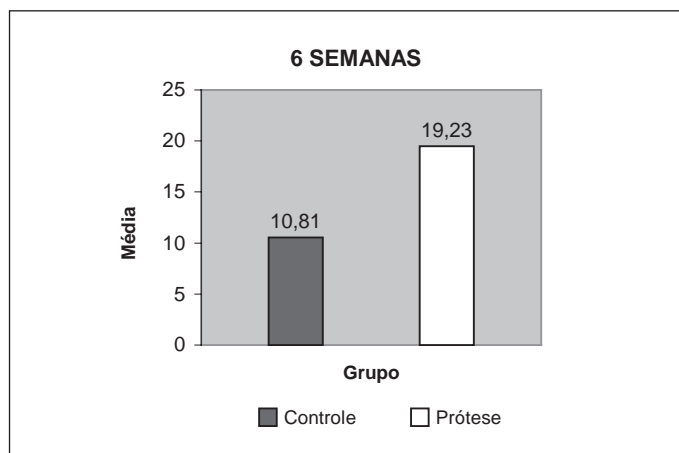


**Figura 21** – Máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos côndilos femorais, dentre os vários cortes histológicos de cada côndilo, com ou sem prótese (neomenisco), após três semanas de implante

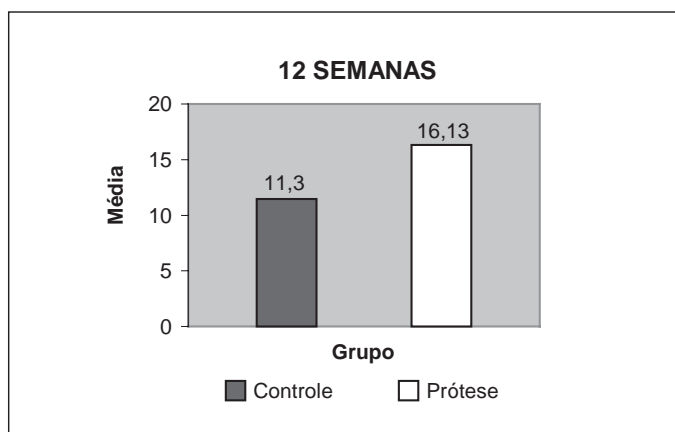
**Tabela 3** – Estatística descritiva da máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos côndilos femorais, dentre os vários cortes histológicos de cada côndilo, com ou sem prótese (neomenisco), após seis semanas de implante. Comparação pelo teste *U* de Mann-Whitney ( $\alpha = 0,05$ )

	Porcentagem de condrócitos (%) – 6 semanas	
	Controle	Prótese
M	10,81	19,23
DP	0,53	6,87
EPM	0,20	2,81
MAX	11,5	29,5
MIN	10,2	11,7
N	7	6

U de Mann-Whitney     $U_c = 6$      $U = 0,0$      $p < 0,05^*$



**Figura 22** – Máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos côndilos femorais, dentre os vários cortes histológicos de cada côndilo, com ou sem prótese (neomenisco), após seis semanas de implante



**Figura 23** – Máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos côndilos femorais, dentre os vários cortes histológicos de cada côndilo, com ou sem prótese (neomenisco), após 12 semanas de implante

**Tabela 4** – Estatística descritiva da máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos côndilos femorais, dentre os vários cortes histológicos de cada côndilo, com ou sem prótese (neomenisco), após 12 semanas de implante. Comparação pelo teste *U* de Mann-Whitney ( $\alpha = 0,05$ )

	Porcentagem de condrócitos (%) – 12 semanas	
	Controle	Prótese
M	11,30	16,13
DP	1,01	3,00
EPM	0,45	1,73
MAX	12,6	19,6
MIN	10,2	14,3
N	5	3

U DE MANN-WHITNEY     $U_c = 0,0$      $U = 0,0$      $P < 0,05^*$

Nas comparações entre os três grupos quanto as variáveis não paramétricas – porcentagem de condrócitos (%) no côndilo sem prótese-controle (Tabela 5 e Figura 24) e porcentagem de condrócitos (%) no côndilo com prótese-neomenisco (Tabela 6 e Figura 25) –, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e as diferenças significantes foram discriminadas pelo teste de comparações múltiplas modificado por Dunn (Tabela 5 e Figura 24).

## DISCUSSÃO

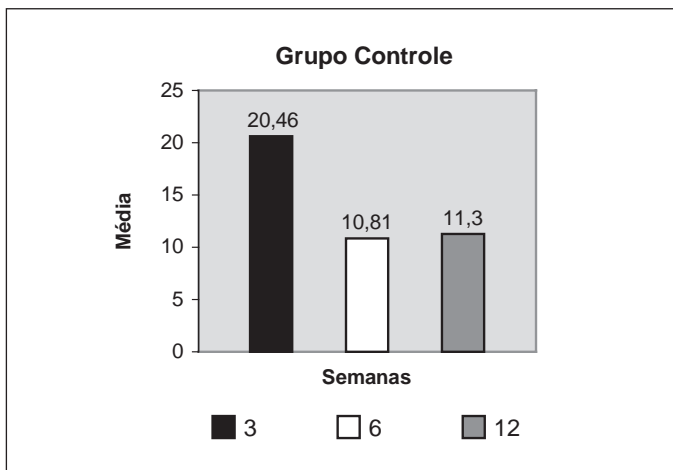
Por muitos anos, nenhuma ou pouca importância foi dada aos meniscos e o tratamento de sua lesão limitou-se a menisectomia<sup>(11-13)</sup>.

Em 1897, o inglês Bland-Sutton *apud* Annandale<sup>(11)</sup> afirmou serem os meniscos estruturas originadas de remanescentes musculares da perna e sem nenhuma função.

**Tabela 5** – Estatística descritiva da máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos cêndilos femorais, do lado sem prótese (controle), dentre os vários cortes histológicos de cada cêndilo, segundo o tempo de implante, três, seis e 12 semanas. Comparação pelo teste de Kruskal-Wallis e discriminação pelo teste de comparações múltiplas modificado por Dunn ( $\alpha = 0,05$ )

	Porcentagem de condrócitos (%) no cêndilo sem prótese – Controle		
	3 semanas	6 semanas	12 semanas
M	20,46	10,81	11,30
DP	2,38	0,53	1,01
EPM	1,07	0,20	0,45
MAX	22,9	11,5	12,6
MIN	17,6	10,2	10,2
N	5	7	5

Kruskal-Wallis H = 10,4 p = 0,006\*  
Dunn 3 semanas > 6 semanas

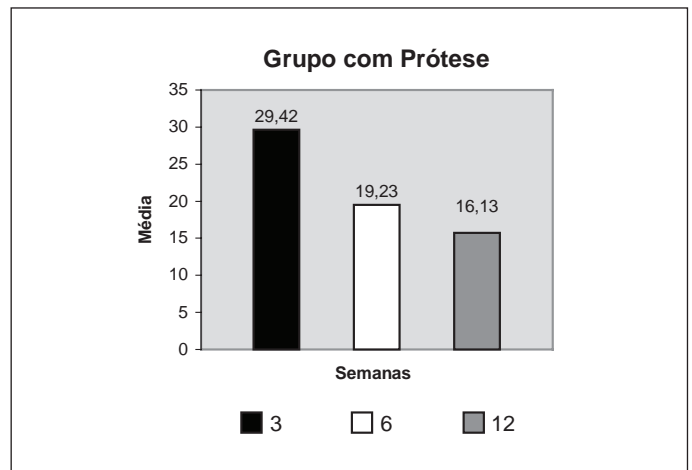


**Figura 24** – Máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos cêndilos femorais, do lado sem prótese (controle), dentre os vários cortes histológicos de cada cêndilo, segundo o tempo de implante em semanas

**Tabela 6** – Estatística descritiva da máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos cêndilos femorais, do lado com prótese (neomenisco), dentre os vários cortes histológicos de cada cêndilo, segundo o tempo de implante, três, seis e 12 semanas. Comparação pelo teste de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0,05$ )

	Porcentagem de condrócitos (%) no cêndilo com prótese – Neomenisco		
	3 semanas	6 semanas	12 semanas
M	29,42	19,23	16,13
DP	11,72	6,87	3,00
EPM	4,78	2,81	1,73
MAX	48,2	29,5	19,6
MIN	15,8	11,7	14,3
N	6	6	3

Kruskal-Wallis H = 5,27 p = 0,07



**Figura 25** – Máxima porcentagem de condrócitos (%) verificada na cartilagem dos cêndilos femorais, do lado com prótese (neomenisco), dentre os vários cortes histológicos de cada cêndilo, segundo o tempo de implante em semanas

No final do século XVII, o cirurgião inglês Thomas Annandale *apud* AAOS<sup>(12)</sup> publica artigo no *British Medical Journal*, no qual demonstra sua preocupação em salvar meniscos. Poucos anos mais tarde seu compatriota, Sir Robert Jones<sup>(13)</sup> à época ortopedista mundialmente respeitado, critica a posição do seu colega declarando que a sutura da cartilagem meniscal deve ser considerada uma operação obsoleta.

Os meniscos têm forma semilunar e sua superfície superior, em contato com o cêndilo femoral, é côncava, enquanto a superfície em contato com a tíbia é ligeiramente convexa, o que anula a incongruência geométrica da anatomia óssea do joelho<sup>(12,14)</sup>.

São constituídos por tecido conectivo com poucas células distribuídas em abundante matriz extracelular composta por colágeno (aproximadamente 60% a 70% do seu peso seco), proteoglicanos, glicoproteínas, elastina e água<sup>(12)</sup>.

Entre suas importantes funções podemos citar a distribuição de forças sobre a cartilagem articular, absorção de choques durante o carregamento dinâmico e provavelmente ajuda na lubrificação articular. Adapta-se bem à sustentação de peso, especialmente em áreas de carga e movimento como nas articulações sinoviais<sup>(12)</sup>.

Os meniscos do joelho são estruturas pouco vascularizadas. A vascularização diminui da inserção marginal capsular periférica para o centro articular<sup>(15-18)</sup>.

Doze semanas foram definidas como o tempo mais longo de manutenção do implante porque é no fim deste período que ocorre a transformação dos fibrócitos nos fibrocondrócitos<sup>(19-22)</sup>.

Coelhos foram escolhidos para o nosso estudo, por serem animais de fácil manejo, muito resistentes a infecções e com tamanho adequado para a realização do experimento. Também concorreu para essa escolha o grande número de trabalhos internacionais utilizando esses animais<sup>(5,7,18,20,23-34)</sup>.

Nos estudos pilotos de Pezzin<sup>(35)</sup>, os ensaios mecânicos de tração das membranas compostas por 80% de poli (paradióxanona) e 20% de poli (L-ácido láctico), obtidas por evaporação de solvente, foram as que apresentaram módulo de rigidez mais baixo, sendo, portanto a mistura mais flexível.

O termo *polímero* tem origem no grego *poly* que significa *muito*, e *meros*, que é igual a *partes*. Os polímeros são macromoléculas formadas por unidades repetitivas denominadas monômeros. Um dos exemplos mais conhecidos é o polietileno, composto por repetidas moléculas de etileno.

Conceitualmente, polímeros biodegradáveis são aqueles que sofrem degradação pela atividade vital do organismo, enquanto bioabsorvíveis sofreriam processo de hidrólise pelos fluidos corpóreos, ocorrendo sua gradual absorção.

O emprego de biomateriais, tais quais os polímeros biodegradáveis e os bioabsorvíveis, têm papel crescente no arsenal terapêutico médico. Podemos citar os fios de sutura, substitutos da pele, guias condutores do crescimento de nervos e vasos, e dispositivos ortopédicos como placas e parafusos. Como exemplo temos os fios de sutura *Dexon*<sup>®</sup> composto de poli (ácido glicólico), e o *PDS*<sup>®</sup> ou *polidioxanone suture*, composto de poli (paradióxanona).

Alguns critérios devem ser obedecidos para implantar um biomaterial no corpo humano. Entre eles: serem atóxicos, velocidade adequada do absorção, baixa resposta imunológica, carcinogênica e trombogênica<sup>(36)</sup>.

A membrana polimérica proposta para uso como prótese de menisco deve atender características tais como porosidade, biocompatibilidade, resistência mecânica, flexibilidade, forma ou desenho geométrico, tamanho adequado e composição para permitir o crescimento de tecido entre os seus poros. A porosidade deve ser tal que permita a invasão e fixação do tecido biológico. A relação entre o tamanho dos poros e das células invasoras é muito importante<sup>(34,36-42)</sup>.

A preocupação com o tratamento das lesões meniscais, e principalmente em salvar meniscos, dessa forma salvando joelhos, é bastante antiga<sup>(5,8,11,20)</sup>.

Vários métodos têm sido utilizados, entre os quais podemos destacar as meniscectomias parciais ou seletivas<sup>(2,6,12,14,43-49)</sup>, a utilização de retalhos de sinovial<sup>(7,25,27,28,32,50)</sup>, o uso de diferentes tecidos na substituição<sup>(37,50-53)</sup>, as suturas meniscais<sup>(6,7,9-11,12,14,43,46-48)</sup>, os transplantes meniscais<sup>(16,23,51,53-60)</sup> e as próteses meniscais<sup>(16,30,31,34,37,38,61-63)</sup>.

Cada um deles apresenta vantagens e desvantagens. As meniscectomias parciais, ocasionalmente ressecam porção significativa do menisco deixando um espaço morto muito grande. Por outro lado, quando são realizados longe da inserção periférica capsular do menisco, provavelmente pelas características da sua vascularização, não conseguem regenerar nenhum tecido meniscal.

O emprego de retalhos de sinovial parece cumprir um papel na indução do crescimento de tecido meniscal, mas apenas em pequenos defeitos, ou como ponte entre a sinovial justa capsular e lesões mais centrais.

O uso de enxertos heterólogos está sujeito ao importante problema da rejeição pelo organismo receptor. O emprego de tecidos com funções diversas daquelas do menisco, como por exemplo, tendões, mesmo quando homólogo ou autólogo, não parece animador principalmente quanto aos resultados mecânicos.

As suturas meniscais estão limitadas a lesões marginais, pequenas e recentes, ou seja, localizadas na zona melhor vascularizada, menores que 1,3 centímetros de extensão longitudinal e ocorridas há menos que dois ou três meses. Diferentes técnicas e artefatos vêm sendo estudados, tais como as suturas de dentro para fora, ou as de fora para dentro; e a fixação com setas de polímero.

Quanto aos transplantes, talvez sejam como as próteses os tratamentos mais promissores. Existem problemas ainda não resolvidos quanto aos aspectos imunológicos, quanto aos métodos de esterilização e avaliação pré-operatória do tamanho adequado do transplante<sup>(59)</sup>. É importante lembrar que a disponibilidade de doadores, a exemplo de outros órgãos ou tecidos, ainda é um obstáculo para o sucesso desses métodos.

O primeiro transplante meniscal foi realizado em 1984 por Milachowski *et al*<sup>(57)</sup>. Com o refinamento da técnica e dos critérios de indicação, os resultados melhoraram e, pode-se dizer, que hoje este procedimento está sob estudo investigativo, mais do que experimental. A diferença entre considerar o estudo investigativo é que ele representa algum grau de sucesso, no entanto, não é tão predictível como gostaríamos que fosse.

Wickiewicz *et al*<sup>(60)</sup> fez o primeiro transplante meniscal artroscópico e apresentou um trabalho com 10 anos de seguimento pós-operatório de 96 casos com quase 50% de insucesso. Diz que a principal razão disto foi incluir casos nos quais já havia artrose moderada para grave. A seleção cuidadosa dos candidatos ao transplante meniscal é muito importante.

Outro ponto importante é o tamanho adequado do enxerto. Também precisam ser observados os lados, direito ou esquerdo; o compartimento, medial ou lateral; o peso e a altura do doador e do receptor. Outro dado muito relevante é à maneira de preservação e armazenamento dos enxertos já que alguns métodos de esterilização por irradiação enfraquecem os enxertos. Certamente é recomendável realizar a cirurgia o mais precocemente possível enquanto as alterações artrósicas ainda não são tão marcadas. Parece improvável que osteoartrose degenerativa severa seja revertida pela implantação de um enxerto meniscal<sup>(60)</sup>.

Os estudos com próteses incluíram diversos tipos de materiais com os mais variados resultados. Algumas tentativas foram feitas com o emprego de poliuretano<sup>(37)</sup>, teflon<sup>(64)</sup>, colágeno<sup>(61-63)</sup>, poliéster<sup>(34)</sup>, fibras de carbono<sup>(32,34,65)</sup>, dacron<sup>(30,31)</sup> e combinações desses materiais entre si<sup>(30,31,65)</sup>. As fibras de carbono quase sempre induziram sinovites, causando problemas de difícil solução. Materiais como o dacron, teflon e poliéster, provavelmente pelo alto grau de rigidez, são abrasivos e não facilitam o crescimento celular. O uso do teflon não impediu o aparecimento de alterações artrósicas<sup>(64)</sup>.

Nenhuma das próteses parece restaurar a biomecânica normal dos joelhos, nem impedir o surgimento de alterações artrósicas. As próteses feitas sobre moldes de colágeno, permitem crescimento tecidual melhor que as outras pesquisadas, causam menos problema para a cartilagem articular, mas tem ainda o problema da imunogenicidade. No entanto, parecem ser um caminho a ser pesquisado.

O objetivo de nosso estudo foi avaliar o grau de degradação e de reabsorção da prótese e o crescimento de um neomenisco.

Considerando a cartilagem articular do côndilo femoral medial podemos afirmar que foi protegida de algum modo pela prótese, já que mais condrócitos poderiam ser vistos em todas as camadas do cartilagem no lado em que o dispositivo foi implantado comparado ao lado controle.

A análise estatística demonstra que com três semanas pós-implante não ocorreu diferença na porcentagem de condrócitos no lado controle e lado prótese. Já com seis e com 12 semanas a porcentagem de condrócitos no lado prótese foi maior que no lado controle.

Na análise estatística dos côndilos femorais observamos diminuição maior da porcentagem de células cartilaginosas no lado sem a prótese quando comparado ao lado com o implante da mesma. Isso representa uma degeneração da cartilagem e, portanto, osteoartrose degenerativa mais importante no lado controle, e coincide com os achados anteriores da literatura<sup>(1-3,5,66)</sup>.

Nossos resultados sugerem que a prótese polimérica apresenta grande potencial na substituição do menisco. Acreditamos que as próteses poliméricas porosas serão certamente uma das alternativas no tratamento profilático da osteoartrose secundária do joelho humano, sendo clinicamente aplicável principalmente para atletas jovens que sofreram lesões meniscais graves e irreparáveis.

Acreditamos que futuramente os moldes poliméricos porosos deverão ser uma das alternativas no tratamento profilático da osteoartrose secundária, pós-traumática do joelho humano, com aplicação clínica importante na prevenção dessa patologia, principalmente nos pacientes jovens com graves lesões meniscais.

Provavelmente as membranas de polímeros irão desempenhar papel essencial na estruturação de moldes que permitirão a construção de tecidos e órgãos a partir das próprias células do paciente, permitindo soluções mais biológicas e menos agressivas para uma série de patologias.

A engenharia do tecido provavelmente mudará a história da medicina no futuro próximo e os polímeros serão parte dela.

## CONCLUSÕES

- 1 – A prótese polimérica sofre degradação e absorção gradual.
- 2 – Ocorre crescimento de tecido por entre os poros da prótese com características histológicas semelhantes à do menisco normal de coelho.
- 3 – A cartilagem articular dos côndilos femorais no lado com implante da prótese apresenta maior número de condrócitos em todas as suas camadas.
- 4 – A cartilagem articular dos côndilos femorais no lado sem implante da prótese apresenta menor número de condrócitos, principalmente na sua camada mais superficial.

## AGRADECIMENTO

Profa. Dra. Ana Paula Testa Pezzin, Departamento de Engenharia Ambiental / UNIVILLE, Profa. Dra. Maria do Carmo Alberto Rincón, Depto. Ciências Fisiológicas do CCMB - PUC SP, Profa. Dra. Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia, Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Unicamp, foram importantes colaboradoras na execução do trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Aagaard H, Verdonk R. Function of the normal meniscus and consequences of meniscal resection. *Scand J Med Sci Sports*. 1999;9(3):134-40.
2. Allen PR, Denham RA, Swan AV. Late degenerative changes after meniscectomy. Factors affecting the knee after operation. *J Bone Joint Surg Br*. 1984;66(5):666-71.
3. Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Am*. 1948;30B(4):664-70.
4. Johnson RJ, Kettelkamp DB, Clark W, Leaverton P. Factors effecting late results after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56(4):719-29.
5. Korkala O, Karaharju E, Grönblad M, Aalto K. Articular cartilage after meniscectomy. Rabbit knees studied with the scanning electron microscope. *Acta Orthop Scand*. 1984;55(3):273-7.
6. DeHaven KE. Meniscus repair in the athlete. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;(198):31-5.
7. Ghadially FN, Wedge JH, Lalonde JM. Experimental methods of repairing injured menisci. *J Bone Joint Surg Br*. 1986;68(1):106-10.
8. Hughston JC. A simple meniscectomy. *J Sports Med*. 1975;3(4):179-87.
9. Wageck JM., Rockett PRP. Sutura meniscal artroscópica. *Rev Bras Ortop*. 1992;27(6):395-8.
10. Amoczyk JM. Sutures meniscais. In: Camanho GL. *Patologia do joelho*. São Paulo: Sarvier; 1996. p. 45-50.
11. Annandale T. An operation for displaced semilunar cartilage. *Br Med J*. 1885;1:779-81.
12. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Arthroscopic meniscus repair. *Monograph Series*, Rosemont; 1999. 63p.
13. Jones R. Notes on derangement of the knee. *Ann Surg*. 1909;50:969-1001.
14. Amatzuzi MM. Os meniscos do joelho. *Acta Ortop Bras*. 1993; 1:97-104.
15. Amoczyk SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. *Am J Sports Med*. 1982;10(2):90-5.
16. Amoczyk SP. Building a meniscus. Biologic considerations. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(367 Suppl):S244-53.
17. Cohen M, Granata Junior GSM, Ejnisman B, Seixas MT, de Vicenze V. Estudo da vascularização do menisco humano. *Rev Bras Ortop*. 1998;33(4):264-70.
18. Bombelli R. Sulla vascularizzazione dei menischi articolare del ginocchio del coniglio. *Nuffield Orthopaedic Centre: Oxford*; 1957. p.119-25.
19. Amoczyk SP, Warren RF, Kaplan N. Meniscal remodeling following partial meniscectomy--an experimental study in the dog. *Arthroscopy*. 1985;1(4):247-52.
20. King D. The healing of semilunar cartilages. *J Bone Joint Surg Am*. 1936;18:333-42.
21. Moon MS, Kim JM, Ok IY. The normal and regenerated meniscus in rabbits. Morphologic and histologic studies. *Clin Orthop Relat Res*. 1984;(182):264-9.
22. Smillie IS. Observations on the regeneration of the semilunar cartilages in man. *J Bone Joint Surg Br*. 1944;31:398-401.
23. Cummins JF, Mansour JN, Howe Z, Allan DG. Meniscal transplantation and degenerative articular change: an experimental study in the rabbit. *Arthroscopy*. 1997;13(4):485-91.
24. Goertzen D, Gillquist J, Messner K. Tensile strength of the tibial meniscal attachments in the rabbit. *J Biomed Mater Res*. 1996;30(1):125-8.
25. He L. [An experimental study on accelerating regeneration of meniscus with synovial flap implant in the rabbit knee]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1993;31(10):591-2.
26. Heatley FW. The meniscus--can it be repaired? An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*. 1980;62(3):397-402.
27. Huang TL, Lin GT, O'Connor S, Chen DY, Barmada R. Healing potential of experimental meniscal tears in the rabbit. Preliminary results. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(267):299-305.
28. Kim JM, Moon MS. Effect of synovectomy upon regeneration of meniscus in rabbits. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;(141):287-94.
29. Messner K, Lohmander LS, Gillquist J. Cartilage mechanics and morphology, synovitis and proteoglycan fragments in rabbit joint fluid after prosthetic meniscal substitution. *Biomaterials*. 1993;14(3):163-8.
30. Messner K, Gillquist J. Prosthetic replacement of the rabbit medial meniscus. *J Biomed Mater Res*. 1993;27(9):1165-73.
31. Sommerlath K, Gillquist J. The effect of a meniscal prosthesis on knee biomechanics and cartilage. An experimental study in rabbits. *Am J Sports Med*. 1992;20(1):73-81.
32. Veth RP, den Heeten GJ, Jansen HW, Nielsen HK. An experimental study of reconstructive procedures in lesions of the meniscus. Use of synovial flaps and carbon fiber implants for artificially made lesions in the meniscus of the rabbit. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;(181):250-4.
33. Walsh CJ, Goodman D, Caplan AI, Goldberg VM. Meniscus regeneration in a rabbit partial meniscectomy model. *Tissue Eng*. 1999;5(4):327-37.
34. Wood DJ, Minns RJ, Strover A. Replacement of the rabbit medial meniscus with a polyester-carbon fibre bioprosthesis. *Biomaterials*. 1990;11(1):13-6.
35. Pezzin APT. Obtenção e caracterização de blendas de poli (paradióxanona) e poli (L-ácido láctico) (PPD/PLLA) para aplicação como prótese de menisco bioabsorvível. Tese [doutorado]. Campinas: Faculdade de Engenharia Mecânica da Unicamp; 2001.
36. Sittiger M, Reitzel D, Dauner M, Hierlemann H, Hammer C, Kastenbauer E, Planck H, Burmester GR, Bujia J. Resorbable polyesters in cartilage engineering: affinity and biocompatibility of polymer fiber structures to chondrocytes. *J Biomed Mater Res*. 1996;33(2):57-63.
37. de Groot JH, de Vrijer R, Pennings AJ, Klompemaker J, Veth RP, Jansen HW. Use of porous polyurethanes for meniscal reconstruction and meniscal prostheses. *Biomaterials*. 1996;17(2):163-73.
38. de Groot JH, Zijlstra FM, Kuipers HW, Pennings AJ, Klompemaker J, Veth RP, Jansen HW. Meniscal tissue regeneration in porous 50/50 copoly(L-lactide/epsilon-caprolactone) implants. *Biomaterials*. 1997;18(8):613-22.
39. Lam KH, Nieuwenhuis P, Molenaar I, Esselbrugge H, Feijen J, Dijkstra, PJ et al. Biodegradation of porous versus non porous poly (L-lactic acid) films. *J Mater Sci Mater Med*. 1994;5(4):181-9.
40. Luciano RM. Síntese, caracterização e degradação de membranas de poli (ácido láctico), um polímero bioabsorvível [dissertação]. Campinas: Faculdade de Engenharia Mecânica da UNICAMP; 1997.
41. Mooney DJ, Baldwin DF, Suh NP, Vacanti JP, Langer R. Novel approach to fabricate porous sponges of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials*. 1996;17(14):1417-22.
42. Vert M, Li SM, Spenlehauer G, Guerin P. Bioreabsorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. *J Mater Sci Mater Med*. 1992;3(6):432-46.
43. Amatzuzi MM. Estado da arte no tratamento das doenças meniscais do joelho. *Rev Bras Ortop*. 2000; 35(1):45-52.
44. Amoczyk SP, Warren RF. The microvasculature of the meniscus and its response to injury. An experimental study in the dog. *Am J Sports Med*. 1983;11(3):131-41.
45. Bruce J, Walmsley R. Replacement of the semilunar cartilages of the knee after operative excision. *Br J Surg*. 1937;25(1):17-28.
46. Cabaud HE, Rodkey WG, Fitzwater JE. Medical meniscus repairs. An experimental and morphologic study. *Am J Sports Med*. 1981;9(3):129-34.
47. Camanho GL. [Arthroscopy in the treatment of traumatic meniscal injuries]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1991;46(6):262-5.
48. Mello Júnior WA. Técnica cirúrgica. In: Camanho GL. *Patologia do joelho*. São Paulo: Sarvier; 1996. p.44.
49. Noble J, Turner PG. The function, pathology, and surgery of the meniscus. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(210):62-8.
50. Milachowski KA, Kohn D, Wirth CJ. [Meniscus replacement using Hoffa's infrapatellar fat bodies--initial clinical results]. *Unfallchirurgie*. 1990;16(4):190-5.
51. Bruns J, Kampen J, Kahrs J, Plitz W. [Autologous meniscus replacement with rib perichondrium. Experimental results]. *Orthopade*. 2000;29(2):145-50.
52. Cook JL, Tomlinson JL, Kreeger JM, Cook CR. Induction of meniscal regeneration in dogs using a novel biomaterial. *Am J Sports Med*. 1999;27(5):658-65.
53. Amoczyk SP, DiCarlo EF, O'Brien SJ, Warren RF. Cellular repopulation of deep-frozen meniscal autografts: an experimental study in the dog. *Arthroscopy*. 1992;8(4):428-36.
54. Amoczyk SP, Warren RF, McDevitt CA. Meniscal replacement using a cryopreserved allograft. An experimental study in the dog. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(252):121-8.
55. Canham W, Stanish W. A study of the biological behavior of the meniscus as a transplant in the medial compartment of a dog's knee. *Am J Sports Med*. 1986;14(5):376-9.
56. Cury RPL, Camargo OPA, Próspero JD, Botter FCS, Severino NR, Aihara T, et al. Transplante homólogo de menisco: estudo experimental em coelhos. *Rev Bras Ortop*. 2002;37(8):341-49.
57. Milachowski KA, Weismeyer K, Wirth CJ. Homologous meniscus transplantation. Experimental and clinical results. *Int Orthop*. 1989;13(1):1-11.
58. Rath E, Yassir W, Albright J. The long term outcome of meniscal allograft transplantation. *Orthopaedic Today* [serial online]. Disponível em: <http://www.slackinc.com/bone/ortoday/200009/rath.asp>. Acesso em 19 de setembro de 2001.
59. Shaffer B, Kennedy S, Klimkiewicz J, Yao L. Preoperative sizing of meniscal allografts in meniscus transplantation. *Am J Sports Med*. 2000;28(4):524-33.
60. Wickiewicz T, Harner CD, Noyes FR. Surgeons tout benefits of meniscal transplants following meniscectomy. *Orthopaedic Today* [serial online] disponível em: <http://www.slackinc.com/bone/ortoday/199909/surgeons.asp>. Acessado em 25 de novembro de 2001.
61. Rodkey WG, Stedman JR, Li ST. Collagen scaffolds: a new method to preserve and restore the severely injured meniscus. *Sports Med Arthrosc Rev*. 1999;7(1):63-73.
62. Stone KR, Rodkey WG, Webber RJ, McKinney L, Steadman JR. Future directions. Collagen-based prostheses for meniscal regeneration. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(252):129-35.
63. Stone KR, Rodkey WG, Webber R, McKinney L, Steadman JR. Meniscal regeneration with copolymeric collagen scaffolds. In vitro and in vivo studies evaluated clinically, histologically, and biochemically. *Am J Sports Med*. 1992;20(2):104-11.
64. Toyonaga T, Uezaki N, Chikama H. Substitute meniscus of Teflon-net for the knee joint of dogs. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;(179):291-7.
65. Veth RP, Jansen HW, Leenslag JW, Pennings AJ, Hartel RM, Nielsen HK. Experimental meniscal lesions reconstructed with a carbon fiber-polyurethane-poly(L-lactide) graft. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(202):286-93.
66. Zukor DJ, Cameron JC, Brooks PJ, Oakeshott RD, Farine I, et al. The fate of human meniscal allografts. In: Ewing JW. *Articular cartilage and knee joint function: basic science and arthroscopy*. New York: Raven Press; 1990. p. 147-51.