

CICATRIZAÇÃO DO TENDÃO PATELAR APÓS RECONSTRUÇÃO DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR: PARTICIPAÇÃO DOS FATORES DE CRESCIMENTO

Magda Cristina Lujan de Carli*
Tatiane Zafanelli Depieri**
Roberta Ramos Pinto***
Juliana Kopko Catarin****
Jair Rodrigues Garcia Júnior*****

DE CARLI, M.C.L.; DEPIERI, T.Z.; PINTO, R.R.; CATARIN, J.K.; GARCIA JÚNIOR, J.R. Cicatrização do tendão patelar após reconstrução do ligamento cruzado anterior: participação dos fatores de crescimento. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 7(3): 277-282, 2003.

RESUMO: Lesões do ligamento cruzado anterior (LCA) são freqüentes entre praticantes de atividade física e a técnica que utiliza o enxerto de tendão patelar autólogo para sua reconstrução é bastante conhecida e utilizada. A cicatrização do tendão é um processo complexo, porém ordenado, envolvendo diversos agentes reguladores. Inicia-se por um processo inflamatório que, por meio de sinais químicos, estimula a produção de fatores de crescimento polipeptídicos. Os fatores de crescimento mais importantes no reparo do tecido constituinte do tendão patelar são: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fatores de transformação do crescimento alfa e beta (TGF) e várias citocinas. Estes fatores estimulam a proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e de outras moléculas do tecido conjuntivo. Nesta revisão, nosso objetivo é descrever a seqüência de eventos que ocorre durante a cicatrização do tendão patelar após a reconstrução do ligamento cruzado anterior, enfocando os fatores de crescimento que têm papel importante na regulação do processo.

PALAVRAS-CHAVE: crescimento; cicatrização; ligamento cruzado anterior; reconstrução do LCA; tendão patelar.

WOUND HEALING IN PATELLAR TENDON AFTER ANTERIOR CROSSED LIGAMENT RECONSTRUCTION: PARTICIPATION OF GROWTH FACTORS

DE CARLI, M.C.L.; DEPIERI, T.Z.; PINTO, R.R.; CATARIN, J.K.; GARCIA JÚNIOR, J.R. Wound healing in patellar tendon after anterior crossed ligament reconstruction: participation of growth factors. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 7(3): 277-282, 2003.

ABSTRACT: The anterior crossed ligament is the more liable to injuries during physical activity, and the technique that makes use of autogenous graft of patellar tendon for its reconstruction is broadly known and used. The wound healing of the tendon is a complex, however ordered, process, involving several regulator agents. It begins with an inflammatory process that, through chemical signs stimulates the production of polypeptidic growth factors. The most important growth factors in the repair of the patellar tendon tissue are: epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblasts growth factor (FGF), transformation growth factors alpha and beta (TGFs) and several cytokines. These factors stimulate fibroblast proliferation, synthesis of collagen and other connective tissue molecules. In this review, our aim was to describe events that occur during the wound healing of the patellar tendon after its use in anterior crossed ligament reconstruction, giving special attention to growth factors, responsible for the regulation of the process.

KEY WORDS: ACL reconstruction; anterior crossed ligament; growth; patellar tendon; healing.

Introdução

Lesões nos ligamentos e tendões são comuns e atingem número cada vez maior de pessoas de todas as idades que participam de competições ou atividades recreativas (CHAN *et al*, 1997). Tais lesões, dependendo do local, podem ocorrer por mecanismos diretos ou indiretos. A maioria das lesões ligamentares do joelho é secundária de mecanismos indiretos tais como movimento de desaceleração, torção e

saltos comuns em esportes como o futebol e esqui, gerando um valgo e rotação externa ou varo e força de rotação interna que pode ser isolada ou combinada com lesões do ligamento cruzado anterior, ligamento cruzado posterior, ligamento colateral medial e lateral, meniscos e cápsula (WOO *et al*, 1999).

O ligamento cruzado anterior (LCA) é o ligamento do joelho que apresenta ruptura completa com maior freqüência, sendo responsável por 50% de todas as lesões ligamentares

*Fisioterapeuta da UNIPAR de Umuarama, PR. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE.

**Curso de Fisioterapia da UNIPAR, Toledo, PR. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE.

***UNIFIL de Londrina, PR. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE

****Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE.

Endereço: Jair Rodrigues Garcia Júnior. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE. Rod. Raposo Tavares, Km 572. Bairro Limoeiro 19067-175. Presidente Prudente-SP. BRASIL. jgjunior@posgrad.unoeste.br

(BOSCHIN *et al*, 2002).

A meta do tratamento das lesões traumáticas dos ligamentos é a restauração da anatomia e estabilidade até a condição mais próxima possível da anterior à lesão (SISK, 1996). Os enxertos mais usados e mais bem sucedidos na reconstrução do LCA são os biológicos (LASMAR & MELLO, 2000). O enxerto autólogo osso-tendão-osso tem sido, na última década, o substituto mais comumente empregado na reconstrução do LCA. Dessa forma, o tratamento da lesão crônica do LCA, com o uso do tendão patelar, tem-se imposto como a técnica que oferece melhores resultados em termos de restauração e tempo para volta à atividade (BOSCHIN *et al*, 2002). No entanto, lesões de estruturas como ligamentos ou tendões podem resultar em significativa disfunção das articulações porque a produção da matriz é inferior à do estado prévio à lesão e a cura não é total (WOO *et al*, 1999).

O processo de cicatrização do ligamento ou tendão é complexo, envolvendo mediadores bioquímicos e alterações da função celular, ainda não completamente elucidados. A produção de fatores de crescimento é intensificada após a lesão, assim como a expressão de receptores nas células de cicatrização dos tecidos responsivos aos fatores de crescimento (WOO *et al*, 1999).

Os fatores de crescimento mais importantes que atuam estimulando a regeneração tecidual são: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fatores de transformação do crescimento alfa e beta (TGF) e as denominadas citocinas fibrinogênicas, a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) (BRASILEIRO 1998).

Tendo como foco principal o processo cicatricial do tendão, objetivamos nesta revisão descrever a seqüência de eventos que ocorre durante a cicatrização do tendão patelar, enfocando os fatores de crescimento que desempenham papel importante no processo.

Lesão do LCA

A lesão do ligamento cruzado anterior (LCA) é uma patologia que têm gerado muitas e controversas opiniões na ortopedia, sendo talvez um dos assuntos mais discutidos na literatura ortopédica contemporânea (MELLO *et al*, 2000). As lesões no LCA são causadas por uma variedade de mecanismos, incluindo: 1) rotação externa, abdução e forças anteriores aplicadas à tibia; 2) rotação interna do fêmur sobre a tibia; 3) hiperextensão do joelho. As lesões ocorrem mais comumente em situações sem contato físico com terceiros (SISK, 1996).

Quando há lesão completa do LCA, ocorre translação anterior da tibia sob o fêmur, sendo esta a causa da progressão das lesões. A instabilidade anterior é sintomática em cerca de 16% dos pacientes, segundo alguns autores, enquanto outros relatam sua ocorrência em quase todos os pacientes (MELLO *et al*, 2000).

Muitos dos sinais clínicos e das alterações funcionais presentes em indivíduos com LCA deficiente são fatores decisivos para a indicação da reconstrução cirúrgica. Na tentativa de solucionar as alterações funcionais presentes em indivíduos com LCA deficiente, as técnicas de reconstrução do LCA estão se tornando cada vez mais refinadas (BONFIN

& PACCOLA, 2000). A intervenção cirúrgica é indicada quando a instabilidade articular causa incapacidade e limitações funcionais ou pode, eventualmente levar à deterioração das superfícies articulares (MELLO *et al*, 2000).

Incidência de lesão do LCA

Incidência relativamente mais elevada de lesões, especialmente ruturas ligamentares, é observada em pessoas obesas, pouco condicionadas e com articulações com frouxidão ligamentar, particularmente em decorrência de atividades atléticas (Tabela 1) (MELLO *et al*, 2000).

TABELA 1 - Incidência de lesões do LCA e causas mais freqüentes.

| Fonte de Referência | Incidência Anual | Causas |
|---------------------------------|--|---|
| Nielson e Yde | 0,30/1000 habitantes | 27% relacionadas ao esporte |
| Kaiser Permanent Medical Center | 0,38/1000 habitantes | 61% relacionadas ao esporte (78% com futebol americano basquete, futebol, esqui e beisebol) |
| Hewson | 42/1000 jogadores de futebol americano | N.C. |
| Feagin | 1,2/1000 esquiadores | N.C. |

Fonte: Mello *et al*, 2000 p.553-7

Embora a maioria dos trabalhos da literatura relate lesões no sexo masculino, parece haver maior predisposição da mulher a sofrer lesão do LCA. Se estudadas na prática dos mesmos esportes de risco que os homens, teriam incidência maior de lesão. As causas dessa aparente fragilidade ligamentar das mulheres não são claras, tendo sido atribuída a influências hormonais, maior frouxidão ligamentar, desequilíbrio muscular e características diferentes ao saltar e ao aterrisar (MELLO *et al*, 2000). Outros pesquisadores incluem a variação esquelética relacionada com o sexo, tal como largura da pelve, anteversão femoral, dimensões intercondilares e aumento do ângulo Q (ângulo formado por linhas que se interceptam, traçadas da espinha ilíaca ântero-superior até a porção média da patela, e da tuberosidade tibial anterior até o meio da patela) (LEWIS, 2000).

Reconstrução do LCA

Avanços no campo da biotecnologia e biomaterial oferecem a cirurgia ortopédica com possibilidade de reparar ou regenerar a perda do tecido de uma lesão, doença ou envelhecimento. Embora a biotecnologia tenha ampla aplicação sobre muitas especialidades médicas, a ortopedia está recebendo o foco em pesquisas voltadas para técnicas de desenvolvimento do osso, cartilagem articular, ligamentos e tendões (JACKSON & SIMOM, 1999).

Na última década a reconstrução cirúrgica do LCA tem sido o procedimento ortopédico que tem recebido maior atenção, sempre com o propósito de estabilizar o joelho e também fornecer condições para que ocorra completa recuperação do ponto de vista funcional (BONFIN & PACCOLA, 2000).

Diversos tipos de enxerto já foram utilizados para reconstrução do LCA, incluindo o trato iliotibial, o semitendinoso, o grácil, o tendão quadricipital e o tendão patelar (BOSCHIN *et al*, 2002; BALSINI *et al*, 2000). A técnica de reconstrução do LCA que utiliza o enxerto de tendão patelar autógeno é a mais conhecida e utilizada porque o tendão patelar parece ter força tênsil semelhante ao do LCA (BALSINI *et al*, 2000; MELLO *et al*, 2000 p. 579-83). Estudos de tensão até a ruptura dos tecidos do joelho utilizados nas reconstruções do cruzado anterior revelam que apenas o tendão patelar utilizado isoladamente atende aos requisitos de resistência para a substituição do LCA (JACOB *et al*, 1997).

Na reconstrução intra-articular com enxerto do tendão patelar, o LCA rompido é removido e são perfurados túneis ósseos na tibia e fêmur. O terço central do tendão patelar com pedaços ósseos nas duas pontas é colocado nos furos preparados na tibia e fêmur. A fixação do enxerto é conseguida com suturas e reforçada com parafusos sem cabeça ou presilhas. Os locais ósseos doadores são cobertos com o osso esponjoso retirado dos furos feitos na tibia e fêmur (DOMIT *et al*, 2002; LASMAR & MELLO, 2000).

Constituição do tendão e do ligamento

Tendões e ligamentos são fibras paralelas, compostas por tecido conjuntivo denso com importante função de mediar o movimento normal e estabilizar as articulações (WOO *et al*, 1999). São flexíveis e complacentes com elevado grau de organização e densidade da matriz, reflexo da elevada concentração de colágeno. A disposição paralela das fibrilas de colágeno proporcionam maior resistência à cargas de tensão (GARTNER & HIATT, 2000).

Estruturalmente, os tendões têm formato cilíndrico alongado, fazendo a ligação dos músculos aos ossos. Consistem de três partes: a substância própria do tendão, a junção musculotendinosa e a inserção óssea. Grande número de fascículos ou feixes, consistindo de fibroblastos e grupos lineares densos de fibrilas de colágeno, formam a substância do tendão e dão aos tendões seu aspecto fibroso (GARTNER & HIATT, 2000).

Os ligamentos são estruturas similares aos tendões de tecido conjuntivo e se inserem no osso, estabilizam as articulações e servem para conectar dois ossos, mas carecem de um componente motor para movimentar a articulação. Consistem principalmente de fibrilas de colágeno compactamente dispostas e altamente orientadas (GARTNER & HIATT, 2000). As fibrilas de colágeno variam entre os dois extremos. Nos ligamentos que resistem às principais sobrecargas articulares há orientação paralela de fibras colágenas e maior área de secção transversal (JACKSON & SIMOM, 1999).

Individualmente, tendões e ligamentos diferem ligeiramente em sua composição celular e da matriz. Entretanto, todas essas estruturas contêm os mesmos tipos celulares básicos, partilham padrões semelhantes de suprimento vascular e inervação, e possuem a mesma macromolécula principal na matriz, o colágeno do tipo I (GARTNER & HIATT, 2000).

Eventos moleculares no crescimento celular

A lesão, morte celular e deformação mecânica dos tecidos podem estimular a proliferação e crescimento

celulares, processos controlados principalmente por fatores químicos locais, que estimulam ou inibem a proliferação celular. Embora várias substâncias possam afetar o crescimento celular, as mais importantes são os fatores de crescimento polipeptídicos presentes no soro ou produzidos pelas células (COTRAN *et al*, 2000).

O crescimento celular é iniciado pela ligação de um agente sinalizador, mais comumente um fator de crescimento, a um receptor específico localizado na membrana, no citoplasma ou no núcleo da célula alvo. A proteína receptora possui especificidade de ligação para determinados ligantes, e o complexo receptor-ligante resultante inicia uma resposta celular específica (COTRAN *et al*, 2000).

A maioria dos receptores dos fatores de crescimento possui atividade intrínseca da proteína tirosina-quinase, que é ativada após a união do ligante, causando alteração da conformação em seu domínio extracelular, que por sua vez induz a dimerização de receptores, ativação da quinase e subsequente fosforilação de proteínas do substrato (COTRAN *et al*, 2000).

O processo subsequente, a transdução do sinal, é a transferência da informação para o núcleo, onde ocorrem alterações específicas na regulação da expressão dos genes. Essa regulação é efetuada por fatores de transcrição envolvidos na síntese de DNA e, possivelmente na divisão e crescimento celular. Um grupo de proteínas denominadas ciclinas, produzidas durante o ciclo celular, controla a replicação do DNA, formação de fusos mitóticos e divisão nuclear e celular (COTRAN *et al*, 2000).

O fibroblasto é a célula mais comum no tecido conjuntivo e a principal responsável pela formação das fibras e do material intercelular amorfo para síntese do colágeno, elastina, proteoglicanas e glicoproteínas estruturais. No tecido conjuntivo do adulto, os fibroblastos não se dividem com frequência, entrando em mitose apenas quando ocorre uma solicitação, como por exemplo, nas lesões do tecido conjuntivo (GARTNER & HIATT, 2000).

Fatores de crescimento

Fatores de crescimento são moléculas que induzem uma extensa cadeia de efeitos, incluindo migração de células, proliferação e síntese de proteínas. O meio do local onde ocorre cicatrização de ligamento e tendão, por exemplo, apresenta variação da concentração de muitos fatores de crescimento e de seus receptores, simultaneamente, indicando uma complexa interação que resulta ao final numa estrutura cicatrizada (WOO *et al*, 1999).

Os principais fatores de crescimento polipeptídicos que estão envolvidos no processo de cicatrização do tendão são: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fatores de transformação do crescimento alfa e beta (TGF) e várias citocinas (COTRAN *et al*, 2000).

O fator de crescimento epidérmico (EGF) é produzido por diferentes células (MELLO *et al*, 2000 p. 579-83), é mitogênico para várias células epiteliais e fibroblastos *in vitro* e causa divisão celular hepática *in vivo*. Estimula a divisão celular ligando-se a receptores específicos com atividade de tirosina-quinase na membrana celular. O receptor do EGF é o c-erb-beta-1 (COTRAN *et al*, 2000).

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)

é armazenado nos grânulos das plaquetas e liberado quando da ativação destas, sendo também produzido por macrófagos ativadas, células endoteliais, células musculares lisas e várias células tumorais (COTRAN *et al*, 2000). O PDGF causa migração e proliferação de fibroblastos, células musculares lisas e monócitos, mas também tem outras propriedades pró-inflamatórias. Liga-se a dois tipos de receptores específicos (alfa e beta) que possuem atividade proteína-quinase, mas, ao contrário do EGF, deflagra o ciclo celular agindo como um fator de competência, de forma que requer um fator de progressão para a mitogênese (por ex., EGF, insulina). O PDGF é ativo *in vivo* e quando aplicado diretamente em incisões cirúrgicas, estimula o influxo de monócitos, síntese de colágeno e força tênsil nas feridas (COTRAN *et al*, 2000).

O fator de crescimento de fibroblasto (FGF) foi inicialmente descrito como mitógeno dos fibroblastos extraídos do cérebro e hipófise bovinos. O FGF básico está presente nos extratos de vários órgãos e é produzido por macrófagos ativos, enquanto o FGF ácido fica restrito ao tecido neural. Possui funções como: 1) formação de novos vasos sanguíneos [angiogênese], 2) reparo de feridas, 3) desenvolvimento da musculatura esquelética e na maturação pulmonar, 4) hematopoese, desenvolvimento de linhagens específicas de células sanguíneas e desenvolvimento do estroma da medula óssea (COTRAN *et al*, 2000).

Os fatores de transformação do crescimento alfa e beta (TGF) foram inicialmente extraídos de células transformadas do vírus do sarcoma e acreditava-se que estavam envolvidos na transformação de células normais em câncer. O TGF-alfa possui homologia com o EGF, ligando-se ao receptor do EGF e produzindo a maioria de suas atividades biológicas (COTRAN *et al*, 2000). Mais recentemente uma proteína da família dos TGFs, a proteína 2 morfogenética derivada de cartilagem (CDMP-2), têm sido injetada para estimular a regeneração e cicatrização de tendões com bons resultados, tornando-os mais finos, densos e resistentes à tensão (FORSLUND & ASPENBERG, 2001).

O TGF-alfa é produzido por diferentes tipos celulares incluindo plaquetas, células do endotélio, células T e macrófagos (COTRAN *et al*, 2000), atuando como fator inibidor e estimulador do crescimento dependendo da concentração. O TGF-beta é um inibidor do crescimento para a maioria dos tipos celulares epiteliais e os efeitos sobre os fibroblastos e células musculares lisas dependem de sua concentração. Em baixa concentração induz a síntese e secreção de PDGF, agindo como mitogênico indireto, enquanto em elevadas concentrações inibe o crescimento, devido à capacidade de inibir a expressão de receptores da PDGF. O TGF-beta também estimula a quimiotaxia de fibroblastos e a produção de fibronectina e colágeno, ao mesmo tempo em que inibe sua degradação ao diminuir as proteases e aumentar os inibidores de protease, favorecendo a fibrogênese (WOO *et al*, 1999).

Fatores de crescimento como TGF-beta, FGF e PDGF podem ter a secreção aumentada por distensão mecânica dos fibroblastos, o que influencia beneficemente a proliferação, diferenciação e formação da matriz nos tendões (SKUTED *et al*, 2001).

As citocinas têm importantes funções como mediadores da inflamação e da resposta imune, podendo ser também incluídas no grupo de proteínas funcionais, denominados fatores de crescimento polipeptídicos, visto que

muitas delas possuem atividades de promoção do crescimento para uma variedade de células. As citocinas medeiam seus efeitos por ligação a receptores específicos nas células-alvo, e a expressão de receptores de citocinas é regulada por uma variedade de sinais exógenos e endógenos. Para algumas células responsivas, as citocinas estimulam a proliferação celular, atuando como fatores de crescimento tradicionais (COTRAN *et al*, 2000).

Embora muitas citocinas possuam funções múltiplas, pode-se agrupá-las em cinco classes, de acordo com sua função principal ou a natureza da célula-alvo: 1) citocinas que regulam a função dos linfócitos; 2) citocinas envolvidas na imunidade natural; 3) citocinas que ativam células inflamatórias, sendo que as principais citocinas que medeiam a inflamação são interleucina-1 e fator de necrose tumoral [TGF], produzida por macrófagos ativados e produzindo efeitos nos fibroblastos como aumento da proliferação, aumento da síntese de colágeno, aumento da collagenase, aumento da protease, aumento da síntese de PGE; 4) quimiocinas; 5) citocinas que estimulam a hematopoese (COTRAN *et al*, 2000).

As citocinas e os fatores de crescimento tem sido atribuído o papel de modular a cicatrização e reparação do tecido músculo esquelético. Principalmente o PDGF e o TGF-alfa, proporcionam cicatrização mais acelerada de ferimentos (SPINDLER *et al*, 1996).

Muitos estudos *in vitro* e *in vivo* têm tentado definir a função dos fatores de crescimento na cicatrização do ligamento e tendão para determinar estratégias apropriadas para o uso destes fatores na engenharia do tecido para estas estruturas. Recente estudo indicou que a cicatrização pode ser melhorada com aplicação de fatores de crescimento (FORSLUND & ASPENBERG, 2001).

Processo de reparação

Os fibroblastos são as células responsáveis pela síntese de colágeno¹, formação das fibras e do material intercelular amorfo, síntese de elastina, proteoglicanas e glicoproteínas estruturais. Após qualquer insulto ao tecido conectivo, seja ele devido à lesão mecânica (incluindo cirurgia) ou à irritação química, as respostas corpóreas e estágios de cicatrização são similares (COTRAN *et al*, 2000).

A cicatrização de ligamentos e tendões pode ser dividida em 4 fases superpostas (WOO *et al*, 1999):

Fase I: Hemorrágica

Depois do rompimento do ligamento, o intervalo é rapidamente preenchido com sangue coagulado. Citocinas liberadas dentro do coágulo estimulam a migração de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos para a região em algumas horas. Estas células respondem para sinais autócrinos e parácrinos para expandir a resposta inflamatória e recrutar outros tipos de células para o ferimento.

Fase II: Inflamatória

Macrófagos chegam em 24 a 48 horas e são os tipos celulares predominantes dentro de alguns dias. São responsáveis pela fagocitose do tecido morto e também secretam múltiplos tipos de fatores de crescimento que induzem neovascularização e formação do tecido de granulação. Próximo de terceiro dia depois da lesão, o ferimento contém macrófagos, leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, células mesenquimais

e plaquetas que liberam PDGF, TGF-beta e FGF. Macrófagos produzem FGF, TGF-alfa, TGF-beta e PDGF. Estes fatores de crescimento não são somente quimiotático para fibroblastos e outras células, mas também estimulam proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno do tipo I, II e V e proteínas não colagenosas (WOO *et al.*, 1999; SKUTED *et al.*, 2001; GREVE, 1999).

Fase III: Proliferação

O último tipo de célula a chegar dentro do ferimento é o fibroblasto. Acredita-se que sejam recrutados de tecidos vizinhos e da circulação sistêmica. Os fibroblastos possuem abundante retículo endoplasmático e iniciam a produção de colágeno e outras proteínas da matriz dentro de uma semana da lesão. Próximo da segunda semana após a lesão do ligamento, os capilares começam se formar e o coágulo sanguíneo original torna-se mais organizado devido à proliferação celular e da matriz. O conteúdo total de colágeno é maior do que no ligamento normal, mas a concentração de colágeno é menor e a matriz está desorganizada.

Fase IV: Remodelação e maturação

Esta fase é marcada pela diminuição gradual do número de células do tecido cicatrizado. A matriz torna-se mais densa e orientada longitudinalmente. Modificação do colágeno, conteúdo de água e proporção de colágeno do tipo I e III começam aproximar-se do estado normal. Uma seqüência integrada de sinais bioquímicos e biomecânicos é importante para o remodelamento do ligamento. Estes sinais regulam a expressão de proteínas estruturais e enzimas, incluindo a colagenase e ativador plasminogênico. O tecido cicatrizado continua a maturação por alguns meses, mas nunca readquire as características morfológicas e propriedades mecânicas anteriores à lesão. A maturação final do tecido cicatricial em humano não se completa antes de um ano. Mesmo que neste tempo a força de tensão do tecido cicatrizado continue inferior à normal, ela correlaciona-se com a concentração e diâmetro das fibrilas de colágeno do tipo I, que normalmente retorna à concentração normal dentro de 12 a 14 semanas (WOO *et al.*, 1999; KURODA *et al.*, 2000). Propriedades biomecânicas permanecem inferiores porque o diâmetro das fibrilas de colágeno diminui persistentemente e o perfil das proteoglicanas é alterado (WOO *et al.*, 1999).

Conclusão

O enxerto autólogo do tendão patelar tem se mostrado a melhor técnica para reconstrução do LCA, proporcionando recuperação relativamente rápida e restabelecimento quase total da estabilidade e resistência na articulação. Após a lesão e durante a recuperação no local do enxerto e cicatrização do tendão, ocorrem processos inflamatórios como consequência da migração de leucócitos responsáveis também pela secreção de fatores de crescimento que induzem neovascularização, proliferação e maturação de fibroblastos e síntese de proteínas e fibras de colágeno. Na fase final ocorre a remodelação que perdura durante vários meses, durante os quais o número de células diminui e ocorrem alterações nas proporções das águas e dos tipos de colágeno, proporcionando o restabelecimento quase completo das propriedades morfológicas e biomecânicas das estruturas.

Referências Bibliográficas

- BALSINI, N.; SARDINHA, C.E.; BALSINI, N.E. Tendão patelar "versus" tendões duplos do semitendinoso e "gracilis" como enxerto autólogo na reconstrução do LCA no joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia* 35:157-163,2000.
- BONFIN, T.R.; PACCOLA, C.A.J. Propriocepção após a reconstrução do ligamento cruzado anterior usando ligamento patelar homólogo e autólogo. *Revista Brasileira de Ortopedia* 35:194-201,2000.
- BOSCHIN, L.C. *et al.* Artrotomia "versus" artroscopia: avaliação pós-operatória da reconstrução do ligamento cruzado anterior. *Revista Brasileira de Ortopedia* 37:23-30,2002.
- BRASILEIRO-FILHO, G. *Bogliolo Patologia Geral*. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1998.
- CHAN, B.P. *et al.* Effect of basic fibroblast growth factor. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 342:239-247,1997.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T.R. *Patologia Estrutural e Funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 79-100,2000.
- DOMIT-FILHO, M. *et al.* Estudo de posicionamento do enxerto na substituição do ligamento cruzado anterior. *Revista Brasileira de Ortopedia* 37:141-9,2002.
- FORSLUND, C.; ASPENBERG, P. Tendon healing stimulated by injected CDMP-2. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 685-687,2001.
- GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. *Tratado de histologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- GREVE, J.M.D'A; AMATUZZI, M.M. *Medicina de reabilitação aplicada à ortopedia e traumatologia*. São Paulo: Roca, 51-55,1999.
- JACKSON, D.W.; SIMOM, T.M. Tissue engineering principles in orthopaedic surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 376S:S31-S45,1999.
- JACOB, A.V. *et al.* Avaliação funcional do joelho em indivíduos submetidos à reconstrução de LCA. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 2:49-54,1997.
- KURODA, R. *et al.* Localization of growth factor in the reconstructed anterior cruciate ligament: immunohistological study in dogs. *Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy* 8(2):120-6,2000.
- LASMAR, N.P.; MELLO JR., A.W. Lesões do Ligamento Cruzado Anterior: Parte IV. Reconstrução cirúrgica: escolha do enxerto, posicionamento dos túneis e métodos de fixação. *Clínica Ortopédica* 1/2:573-7,2000.
- LEWIS, T. Anterior cruciate ligament injury in female athletes: why are women so vulnerable? *Physiotherapy* 86:464-72,2000.
- MELLO JR., A.W.; MARCHETTO, A.; AMARAL, G. Lesões do ligamento cruzado anterior – Parte I: História natural do joelho com instabilidade anterior indicação e tratamento e seleção de pacientes para cirurgia de reconstrução. *Clínica Ortopédica* 1/3:553-7,2000.
- MELLO JR., A.W.; MARCHETTO, A.; PENTEADO, P.C.F. Lesões do ligamento cruzado anterior – Parte V- Cirurgia artroscópica técnica de retirada do enxerto de tendão patelar na reconstrução do LCA. *Clínica Ortopédica* 1/3:579-83,2000.

SISK, T.D. Lesões do Joelho. In: Crenshaw AH. *Cirurgia ortopédica de Campbell*. São Paulo: Manole, 3:1635-7,1996.

SKUTED, M. et al. Cyclic mechanical stretching modulates secretion pattern of growth factors in human tendon fibroblasts. *European Journal of Applied Physiology* 86:48-52,2001.

SPINDLER, K.P. et al. Patellar tendon and anterior cruciate ligament have different mitogenic responses to platelet-derived growth factor and transforming growth factor β . *Journal of Orthopaedic Research*.14:542-546,1996.

WOO, S.L.Y. et al. Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 367S:S312-S323,1999.

Recebido para publicação em: 18/12/2004.

Received for publication on 18 December 2004.

Aceito para publicação em: 27/01/2004.

Accepted for publication on 27 January 2004.