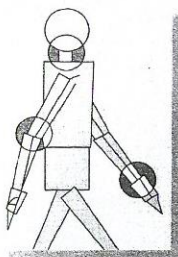


3ª edição - 2003



Margareta Nordin

Victor H. Frankel

Ed. Guanabara

Koogan

Biomecânica da Cartilagem Articular

Van C. Mow, Clark T. Hung

Introdução

Composição e Estrutura da Cartilagem Articular

- Colágeno
- Proteoglicano
- Água
- Interação Física e Estrutural Entre os Componentes de Cartilagens

Comportamento Biomecânico da Cartilagem Articular

- Natureza da Viscoelasticidade da Cartilagem Articular
- Configuração da Carga de Compressão Confinada em Explante
- Resposta Bifásica de Acomodação da Cartilagem Articular em Compressão
- Resposta Bifásica de Estresse-relaxamento da Cartilagem Articular em Compressão
- Permeabilidade da Cartilagem Articular
- Comportamento da Cartilagem Articular sob Tensão Uniaxial
- Comportamento da Cartilagem Articular em Deslizamento Puro
- Comportamento de Intumescência da Cartilagem Articular

Lubrificação da Cartilagem Articular

- Lubrificação de Filme de Fluido
- Lubrificação Fronteira
- Lubrificação Combinada
- Função do Fluido Intersticial na Lubrificação das Juntas

Desgaste da Cartilagem Articular

Hipóteses Biomecânicas da Degeneração da Cartilagem Articular

- Função dos Fatores Biomecânicos
- Implicações sobre a Função dos Condrócitos

Resumo

Agradecimentos

Referências

Fluxogramas

Prof. Dra. Isabel de C. N. Sacco
 Depto. Fisioterapia, Fonoaudiologia e
 Terapia Ocupacional - FMUSP
 icsn@sco.usp.br
 www.fm.usp.br/fofio/fisio/pessoal/isabel
 (11) 3091-8426

Introdução

Existem três tipos de juntas no corpo humano: fibrosa, cartilaginosa e sinovial. Somente uma dessas juntas, a do tipo sinovial, ou diartrose, permite um largo alcance de movimento. Em juntas normais jovens, a articulação óssea distal de juntas do tipo diartrose são cobertas por um fino (1 a 6 mm), denso, branco e translúcido tecido conectivo, chamado cartilagem articular hialina (Boxe 3.1). A cartilagem articular é um tecido altamente especializado e precisamente moldado para sustentar o ambiente altamente carregado da junta sem falhar durante o tempo de vida médio do indivíduo. Fisiologicamente, contudo, é um tecido virtualmente isolado, desprovido de vasos sanguíneos, canais linfáticos e inervação neurológica. Além disso, sua densidade celular é menor do que qualquer outro tecido (Stockwell, 1979).

Em junta diartrose, a cartilagem articular tem duas funções primárias: (1) distribuir a carga da junta sobre uma área mais larga e, dessa forma, distribuir o estresse sustentado pelas superfícies de contato das juntas (Ateshian et al., 1995; Helminen et al., 1987) e (2) permitir um movimento relativo das superfícies de juntas opostas com um mínimo de fricção e desgaste (Mow & Ateshian, 1997). Neste capítulo descreveremos como as propriedades biomecânicas da cartilagem articular, determinada pela sua composição e estrutura, permitem o desempenho ótimo dessas funções.

Composição e Estrutura da Cartilagem Articular

Condrócitos, células escassamente distribuídas na cartilagem articular, contam com menos de 10% do volume tecidual (Stockwell, 1979). Esquemáticamente, o arranjo zonal dos condrócitos é mostrado na Fig. 3.1. A despeito da sua distribuição escassa, os condrócitos manufaturam, secretam, organizam e mantêm o componente orgânico da matriz extracelular (MEC) (Fosang & Hardingham, 1996; Muir, 1983). A matriz orgânica é composta de uma

densa malha de fibras finas de colágeno (majoritariamente colágeno tipo II, com quantidades menores dos tipos V, VI, IX e XI) emaranhada numa solução concentrada de proteoglicano (PG) (Bateman et al., 1996; Eyre, 1980; Muir, 1983). Em cartilagem articular normal o conteúdo de colágeno varia de 15 a 22% de peso úmido e o conteúdo de PG varia de 4 a 7% de peso úmido; os 60 a 85% restantes do peso são água, sais inorgânicos e pequena quantidade de outras proteínas matrizes, glicoproteínas e lipídios (Mow & Ratcliffe, 1997). Fibras de colágeno e PG, cada qual sendo capaz de formar uma estrutura de rede de resistência significativa (Broom & Silyn-Roberts, 1990; Kempson et al., 1976; Schmidt et al., 1990; Zhu et al., 1991, 1993), são os componentes estruturais que suportam o estresse mecânico interno resultante das cargas aplicadas à cartilagem articular. Além disso, são esses componentes estruturais, juntamente com a água, que determinam o comportamento biomecânico desse tecido (Ateshian et al., 1997; Maroudas, 1979; Mow et al., 1980, 1984; Mow & Ateshian, 1997).

COLÁGENO

Colágeno é a proteína mais abundante no corpo (Bateman et al., 1996; Eyre, 1980). Na cartilagem articular, o colágeno tem um alto nível de organização estrutural que provê uma ultra-estrutura fibrosa (Clark, 1985; Clarke, 1971; Mow & Ratcliffe, 1997). A unidade biológica básica do colágeno é o tropocolágeno, uma estrutura composta de três cadeias de tropocolágeno polipeptídeo (cadeias α) trançadas em hélices envergadas para a esquerda (Fig. 3.2A), que são trançadas umas nas outras em hélice tripla envergadas para a direita (Fig. 3.2B). Essas moléculas de tropocolágeno em forma de varas, 1,4 nanômetro (nm) de diâmetro e 300 nm de comprimento (Fig. 3.2, C & D) polimerizam-se em fibras de colágeno mais largas (Bateman et al., 1996; Eyre, 1980). Na cartilagem articular, essas fibras têm um diâmetro médio de 25 a 40 nm (Fig. 3.2E; Boxe 3.2); contudo essa medida é altamente variável. Estudos através de microscopia eletrônica, por exemplo, têm descrito fibras com diâmetros variando até 200 nm (Clarke, 1971). Ligações cruzadas covalentes formam-se entre essas moléculas de tropocolágeno, somando às fibras alta resistência de tensão (Bateman et al., 1996).

O colágeno na cartilagem articular não é homogêneo distribuído, dando ao tecido uma característica de camadas (Lane & Weiss, 1975; Mow & Ratcliffe, 1997). Numerosos investigadores usando luz, transmissão de elétrons e microscopia de elétrons têm identificado três zonas estruturais separadas. Por exemplo, Mow et al. (1974) propuseram um arranjo zonal para a rede colagênica mostrada esquematicamente na Fig. 3.3A. Na zona superficial tangencial, a qual representa 10 a 20% da densidade total, são camadas de fibras finas, densamente compactadas, randomicamente entrelaçadas em planos paralelos à superfície articular (Clarke, 1971;

BOXE 3.1 Cartilagem Articular Hialina

Uma notável exceção à definição da cartilagem articular hialina é a junta temporomandibular, uma junta sinovial na qual a fibrocartilagem cobre a terminação óssea. A fibrocartilagem e um terceiro tipo de cartilagem, cartilagem elástica, são fortemente relacionadas à cartilagem hialina, em relação à embriologia e à histologia, mas são vastamente diferentes em relação às propriedades mecânicas e bioquímicas. A fibrocartilagem representa uma cartilagem de transição encontrada nas margens de algumas cavidades de juntas, nas cápsulas e nas inserções de ligamentos e tendões nos ossos.

A fibrocartilagem também forma o menisco interposto entre a cartilagem articular de algumas juntas e compõe a cobertura de fora dos discos intervertebrais, o anel fibroso. A cartilagem elástica é encontrada no ouvido externo, na cartilagem do tubo de Eustáquio, na epiglote e em certas partes da laringe.

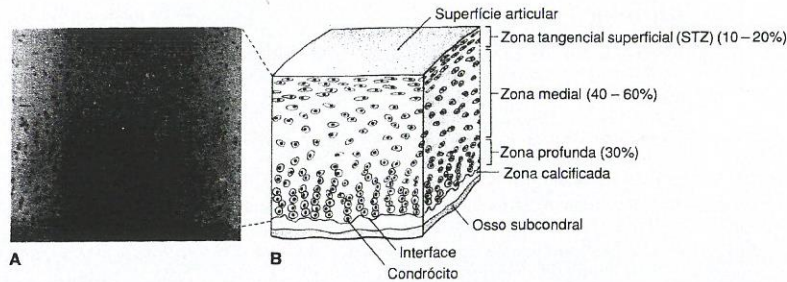


FIG. 3.1 Microfotografia (A) e representação esquemática (B) do arranjo do condrócito na cartilagem articular profunda, não calcificada. Na zona de superfície tangencial os condrócitos são oblíquos, com seus eixos longos alinhados paralelamente à superfície articular. Na zona do meio os condrócitos são "arredondados" e aleatoriamente distribuídos. Os condrócitos na zona profunda são arranjados em colunas orientadas perpendicularmente à interface, que é a demarcação entre o tecido calcificado e não calcificado.

Redler e Zimny, 1970; Weiss et al., 1968). Na zona do meio (40 a 60% da densidade total), há uma distância maior entre as fibras randomicamente orientadas e homogeneamente dispersas. Abaixo, na zona profunda (cerca de 30% da densidade total), as fibras se juntam, formando bandas de fibras mais largas e radialmente orientadas (Redler et al., 1975). Essas bandas cortam a interface, entre a cartilagem articular e a cartilagem calcificada abaixo dela, para entrar na cartilagem calcificada, formando um sistema de "raiz" interlaçada que ancora a cartilagem ao osso sustentador (Bullough e Jagannath, 1983; Redler et al., 1975). Essa orientação de fibras anisotrópicas é refletida pela variação zonal não homogênea no conteúdo de colágeno, o que está mais alto na superfície e que permanece relativamente constante através das zonas profundas (Lipshitz et al., 1975). Essas camadas compostas parecem prover uma importante função biomecânica pela distribuição de estresse mais uniforme através das regiões carregadas do tecido da junta (Setton et al., 1995).

A cartilagem é composta primariamente de colágeno tipo II. Em adição, um arranjo de diferentes colágenos (tipos V, VI, IX, XI) pode ser achado qualitativamente em menores quantidades dentro das cartilagens articulares. O colágeno tipo II está presente primariamente na cartilagem articular, no septo nasal, na cartilagem do esterno e também nas regiões mais internas dos discos inter-

vertebrais e meniscos. Por exemplo, tipo I é o colágeno mais abundante no corpo humano e pode ser encontrado em ossos e em tecidos moles como discos intervertebrais

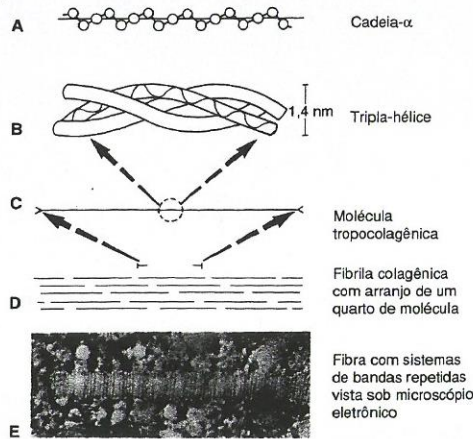


FIG. 3.2 Características moleculares da estrutura colagênica de uma cadeia alfa (α) à fibra. A seqüência flexível de aminoácido na cadeia- α (A) permite que essas cadeias se enroscuem fortemente numa configuração de tripla-hélice, enroscada pela direita (B), desse jeito formando a molécula tropocolagênica (C). Esse forte arranjo de tripla-hélice das cadeias contribui para a alta resistência de tensão da fibra de colágeno. O alinhamento paralelo das moléculas tropocolagênicas individuais, no qual cada molécula sobrepõe a outra em torno de um quarto do seu comprimento (D), resulta num sistema de banda repetida de fibras colagênicas visto por microscópio eletrônico (20.000 \times) (E). Reeditado com permissão de Donohue, J.M., Buss, D., Oegema, T.R., et al. (1983). *The effects of indirect blunt trauma on adult canine articular cartilage.* J. Bone Surg, 65A, 948.

BOXE 3.2 Diferenças entre Tipos de Colágenos

Diferenças nas cadeias- α de tropocolágeno em vários tecidos do corpo criam espécies moleculares específicas, ou tipos de colágeno. O tipo de colágeno na cartilagem hialiana, colágeno tipo II, difere do tipo I encontrado no osso, ligamento e tendão. O tipo II forma uma fibra mais fina que a do tipo I, permitindo a dispersão máxima de colágeno através do tecido cartilaginoso.

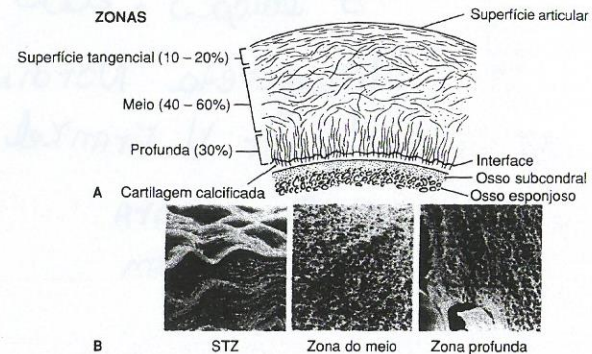


FIG. 3.3 A, Representação esquemática. (Reeditado com a permissão de Mow, V.C. et al. [1974]. *Some surface characteristics of articular cartilages. A scanning electron microscopy study and a theoretical model for dynamic interaction of synovial fluid and articular cartilage.* J Biomechanics, 7, 449). B, Fotomicrografia (3.000 \times ; provida por cortesia do Dr. T. Takei, Nagano, Japão) do arranjo estrutural da rede colagênica na parte profunda da cartilagem articular. Na zona tangencial superficial (STZ), as fibras colagênicas estão fortemente entrelaçadas em camadas arranjadas paralelamente à superfície articular. Na zona do meio, fibras dispostas randomicamente estão menos densamente compactadas para acomodar a alta concentração de proteoglicanos e água. As fibras colagênicas das zonas mais profundas formam camadas mais largas de feixes de fibras radialmente orientados que cruzam a interface, entram na zona calcificada e ancoram o tecido ao osso de sustentação. Note a correspondência entre essa arquitetura de fibra colagênica e o arranjo espacial dos condrócitos mostrados na Fig. 3.1. Na microfotografia acima (B), a STZ é mostrada sob carga compressiva, enquanto as zonas do meio e profundas estão sem cargas.

(principalmente no anel fibroso), pele, menisco, tendões e ligamentos. As mais importantes propriedades mecânicas das fibras colagênicas são a rigidez e a resistência à tensão (Fig. 3.4A). Embora uma única fibra colagênica ainda não tenha sido testada em tensão, a rigidez de tensão do colágeno pode ser inferida a partir de testes em estruturas com um alto conteúdo de colágeno. Tendões, por exemplo, são cerca de 80% colágeno (peso seco) e têm uma rigidez à tensão de 1×10^3 MPa e uma resistência à tensão de 50 MPa (Akizuki et al., 1986; Kempson, 1976, 1979; Woo et al., 1987, 1997). O aço, por comparação, tem uma rigidez à tensão de 220×10^3 MPa. Embora fortes em tensão, as fibras colagênicas oferecem pouca resistên-

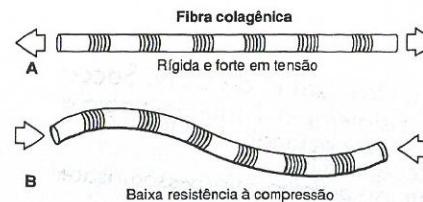


FIG. 3.4 Ilustração das propriedades mecânicas da fibra colagênica: (A) rígida e forte em tensão, mas (B) é fraca e rompe facilmente em compressão. Adaptado de Myers, E.R., Lai, W.M., e Mow, V.C. (1984). *A continuum theory and an experiment for the ion-induced swelling behavior cartilage.* J Biomech Eng, 106(2), 151-158.

cia à compressão por causa da sua alta razão de fraqueza, a razão comprimento-dureza, as tornam fáceis ao colapso sob cargas compressivas (Fig. 3.4B).

Similar ao osso, a cartilagem articular é anisotrópica; suas propriedades materiais diferem com a direção da carga (Akizuki et al., 1986; Kempson, 1979; Mow & Ratcliffe, 1997; Roth e Mow, 1980; Woo et al., 1987). Imagina-se que essa anisotropia está relacionada à variação do arranjo das fibras colagênicas dentro dos planos paralelos à superfície articular. Mas também se imagina que as variações nas densidades das ligações cruzadas das fibras colagênicas tanto quanto as variações nas interações de colágeno-PG também contribuem para a anisotropia de tensão da cartilagem articular. Em tensão, essa anisotropia é usualmente descrita com respeito à direção das linhas fendidas da superfície articular. Essas linhas fendidas são fissuras alongadas produzidas pela perfuração da superfície articular com uma espécie de pequeno "formão arredondado" (Fig. 3.5, Hultkrantz, 1898). A origem desse sistema está relacionada à variação direcional das características de rigidez à tensão e de resistência da cartilagem articular descrita acima. Complementando, as exatas razões pelas quais a cartilagem articular exibe tal pronunciada anisotropia em tensão não são ainda conhecidas, nem a significância funcional dessa anisotropia em tensão.

PROTEOGLICANO

Muitos tipos de PG são encontrados na cartilagem. Fundamentalmente, o PG é uma grande molécula de prote-

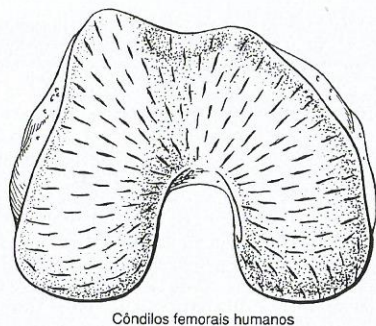


FIG. 3.5 Representação diagramática do sistema de linha fendida na superfície dos côndilos femorais humanos. Reeditado com a permissão de Hultkrantz, W. (1898). *Ueber die Spalttrichtungen der Gelenkknorpel*. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, 12, 248.

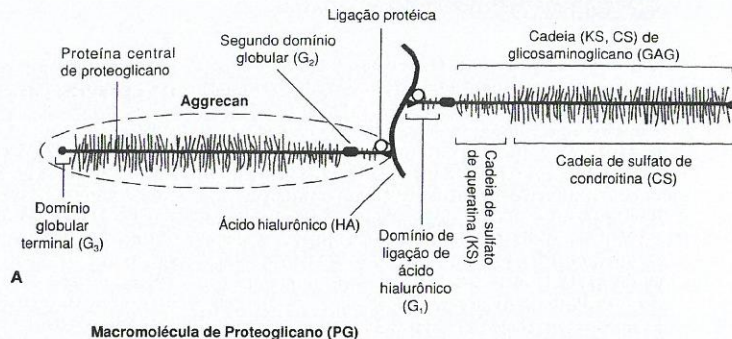
ina de polissacarídeo composta de uma proteína central na qual um ou mais glicosaminoglicanos (GAG) são atados (Fosang & Hardingham, 1996; Muir, 1983; Ratcliffe & Mow, 1996). Até as menores dessas moléculas, biglicano e decorin, são bem grandes (aproximadamente 1×10^4 mw), mas elas compreendem menos de 10% de todos os PG presentes no tecido. Os aggrecans (aggrecanos) são muito maiores ($1 - 4 \times 10^6$ mw) e têm altíssima capacidade de se atarem à molécula de ácido hialurônico (HA: 5×10^5 mw) através de uma região específica de ligação do ácido hialurônico (HABR). Essa atadura é estabilizada por uma proteína de ligação (LP) ($40 - 48 \times 10^4$ mw). A estabilização é crucial à função da cartilagem normal; sem ela os componentes da molécula de PG escapariam rapidamente desse tecido (Hardingham & Muir, 1974; Hascall, 1977; Muir, 1983).

Dois tipos de GAG formam aggrecans: condroitinossulfato (CS) e ceratossulfato (KS). Cada cadeia de CS contém 25 a 30 unidades de dissacarídeos, enquanto as cadeias menores de KS contêm 13 unidades de dissacarídeos (Muir, 1983). Os aggrecans (previamente referidos na literatura americana como uma subunidade ou como um monômero na literatura inglesa e europeia) consistem em uma proteína central de aproximadamente 200 nm de comprimento para a qual cerca de 150 cadeias de GAG e de oligossacarídeos O-ligados e N-ligados estão ligados covalentemente (Fosang & Hardingham, 1996; Muir, 1983). Além disso, a distribuição de GAG ao longo da proteína central é heterogênea; existe uma região rica em KS e oligossacarídeo O-ligado e uma região rica em CS (Fig. 3.6A). A Fig. 3.6A mostra o famoso modelo *bottle-brush* (escova de garrafa) para um aggrecan (Muir, 1983). Como mostrado na Fig. 3.6A, é a heterogeneidade da proteína central que contém três regiões globulares: G_1 , a HABR localizada no terminal-

N, que contém uma pequena quantidade de KS (Poole, 1986) e alguns oligossacarídeos N-ligados, G_2 , localizados entre a região de HABR e a região KS-rica (Hardingham et al., 1987), e G_3 , a proteína central terminal-C. Uma relação estequiométrica de 1:1 existe entre a LP e G_1 na região atada na cartilagem. Mais recentemente, as outras duas regiões globulares têm sido extensamente estudadas (Fosang & Hardingham, 1996), mas sua significância funcional ainda não foi elucidada. A Fig. 3.6B é a conformação molecular aceita de um agregado PG; Rosenberg et al. (1975) foram os primeiros a obter uma micrografia eletrônica dessa molécula (Fig. 3.6C).

Em cartilagem nativa, a maioria dos aggrecans se associa com HA para formar agregados de PG maiores (Fig. 3.6C). Esses agregados podem ter até centenas de aggrecans não covalentes ligados ao HA central via suas HABR, e cada local é estabilizado por um LP. A molécula central de HA filamentosa é uma cadeia de dissacarídeos não sulfatada, que pode ser tão longa quanto 4 μ m. Bioquímicos apelidaram a HA de "honorário" PG, por ser intimamente envolvida na estrutura do agregado PG na cartilagem articular. A estabilidade proporcionada pelos agregados PG tem uma significância funcional maior. É atualmente aceito que a agregação de PG promove imobilização dos PG dentro da malha fina de colágeno, somando estabilidade estrutural e rigidez à MEC (Mow et al., 1989b; Muir, 1983; Ratcliffe et al., 1986). Além disso, duas formas adicionais de sulfato de dermatan de PG têm sido identificadas na MEC da cartilagem articular (Rosenberg et al., 1985). No tendão, sulfato de dermatan de PG tem sido evidenciado em relação à ligação, não covalentemente, às superfícies de fibras colagênicas (Scott & Orford, 1981); contudo a função do sulfato de dermatan na cartilagem articular é desconhecida.

Embora os aggrecans de PG tenham geralmente a estrutura básica como a descrita acima, eles não são estruturalmente idênticos (Fosang & Hardingham, 1996). Os aggrecans variam em comprimento, peso molecular e em composição numa variedade de modos; em outras palavras, eles são polidispersos. Estudos têm demonstrado duas distintas populações de aggrecans (Buckwalter et al., 1985; Heinegard et al., 1985). A primeira população está presente durante a vida e é rica em CS; a segunda contém PG ricos em KS e está presente somente na cartilagem adulta. Enquanto a cartilagem adulta madura, ocorrem outras mudanças na composição e na estrutura do PG relacionadas à idade. Com a maturação da cartilagem, o conteúdo de água (Armstrong & Mow, 1982; Bollet & Nance, 1965; Linn & Sokoloff, 1965; Maroudas, 1979; Venn, 1978) e a razão de proteína-carboidrato diminuem progressivamente (Garg & Swann, 1981; Roughley & White, 1980). Essas diminuições são refletidas pelo decréscimo no conteúdo do CS. Por outro lado, o KS, que está presente somente em pequenas quantidades no nascimento, aumenta através do desenvolvimento e da idade. Além disso, a razão de CS/KS, a



Macromolécula de Proteoglicano (PG)

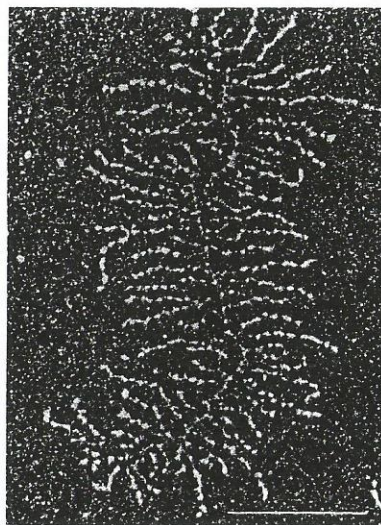
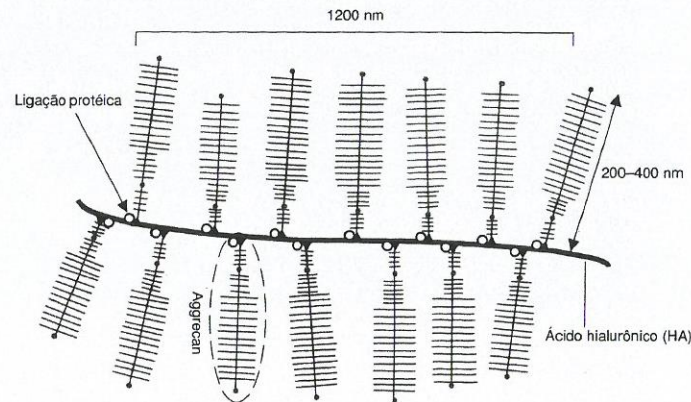


FIG. 3.6 A, Descrição esquemática de um monômero agregado de PG composto de cadeias de ceratossulfato e condroitinossulfato ligadas covalentemente à molécula central proteica. A proteína central de proteoglicano tem três regiões globulares e também as regiões ricas de ceratossulfato e de condroitinossulfato. B, Representação esquemática de uma macromolécula de proteoglicano. Na matriz, os aggrecans ligam-se de forma não covalente ao HA para formar uma macromolécula com um peso molecular de aproximadamente 200×10^6 . A proteína de ligação estabiliza essa interação entre a região de ligação do aggrecan e da molécula central de HA. C, Micrografia eletrônica de campo escuro de um agregado de proteoglicano ($120.000\times$) de uma cartilagem articular de um útero bovino. A linha horizontal na base à direita representa 0,5 μ m. Reeditado com a permissão de Rosenberg, L., Hellmann, W., & Kleinschmidt, A.K. (1975). *Electron microscopic studies of proteoglycan aggregates from bovine articular cartilage*. J Biol Chem, 250, 1877.

qual é aproximadamente 10:1 no nascimento, é somente, aproximadamente, 2:1 na cartilagem adulta (Roughley & White, 1980; Sweet et al., 1979; Thonar et al., 1986). Além disso, a sulfatação das moléculas de CS, a qual pode ocorrer tanto em 6 ou em 4 posições, também sustenta mudanças relacionadas à idade. No útero, sulfato de condroitina-6 e sulfato de condroitina-4 estão presentes nas mesmas quantidades molares; contudo, pela maturidade, a razão de sulfato de condroitina-6 e sulfato de condroitina-4 aumenta até cerca de 25:1 (Roughley et al., 1981). Outros estudos têm também documentado uma diminuição dos tamanhos hidrodinâmicos dos agregados em relação à idade. Muitas dessas mudanças prematuras vistas na cartilagem articular podem refletir a maturação da cartilagem, possivelmente como resultado do aumento das demandas funcionais com o aumento do peso a ser sustentado. Contudo a significância funcional dessas mudanças e daquelas que ocorrem mais tarde na vida é ainda indeterminada.

ÁGUA

A água, o mais abundante componente da cartilagem articular, está principalmente concentrada perto da superfície articular (aproximadamente 80%) e diminui num modo aproximadamente linear com o aumento da profundidade para uma concentração de aproximadamente 65% na zona profunda (Lipshitz et al., 1976; Maroudas, 1979). Esse fluido contém muitos cátions livres (por exemplo, Na⁺, K⁺ e Ca²⁺) que influenciam grandemente o comportamento mecânico e físico-químico da cartilagem (Gu et al., 1998; Lai et al., 1991; Linn & Sokoloff, 1965; Maroudas, 1979). O componente fluido da cartilagem articular é também essencial à saúde desse tecido não vascularizado, porque permite a difusão de gases, nutrientes e excrementos, indo e vindo entre condrócitos, e fluido sinovial rico em nutrientes (Bollet & Nance, 1965; Linn & Sokoloff, 1965; Mankin & Thrasher, 1975; Maroudas, 1975, 1979).

Uma pequena porcentagem de água na cartilagem reside intracelularmente, e aproximadamente 30% são fortemente associados com a fibra colagênica (Maroudas et al., 1991; Torzilli et al., 1982). Acredita-se que a interação entre colágeno, PG e água, via pressão osmótica de Donnan, tem uma importante função na regulação organizacional estrutural da MEC e nas suas propriedades de expansão (Donnan, 1924; Maroudas, 1968, 1975). A maioria da água, então, ocupa o espaço interfibras da MEC e está livre para mover-se quando a carga, ou o gradiente de pressão, ou outra força motiva eletroquímica são aplicados ao tecido (Gu et al., 1998; Maroudas, 1979). Quando o tecido é carregado por forças compressivas, cerca de 70% da água pode ser movida. Essa movimentação é importante no comportamento mecânico e na lubrificação das juntas (Ateshian et al., 1997, 1998; Hlavacek, 1995; Hou et al., 1992; Mow et al., 1980; Mow & Ateshian, 1997).

INTERAÇÃO FÍSICA E ESTRUTURAL ENTRE OS COMPONENTES DE CARTILAGENS

A estrutura química e interação física dos agregados de PG influenciam as propriedades da MEC (Ratcliffe & Mow, 1996). Os proximamente espaçados (5-15 angstroms) grupos carregados de sulfato e de carboxil nas cadeias de CS e KS desassociam-se em solução fisiológica de pH (Fig. 3.7), deixando uma alta concentração de cargas negativas fixadas que criam fortes forças repulsivas intramolecular e intermolecular; a soma coligativa dessas forças (quando o tecido é imerso numa solução salina fisiológica) é equivalente à pressão osmótica de Donnan (Buschmann & Grodzinsky, 1995; Donnan, 1924; Gu et al., 1998; Lai et al., 1991). Estruturalmente, essas forças repulsivas carga-carga tendem a estender e enrijecer as macromoléculas de PG dentro do espaço interfibrilar formado pela rede de colágeno. Para se apreciar a magnitude dessas forças, de acordo com Stephen Hawkins (1988), essa repulsão eletrólita é 1×10^{12} vezes (42 zeros) maior que a força gravitacional.

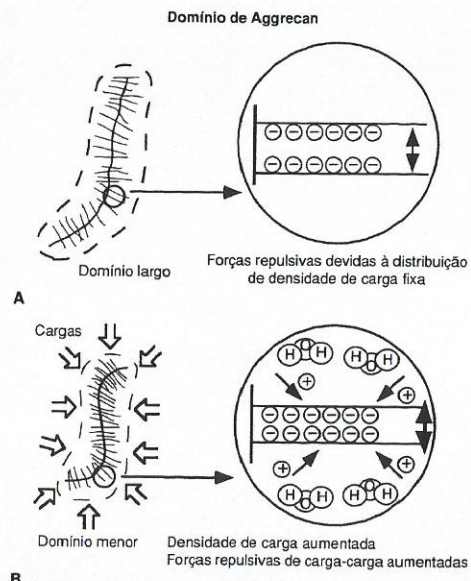


FIG. 3.7

A. Representação esquemática de um domínio de solução de agregado de proteoglicano (esquerda) e as forças repelentes associadas aos grupos de cargas negativas fixadas nos GAG do agregado (direita). Essas forças repulsivas forçam o agregado a assumir uma conformação rigidamente estendida, ocupando um domínio largo de solução. B. Estresse compressivo aplicado diminui o domínio de solução de agregado (esquerda), o qual, em seguida, aumenta a densidade de carga, além das forças de cargas repulsivas intermoleculares (direita).

Na natureza, um corpo carregado não persiste muito sem descarregar-se ou atrair íons contrários para manter a eletroneutralidade. Dessa forma, o sulfato carregado e os grupos de carboxila fixados ao longo dos PG da cartilagem articular atraem vários íons e cátions contrários (principalmente Na⁺, Ca²⁺, e Cl⁻) dentro do tecido para manter a eletroneutralidade. A concentração total desses íons contrários e co-íons é dada pela bem conhecida lei de distribuição de equilíbrio de íon de Donnan (Donnan, 1924). Dentro do tecido, os íons contrários e os co-íons móveis formam uma névoa em volta do sulfato fixado e nas cargas de carboxila, dessa forma protegendo cada uma dessas cargas umas das outras. Essa proteção de carga atua diminuindo as forças eletrólitas repulsivas muito grandes, que de outra forma existiriam. A rede resultante é uma pressão de expansão dada pela lei de pressão osmótica de Donnan (Buschmann & Grodzinsky, 1995; Donnan, 1924; Gu et al., 1998; Lai et al., 1991; Schubert & Hamerman, 1968). A teoria da pressão osmótica de Donnan tem sido extensivamente usada para calcular a pressão de expansão da cartilagem articular e do disco intervertebral (Maroudas, 1979; Urban & McMullin, 1985). Pela lei de Starling, essa pressão de expansão é, em seqüência, resistida e balanceada pela tensão desenvolvida na malha de colágeno, confinando o PG a somente 20% do seu domínio de solução livre (Maroudas, 1976; Mow & Ratcliffe, 1997; Setton et al., 1995). Conseqüentemente, a pressão de expansão sujeita a malha de colágeno a um pré-estresse de magnitude significante mesmo na ausência de carga externa (Setton et al., 1995, 1998).

As cartilagens PG não são distribuídas homogênea-mente através da matriz, com sua concentração geralmente sendo maior na zona central e menor nas zonas superficial e profunda (Lipshitz et al., 1976; Maroudas, 1968, 1979; Venn, 1978). A conseqüência biomecânica desse comportamento de expansão não homogêneo da cartilagem (causado pela variação do conteúdo de PG através da profundidade do tecido) tem sido recentemente acessada quantitativamente (Setton et al., 1998). Também resultados recentes de cálculos de elementos finitos baseados em modelos incorporando uma distribuição de PG não homogênea mostram que há um efeito profundo na distribuição intersticial de íons contrários através da profundidade do tecido (Sun et al., 1998).

Quando um estresse compressivo é aplicado à superfície da cartilagem, há uma deformação instantânea causada primariamente por uma mudança no domínio molecular de PG (Fig. 3.7B). Esse estresse externo causa a pressão interna na matriz para exceder a pressão de expansão, e mais líquido começa a fluir para fora do tecido. À medida que o fluido flui para fora, a concentração de PG aumenta; o que, em seqüência, aumenta a pressão osmótica de expansão de Donnan e a força repulsiva carga-carga e a magnitude do estresse compressivo até que eles estejam em equilíbrio com o estresse externo. Dessa maneira, as propriedades físico-quími-

cas do gel de PG confinado dentro da rede de colágeno tornam a rede de colágeno apta para resistir à compressão. Esse mecanismo complementa a função do colágeno, o qual, como previamente descrito, é forte em tensão mas fraco em compressão. A habilidade do PG em resistir à compressão vem de duas fontes: (1) pressão osmótica de expansão de Donnan associada a grupos aniônicos firmemente compactados no GAG e (2) a magnitude da dureza compressiva da matriz sólida de colágeno-PG. Experimentalmente, a pressão osmótica de Donnan varia de 0,05 a 0,35 MPa (Maroudas, 1979) enquanto o módulo elástico da matriz sólida de colágeno-PG varia de 0,5 a 1,5 MPa (Armstrong & Mow, 1982; Athanasiou et al., 1991; Mow & Ratcliffe, 1997).

É atualmente aparente que colágeno e PG também interagem e que essas interações sejam de grande importância funcional. Tem sido mostrado que uma pequena porção de PG está bastante associada com colágeno e pode servir como um agente de ligação entre fibras colagênicas, cobrindo distâncias que são muito grandes para que as ligações cruzadas de colágeno possam se desenvolver (Bateman et al., 1996; Mow & Ratcliffe, 1997; Muir, 1983). Os PG têm também uma importante função na manutenção da estrutura ordenada e nas propriedades mecânicas das fibras colagênicas (Muir, 1983; Scott & Orford, 1981). Recentes investigações mostram que em soluções concentradas, os PG interagem uns com os outros para formar uma rede de resistência significante (Mow et al., 1989b; Zhu et al., 1991, 1996). Além do mais, a densidade e a resistência dos locais de interação formando a rede, como tem sido mostrado, dependem tanto da presença de LP entre agregados e agregados, quanto de colágeno. Evidências sugerem que há poucos agregados, e mais biglicanos e decorins do que agregados, na zona superficial da cartilagem articular. E mais, deve haver uma diferença na interação entre esses PG e as fibras colagênicas da zona superficial em relação às zonas mais profundas (Poole et al., 1986). De fato, a interação entre PG e colágeno não exerce somente a função direta na organização da MEC, mas também contribui diretamente para as propriedades mecânicas do tecido (Kempson et al., 1976; Schmidt et al., 1990; Zhu et al., 1993).

As características específicas das interações físicas, químicas e mecânicas entre colágeno e PG não foram ainda completamente determinadas. Todavia, como discutido acima, nós sabemos que essas macromoléculas estruturais interagem para formar uma matriz de fibra composta, reforçada e poro-permeável, que possui todas as características mecânicas essenciais de um sólido que é expandido com água e íons e que está apta a resistir a altos estresses e deformações da articulação de juntas (Andriacchi et al., 1977; Hodge et al., 1986; Mow & Ateshian, 1997; Paul, 1976). Tem sido demonstrado que essas interações de colágeno-PG envolvem um agregcan, um filamento HA, colágeno tipo II, outros tipos de colágeno menores, um agente desconhecido de

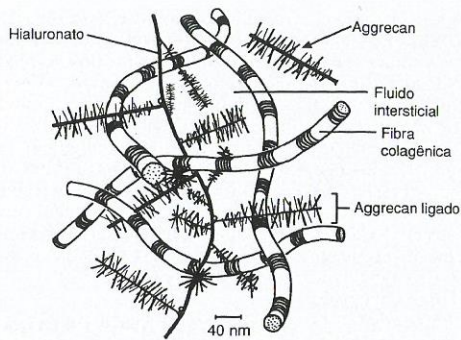


FIG. 3.8 Representação esquemática de uma organização molecular de cartilagem. Os componentes estruturais da cartilagem, colágeno e proteoglicanos interagem para formar um composto poroso de fibras reforçadas da matriz orgânica sólida que se expande com água. Os aggrecans ligam-se covalentemente ao HA para formar as moléculas maiores de proteoglicano.

ligação, e possivelmente componentes de cartilagem menores, tais quais colágeno tipo IX, glicoproteínas recentemente identificadas e/ou polímeros HA (Poole et al., 1986). Um diagrama esquemático mostrando o arranjo estrutural dentro de um pequeno volume de cartilagem articular é mostrado na Fig. 3.8.

Quando a cartilagem articular está sujeita às forças externas, a matriz sólida de colágeno-PG e o fluido intersticial funcionam juntos de um único modo para proteger contra altos níveis de estresse e deformação. Além disso, quando a composição biomecânica e a organização estrutural da matriz extracelular mudam, as propriedades biomecânicas da cartilagem também mudam. Na seção seguinte, o comportamento da cartilagem articular sob cargas e os mecanismos do fluxo de fluido serão discutidos em detalhes.

Comportamento Biomecânico da Cartilagem Articular

O comportamento biomecânico da cartilagem articular pode ser mais bem entendido quando o tecido é visto como meio de múltiplas fases. No presente contexto, a cartilagem articular será tratada como um material bifásico consistindo de duas fases intrinsecamente incompressíveis, imiscíveis e de fases distintas (Bachrach et al., 1998; Mow et al., 1980): uma fase fluida intersticial e uma fase sólida poro-permeável (i.e., a MEC). Para uma análise explícita da contribuição das cargas de PG e de fons, devem-se considerar três fases distintas: uma fase fluida, uma fase iônica e uma fase sólida carregada (Gu et al., 1998; Lai et al., 1991). Para o entendimento, no presente contexto, de como a água contribui com as pro-

priedades mecânicas, a cartilagem articular pode ser considerada como um meio bifásico (não carregado) poro-permeável, fluido-completo, no qual cada constituinte tem sua função no comportamento funcional da cartilagem.

Durante a articulação da junta, forças na superfície da junta podem variar de zero até várias vezes o peso corporal (Andriacchi et al., 1997; Paul, 1976). As áreas de contato também variam em maneiras complexas e tipicamente elas são da ordem de vários centímetros quadrados (Ahmed e Burke, 1983; Ateshian et al., 1994). É estimado que o pique de estresse de contato no quadril pode atingir 20 MPa durante a subida de um degrau (Hodge et al., 1986; Newberry et al., 1997). E mais, a cartilagem articular, sob condições de cargas fisiológicas, é um material altamente estressado. A fim de se entender como esse tecido se comporta sob essas altas condições de cargas fisiológicas, é necessário determinar suas propriedades mecânicas intrínsecas em compressão, tensão e em cargas tangenciais. Dessas propriedades, pode-se entender o mecanismo de sustentação de carga dentro da MEC. Adequadamente, as subseções seguintes caracterizarão o comportamento tecidual sob essas modalidades de carga.

NATUREZA DA VISCOELASTICIDADE DA CARTILAGEM ARTICULAR

Se um material está sujeito à ação de carga constante (tempo-independente) ou à deformação constante e sua resposta varia com o tempo, então o comportamento mecânico do material é dito ser viscoelástico. Em geral, a resposta de tal material pode ser teoricamente modelada como a combinação da resposta do fluido viscoso (tipo um amortecedor hidráulico) e um sólido elástico (mola), e dessa forma viscoelástico.

As duas respostas fundamentais de um material viscoelástico são a acomodação e o relaxamento de estresse. A acomodação ocorre quando um sólido viscoelástico está sujeito a uma ação de carga constante. Tipicamente, um sólido viscoelástico responde com uma deformação inicial rápida, seguida de uma lenta (tempo-dependente), progressivamente aumentando a deformação conhecida como acomodação, até um equilíbrio ser alcançado. O relaxamento de estresse ocorre quando um sólido viscoelástico está sujeito à ação de deformação constante. Tipicamente, um sólido viscoelástico responde com um alto e rápido estresse inicial seguido de um lento estresse progressivamente decrescente (tempo-dependente) requerido para manter a deformação; esse fenômeno é conhecido como relaxamento de estresse.

A acomodação e o relaxamento de estresse podem ser causados por diferentes mecanismos. Para materiais de polímeros sólidos de fase única, esses fenômenos são resultado de uma fricção interna causada pelo movimento das cadeias de polímeros longos, uns contra os outros, dentro do material estressado (Fung, 1981). O com-

portamento viscoelástico de tendões e ligamentos é primariamente causado por esse mecanismo (Woo et al., 1987, 1997). Para ossos, o comportamento viscoelástico de longo termo é entendido como sendo causado pelo deslizamento da lamela dentro dos ósteos junto com o fluxo do fluido intersticial (Lakes e Saha, 1979). Para cartilagem articular, o comportamento viscoelástico compressivo é dado primariamente pelo fluxo de fluido intersticial e o arrasto friccional associado com esse fluxo (Ateshian et al., 1997; Mow et al., 1980, 1984). Em cargas tangenciais, como nos polímeros viscoelásticos de fase única, o comportamento viscoelástico é primariamente causado pelo movimento das cadeias longas de polímeros, tais quais colágeno e PG (Zhu et al., 1993, 1996). O componente da viscoelasticidade da cartilagem articular devido ao fluxo de fluido intersticial é conhecido como o comportamento viscoelástico bifásico (Mow et al., 1980) e o componente da viscoelasticidade causado pelo movimento macromolecular é conhecido como fluxo-independente (Hayes e Bodine, 1978), ou comportamento viscoelástico intrínseco de matriz sólida colágeno-PG.

Embora o mecanismo de deformação tenha sido descrito em termos de um sólido-elástico linear (Hirsch, 1944) ou um sólido viscoelástico (Hayes & Mockros, 1971), esses modelos são falhos no reconhecimento da função da água no comportamento viscoelástico e na significativa contribuição da função da pressurização fluida no suporte de carga da junta e na lubrificação da cartilagem (Ateshian et al., 1998; Elmore et al., 1963; Mow & Racliffe, 1997; Sokoloff, 1963). Recentemente, mensurações experimentais têm determinado que a pressurização do fluido intersticial suporta mais de 90% da carga aplicada à superfície da cartilagem (Soltz & Ateshian, 1998) imediatamente após o carregamento. Esse efeito pode persistir por mais de 1.000 segundos, e assim proteger a MEC e os condrocitos das deformações por acomodação dos altos estresses (20 MPa) resultantes das cargas das juntas.

CONFIGURAÇÃO DA CARGA DE COMpressão CONFINADA EM EXPLANTE

O carregamento de cartilagem *in vivo* é extremamente complexo. Para atingir um entendimento melhor do comportamento de deformação do tecido sob carga, uma configuração de carga de um explante conhecida como compressão confinada (Mow et al., 1980) tem sido adotada pelos pesquisadores. Nessa configuração, um espécime de cartilagem cilíndrica é acomodado dentro de um anel com paredes lisas (idealmente sem fricção) que proíbe o movimento e a perda de fluido na direção radial. Sob uma condição de carga axial via uma chapa rígida poro-permeável (Fig. 3.9A), o fluido fluirá desse tecido pela placa poro-permeável, e, à medida que isso ocorrer, a amostra de cartilagem será comprimida. A qualquer momento a quantidade de compressão se igua-

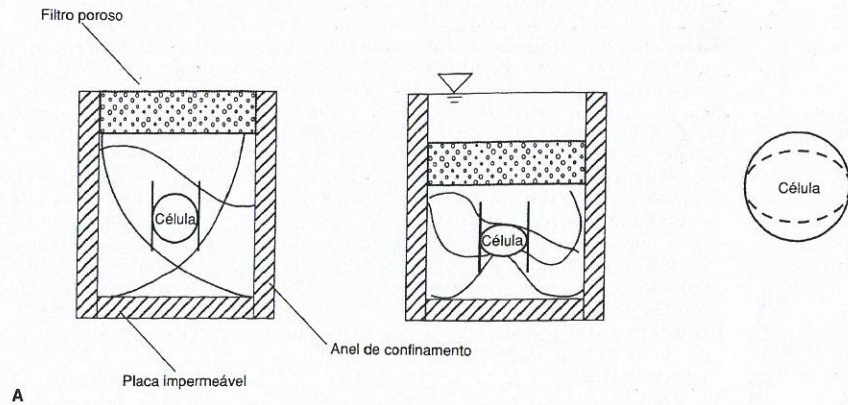
la ao volume do fluido perdido, porque ambos, água e MEC, são intrinsecamente incompressíveis (Bachrach et al., 1998). A vantagem do teste de pressão confinada é que ele cria um fluxo unidimensional, uniaxial, e um campo de deformação dentro do tecido, o qual não depende das propriedades ou da anisotropia do tecido na direção radial. Isso simplifica grandemente a matemática necessária.

Deve ser enfatizado que o estresse-deformação, pressão, fluido e os campos de fluxos de íons gerados dentro dos tecidos durante o carregamento podem somente ser calculados; contudo esses cálculos são de modelos idealizados e de condições de teste. Há muitos fatores de confundimentos, como a natureza tempo-dependente e a magnitude da carga, e as alterações no estado natural de pré-estresse (agindo no tecido), que resultam do rompimento da rede colagênica durante a coleta do tecido. Apesar das limitações na determinação dos estados fisiológicos naturais de estresse e de formação dentro do tecido *in vivo*, um número de pesquisadores tem progredido em direção a um entendimento do mecanismo potencial de transdução de sinais mecânicos na cartilagem através do uso de estudos de carga em explante (Bachrach et al., 1995; Buschmann et al., 1992; Kim et al., 1994; Valhmu et al., 1998), baseado na lei bifásica constitutiva para tecidos hidratados (Mow et al., 1980).

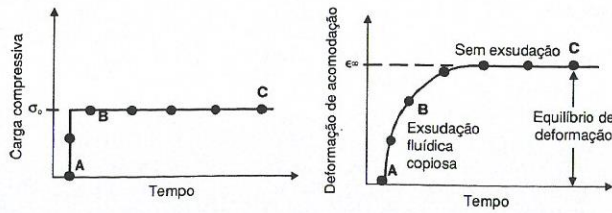
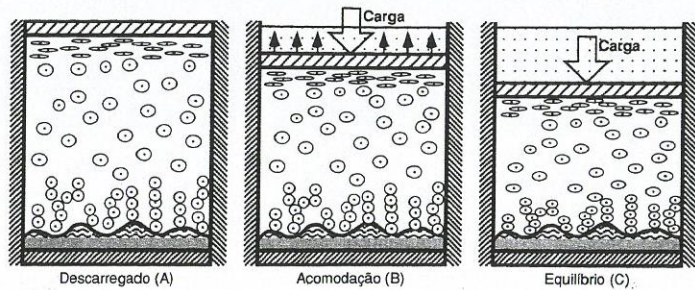
RESPOSTA BIFÁSICA DE ACOMODAÇÃO DA CARTILAGEM ARTICULAR EM COMpressão

A resposta bifásica de acomodação da cartilagem articular num experimento de compressão confinada unidirecional é mostrada na Fig. 3.9. Nesse caso, um estresse compressivo (σ_0) é aplicado ao tecido num dado tempo t_0 (ponto A na Fig. 3.9B) e permite-se que o tecido seja comprimido até o seu valor de equilíbrio de deformação final (ϵ^*). Para a cartilagem articular, como ilustrado no diagrama superior, a acomodação é causada pela exsudação do fluido intersticial. A exsudação é mais rápida inicialmente, como evidenciado pela prematura e rápida razão do aumento da deformação, e diminui gradualmente até o fluxo cessar. Durante a acomodação a carga aplicada à superfície é equilibrada pelo estresse compressivo desenvolvido dentro da matriz sólida de colágeno-PG e o arrasto friccional gerado pelo fluxo de fluido intersticial durante a exsudação. A acomodação cessa quando o estresse compressivo desenvolvido dentro da matriz sólida é suficiente para equilibrar o estresse aplicado sozinho; nesse ponto nenhum fluido flui e o equilíbrio da deformação é alcançado.

Tipicamente, para as cartilagens articulares humana e bovina, relativamente espessas, 2 a 4 mm, demora de 4 a 16 horas para atingir o equilíbrio de acomodação. Para a cartilagem de coelho, a qual é geralmente menor que 1,0 mm de espessura, demora aproximadamente 1 hora para atingir o equilíbrio de acomodação. Teórica-



A



B

FIG. 3.9

A, Um esquema da configuração de carga de compressão confinada. Um espécime cilíndrico de tecido é posicionado firmemente num anel impermeável confinado que não permite a deformação (ou o fluxo fluido) na direção radial. Sob carga, a exsudação fluidica ocorre através da placa porosa na direção vertical. B, Um estresse constante (σ_c) aplicado a uma amostragem de cartilagem articular (base esquerda) e a resposta de acomodação da amostra sob a constante de estresse aplicada (base direita). Os desenhos de um bloco de tecido acima da curva ilustram que a acomodação é acompanhada por exsudação do fluido da amostragem e que a razão de exsudação diminui com o tempo do ponto A até B, até C. Em equilíbrio (ϵ') o fluxo de fluido cessa e a carga é sustentada inteiramente pela matriz sólida (ponto C). Adaptado de Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M., et al. (1980). *Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: Theory and experiments*. J Biomech Eng, 102, 73-84.

mente, isso pode mostrar que o tempo tomado para se atingir o equilíbrio de acomodação varia inversamente com o quadrado da espessura do tecido (Mow et al., 1980). Sob relativamente alta condição de carga (maior que 1 MPa), 50% do fluxo total do conteúdo do fluido do tecido pode ser extraído do tecido (Edwards, 1967). Ainda mais, estudos *in vitro* demonstram que, se o tecido é imerso em solução fisiológica salina, o fluido exsudado é completamente recuperável quando a carga é removida (Elmore et al., 1963; Sokoloff, 1963).

Uma vez que a acomodação é governada predominantemente pela razão de exsudação do fluido, isso pode ser usado para determinar o coeficiente de permeabilidade do tecido (Mow et al., 1980, 1989a). Isso é conhecido como a medida indireta para permeabilidade de tecido (k). Os valores médios da permeabilidade k de cartilagens articulares normais da cavidade patelar de humanos, bovinos e caninos obtidos desse modo são $2,17 \times 10^{-15} \text{ M}^2/\text{N}\cdot\text{s}$, $1,42 \times 10^{-15} \text{ M}^2/\text{N}\cdot\text{s}$ e $0,9342 \times 10^{-15} \text{ M}^2/\text{N}\cdot\text{s}$, respectivamente (Athanasίου et al., 1991). Em equilíbrio, nenhum fluxo de fluido ocorre, e mais, o equilíbrio de deformação pode ser usado para mensurar o

módulo compressivo intrínseco (H_A) da matriz sólida de colágeno-PG (Armstrong & Mow, 1982; Mow et al., 1980). Os valores médios do módulo compressivo H_A para as cartilagens articulares normais da cavidade patelar de humanos, bovinos e caninos são 0,53, 0,47 e 0,55 megapascal (MPa; note $1,0 \text{ MP} = 145 \text{ lb/in}^2$), respectivamente. Como esses coeficientes são uma medida das propriedades materiais intrínsecas da matriz sólida, isso é significativo para determinar como eles variam dentro da composição da matriz. Foi determinado que k varia diretamente, enquanto H_A varia inversamente ao conteúdo de água e varia diretamente com o conteúdo de PG (Mow & Ratcliffe, 1997).

RESPOSTA BIFÁSICA DE ESTRESSE-RELAXAMENTO DA CARTILAGEM ARTICULAR EM COMPRESSÃO

A resposta de experimento da relação viscoelástica, bifásica, de estresse-relaxamento da cartilagem articular, em compressão unidimensional (1D) é descrita na Fig. 3.10. Nesse caso, a razão da constante de compres-

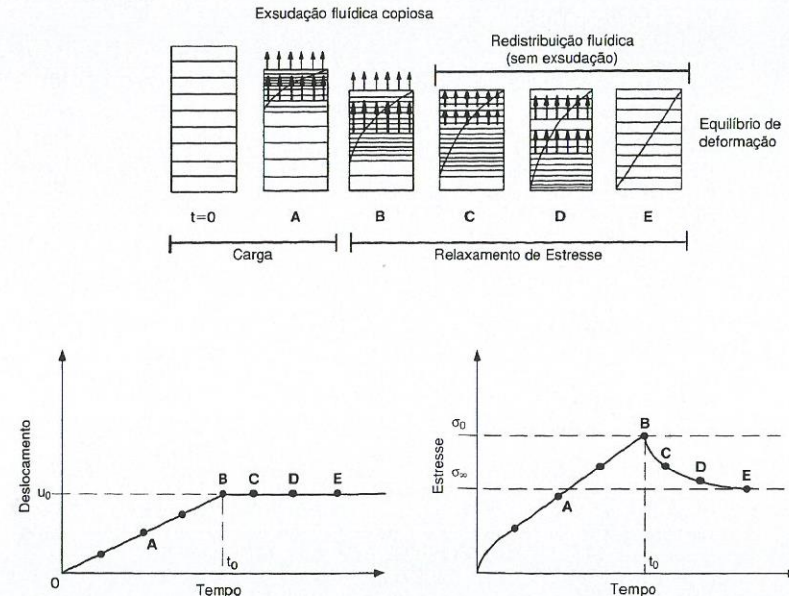


FIG. 3.10

A inclinação da curva do deslocamento controlado de uma amostra de cartilagem começando em t_0 (base esquerda) e a curva da resposta do estresse da cartilagem nesse experimento de compressão uniaxial confinada (base direita). A amostra é comprimida até o ponto B e mantida no tempo (ponto B até E). A história do estresse e da resposta mostra uma característica de estresse que aumenta durante a fase compressiva (ponto t_0 até B) e, então, diminui durante a fase de relaxamento (ponto B até E) até o equilíbrio ser alcançado (ponto E). Acima dessas duas curvas, o esquema ilustra o fluxo de fluido intersticial (representado pelas setas) e a deformação da matriz sólida durante esse processo compressivo. A exsudação aumenta ao pique de estresse (ponto B), e a redistribuição de fluido incrementa o fenômeno de estresse-relaxamento.

são (linha t_0 -A-B da parte baixa-esquerda da Fig.) é aplicada ao tecido até u_0 ser alcançada; além desse ponto B, a deformação u_0 é mantida. Para cartilagem articular, a resposta típica de estresse causada por essa deformação imposta é mostrada na parte baixa à direita da Fig. (Holmes et al., 1985; Mow et al., 1984). Durante a fase de compressão, o estresse aumenta continuamente até σ_0 ser alcançado, correspondendo a u_0 , enquanto durante a fase de estresse-relaxamento, o estresse decai continuamente ao longo da curva B-C-D-E até o equilíbrio de estresse (σ^*) ser atingido.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento do estresse e pelo relaxamento do estresse são também mostrados na Fig. 3.10. Como mostrado no topo do diagrama, o aumento de estresse na fase de compressão está associado à exsudação do fluido, enquanto o relaxamento do estresse está associado à redistribuição do fluido dentro dos poros da matriz sólida. Durante a fase de compressão, o alto estresse é gerado pela força de exsudação do fluido intersticial e pela compactação da matriz sólida perto da superfície. O relaxamento de estresse é causado então pelo alívio ou reposição da região de alta compactação perto da superfície da matriz sólida. Esse processo de estresse-relaxamento cessará quando o estresse compressivo desenvolvido dentro da matriz sólida alcançar o estresse gerado pelo módulo compressivo intrínseco da matriz sólida correspondente a u_0 (Holmes et al., 1985; Mow et al., 1980, 1984). A análise desse processo de estresse-relaxamento leva à conclusão de que, sob condições fisiológicas de carga, níveis excessivos de estresse são difíceis de ser mantidos, uma vez que o relaxamento do estresse atenuará rapidamente o estresse desenvolvido dentro do tecido; isso deve, necessariamente, levar a um rápido espalhamento da área de contato na junta durante a articularação (Ateghian et al., 1995, 1998; Mow & Ateghian, 1997).

Recentemente, tem sido muito focado a não-homogeneidade do HA em relação à profundidade da cartilagem (Schinagl et al., 1996, 1997). Baseado nesses dados, a partir de uma análise de um experimento de estresse-relaxamento, foi descoberto que um tecido não-homogêneo relaxaria numa razão mais rápida do que um tecido uniforme (Wang & Mow, 1998). Além do mais, o estresse, a deformação, a pressão e os campos de fluxo fluidicos dentro do tecido também foram significativamente alterados. Assim, parece que a variação na composição biológica e estrutural nas camadas de cartilagem provê outro desafio ao entendimento do ambiente dos condrócitos *in situ*.

PERMEABILIDADE DA CARTILAGEM ARTICULAR

Materiais fluido-porosos podem ou não ser permeáveis. A razão do volume de fluido (V^f) para o volume total (V^t) do material poroso é conhecida como porosidade ($\beta = V^f/V^t$); e mais, a porosidade é um conceito geométrico. Cartilagem articular é, dessa forma, um material de alta

porosidade (aproximadamente 80%). Se os poros são interconectados, então o material poroso é permeável. Permeabilidade é uma medida da facilidade com a qual o fluido pode fluir através de um material poro-permeável e isso é inversamente proporcional ao arrasto friccional exercido pelo fluxo de fluido do material. Assim, a permeabilidade é um conceito físico; é a medida da força resistiva requerida para causar o fluxo do fluido numa dada velocidade através do material poro-permeável. A força de fricção resistiva é gerada pela interação do fluido intersticial viscoso e as paredes porosas do material poroso-permeável. O coeficiente de permeabilidade k é relacionado ao coeficiente de arrasto friccional K pela relação $k = \beta^2/K$ (Lai e Mow, 1980). A cartilagem articular tem uma permeabilidade muito baixa, e mais, altas forças friccionalis resistivas são geradas quando o fluido é forçado a fluir através da matriz sólida porosa.

Nas seções anteriores de viscoelasticidade da cartilagem, nós discutimos o processo do fluxo de fluido através da cartilagem articular induzido pela compressão da matriz sólida e como esse processo influencia o comportamento viscoelástico do tecido. Esse processo também provê um método indireto para determinar a permeabilidade do tecido. Nesta seção, nós discutimos o método experimental usado para medir diretamente o coeficiente de permeabilidade. Tal experimento é descrito na Fig. 3.11A. Aqui, a amostra de tecido é segurada numa câmara sujeita à ação do gradiente de pressão; a pressão superior imposta P_1 é maior que a pressão inferior P_2 . A espessura da amostra é denotada por h e a área de seção transversal da permeação é definida por A . A lei de Darcy, usada para determinar a permeabilidade k nesse processo simples, encontra $k = Qh/A(P_1 - P_2)$, onde Q é a descarga volumétrica por unidade de tempo através da amostra, da qual a área de permeação é definida por A (Mow & Ratcliffe, 1997). Usando baixas pressões, aproximadamente 0,1 MPa, esse método foi primeiramente usado para determinar a permeabilidade da cartilagem articular (Edwards, 1967; Maroudas, 1975). O valor de k obtido nesse método varia de $1,1 \times 10^{-16} \text{ m}^4/\text{N}\cdot\text{s}$ até $7,6 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N}\cdot\text{s}$. Adicionalmente, usando um modelo de tubo reto, a média de "diâmetro-poro" tem sido estimada em 6 nm (Maroudas, 1979). E mais, os "poros" na cartilagem articular são do tamanho de moléculas.

A permeabilidade da cartilagem articular sob deformação compressiva e sob pressões fisiológicas altas (3 MPa) foi primeiramente obtida por Mansour e Mow (1976) e mais tarde analisada por Lai e Mow (1980). A alta pressão e as condições de deformação compressiva nesses estudos mais aproximadamente se assemelham às condições descobertas em cargas de juntas diartrodiais. Nesses experimentos, k foi medido como uma função de duas variáveis: o gradiente de pressão através da amostra e a deformação compressiva axial aplicada na amostra. O resultado desses experimentos é mostrado na Fig. 3.11B. A permeabilidade decresce exponencial-

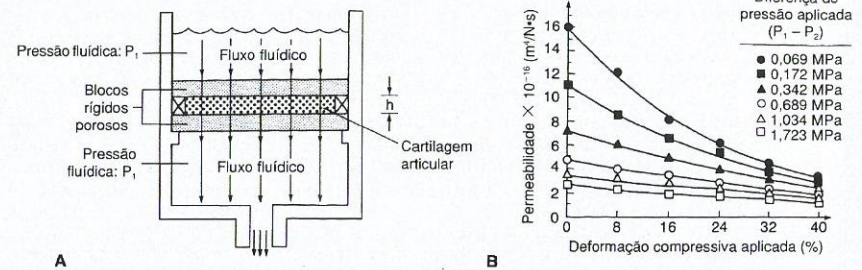


FIG. 3.11 A. Configuração experimental usada na mensuração da permeabilidade da cartilagem articular, envolvendo a aplicação de gradiente de pressão ($P_1 - P_2$)/ h através da amostra de tecido (h = espessura do tecido). Por conta da pressão fluida (P_1) sobre a amostra ser maior do que a sob a amostra (P_2), o fluido fluirá através do tecido. O coeficiente de permeabilidade k nesse experimento é dado pela expressão $Qh/A(P_1 - P_2)$, onde Q é a descarga volumétrica por unidade de tempo e A é a área de permeação. Adaptado de Torzilli, P.A. e Mow, V.C. (1976). On the fundamental fluid transport mechanisms through normal and pathologic cartilage during function. I. The formulation. *J Biomech*, 9(8), 541-552. B. Curvas experimentais para a permeabilidade da cartilagem articular mostram sua forte dependência em deformação compressiva e pressão aplicada. Medidas foram tomadas na pressão diferencial aplicada ($P_1 - P_2$) e deformação aplicada. A permeabilidade decresce numa maneira exponencial em função de, ambos, aumento de deformação compressiva aplicada e aumento da pressão aplicada. Adaptado de Lai, W.M. e Mow, V.C. (1980). Drag-induced compression of articular cartilage during a permeation experiment. *J Bioengineering*, 17, 111.

mente como função de, ambos, aumento da deformação compressiva e o aumento da pressão fluida aplicada. Foi mais tarde mostrado, contudo, que a dependência de k na pressão fluida aplicada deriva da compactação de matriz sólida, que resulta do arrasto friccional causado pela permeabilidade fluidica (Lai e Mow, 1980). Desse ponto de vista da estrutura porosa, a compactação da matriz sólida diminui a porosidade, portanto, a média do diâmetro do poro dentro da matriz sólida; e mais, a compactação de matriz sólida aumenta a resistência friccional (Mow et al., 1984).

A permeabilidade não linear da cartilagem articular demonstrada na Fig. 3.11B sugere que o tecido tem um sistema mecânico de retroalimentação que pode servir para importantes propósitos sob condições fisiológicas. Quando sujeito a altas cargas, através do mecanismo do arrasto friccional aumentado contra o fluxo de fluido intersticial, o tecido se apresentará mais rígido e é mais difícil de causar a exsudação do fluido. Recentes análises do comportamento de estresse-relaxamento compressivo da cartilagem articular têm validado esse conceito e sua importância na capacidade do fluido intersticial em suportar carga (Ateghian et al., 1998; Soltz & Ateghian, 1998). Além do mais, esse mecanismo pode ser importante na lubrificação das juntas.

COMPORTAMENTO DA CARTILAGEM ARTICULAR SOB TENSÃO UNIAXIAL

O comportamento biomecânico da cartilagem articular em tensão é altamente complexo. Em tensão, o tecido é fortemente anisotrópico (sendo mais rígido e forte para amostras colhidas na direção paralela às linhas fendi-

das do que para aquelas colhidas perpendicularmente às linhas fendidas) e fortemente não-homogêneo (para animais adultos, sendo mais rígido e forte para amostras colhidas na região superficial do que para aquelas colhidas em tecidos mais profundos) (Kempson, 1979; Roth e Mow, 1980). É interessante notar que a cartilagem articular de juntas de joelhos de bovinos imaturos não exibe essas variações de camadas não-homogêneas; contudo a zona superficial de ambas as cartilagens bovinas madura e imatura aparenta ter a mesma rigidez à tensão (Roth e Mow, 1980). Acredita-se que essas características anisotrópicas e não-homogêneas em juntas maduras são causadas pela organização variada de colágeno e de PG das superfícies das juntas e do arranjo estrutural das camadas dentro do tecido. E mais, a zona superficial colagênica-rica aparece para prover à cartilagem da junta uma "pele" protetora, dura e resistente ao desgaste (Setton et al., 1993) (Fig. 3.3A).

A cartilagem articular também exibe comportamento viscoelástico em tensão (Woo et al., 1987). Esse comportamento viscoelástico é atribuído a ambos, fricção interna associada ao movimento de polímeros e ao fluxo de fluido intersticial. Para examinar a resposta mecânica intrínseca da matriz sólida de colágeno-PG em tensão, é necessário negar os efeitos do fluxo de fluido bifásico. Para fazer isso, deve-se executar um experimento lento e de baixa razão de deformação (Akizuki et al., 1986; Roth & Mow, 1980; Woo et al., 1987), ou executar um experimento de incremento de deformação no qual o relaxamento de estresse seja permitido progredir até o equilíbrio, em cada incremento de deformação (Akizuki et al., 1986). Tipicamente, em experimento de baixa razão de deformação (ou próximo ao equilíbrio ten-

sional), uma razão de deslocamento de 0,5 cm por minuto é usada e as amostras usualmente são puxadas até o rompimento. Desafortunadamente, usando esses processos para negar o efeito do fluxo de fluido intersticial também se nega a manifestação do comportamento viscoelástico da matriz sólida. É mais, somente as propriedades mecânicas intrínsecas-equilibradas da matriz sólida podem ser determinadas desses testes de tensão. As propriedades viscoelásticas intrínsecas da matriz sólida devem ser determinadas a partir de um estudo de cargas tangenciais puras.

A curva de "equilíbrio" de estresse-deformação para amostra de cartilagem articular testada sob uma condição de razão constante de baixa deformação é mostrada na Fig. 3.12. Como outros tecidos biológicos fibrosos (tendões e ligamentos), a cartilagem articular tende a ficar mais forte à medida que aumenta a deformação, quando a deformação se torna maior. E mais, durante o percurso inteiro da deformação (até 60%) em tensão, a cartilagem articular não pode ser descrita como um simples módulo de Young. Ao contrário, um módulo tangente, definido pela tangente da curva de estresse-deformação, deve ser usado para descrever a rigidez à tensão do tecido. O resultado fundamental tem mostrado um largo alcance do módulo de Young, de 3 a 100 MPa, reportado para cartilagem articular em tensão (Akizuki et al., 1986; Kempson, 1979; Roth e Mow, 1980; Woo et al., 1987). Em níveis fisiológicos de deformação, contudo, menos de 15% (Armstrong et al., 1979) do módulo linear de Young da cartilagem articular varia de 5 a 10 MPa (Akizuki et al., 1986).

Morfologicamente, a causa para o formato da curva de estresse-deformação de tensão para grandes defor-

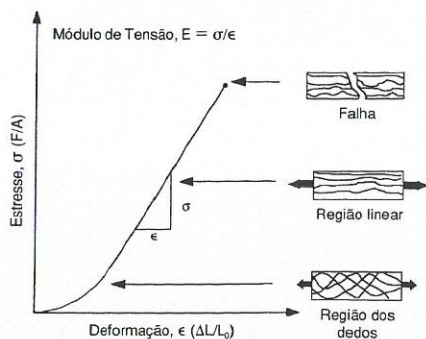


FIG. 3.12 Típica curva de estresse-deformação para cartilagem articular. O desenho à direita da figura da curva mostra a configuração nas fibras colagênicas em vários estágios de carga. Na região dos arnelhos, o alongamento das fibras colagênicas ocorre à medida que as fibras alinham-se na direção da carga de tensão. Na região linear, as fibras colagênicas alinhadas são alongadas até a falha ocorrer.

mações é mostrada num diagrama na direita da Fig. 3.12. A região inicial dos dedos é causada pelas puxadas e realinhamentos das fibras colagênicas durante a porção inicial do experimento de tensão, e a região linear final é causada pelo alongamento das fibras colagênicas alinhadas de forma reta. A falha ocorre quando todas as fibras colagênicas contidas na amostragem são rompidas. A Fig. 3.13A mostra um espécime de cartilagem articular não alongado, enquanto a Fig. 3.13B mostra um espécime alongado. A Fig. 3.14A e B mostra a microfotografia eletrônica de blocos de cartilagem sob zero e 30% de alongamento (direita) e os histogramas correspondentes da orientação das fibras colagênicas determinados a partir das fotos (esquerda) micrografadas eletronicamente. Pode ser claramente visto que a rede dentro da cartilagem responde aos estresses e às deformações de tensão (Wada e Akizuki, 1987).

Se a estrutura molecular do colágeno, a organização das fibras colagênicas dentro da rede de colágeno, ou a ligação cruzada das fibras de colágeno é alterada (como as que ocorrem na fibrilação média ou osteoartrite, OA), as propriedades tensionais da rede mudarão. Schmidt et al. (1990) têm mostrado uma definitiva relação entre a ligação cruzada de colágeno hydroxypyridinium* e a dureza de tensão e a resistência da cartilagem bovina normal. Akizuki et al. (1986) mostraram que a degradação progressiva da cartilagem da junta de joelho humano, da fibrilação média até a OA, atinge uma deterioração progressiva das propriedades de tensão intrínsecas da matriz sólida de colágeno-PG. Resultados similares têm sido recentemente observados em modelos animais de OA (Guilak et al., 1994; Setton et al., 1994). Juntas, essas observações suportam a crença de que o rompimento da rede de colágeno é um fator-chave para os eventos iniciais que levam ao desenvolvimento de osteoartrite. Acredita-se também que a frouxidão da rede de colágeno é responsável pelo aumento de intumescimento e, dessa forma, pelo conteúdo de água, da cartilagem com osteoartrite (Mankin e Thrasher, 1975; Maroudas, 1979). Nós já discutimos como o aumento de conteúdo de água leva à diminuição da dureza compressiva e ao aumento da permeabilidade da cartilagem articular.

COMPORTEAMENTO DA CARTILAGEM ARTICULAR EM DESLIZAMENTO PURO

Em tensão e em compressão, somente as propriedades intrínsecas de equilíbrio da matriz sólida de colágeno-PG podem ser determinadas. Isso se dá porque as mudanças volumétricas sempre ocorrem dentro de um material quando o mesmo está sujeito à tensão ou à compressão uniaxiais. Essa mudança volumétrica causa o fluxo de fluido intersticial e induz efeitos viscoelásticos bifásicos dentro do tecido. Se, contudo, a cartilagem

*N.T.: pyridinium é um radical univalente C_5H_5N , análogo à amônia, derivado do pyridine (piridina, em português).

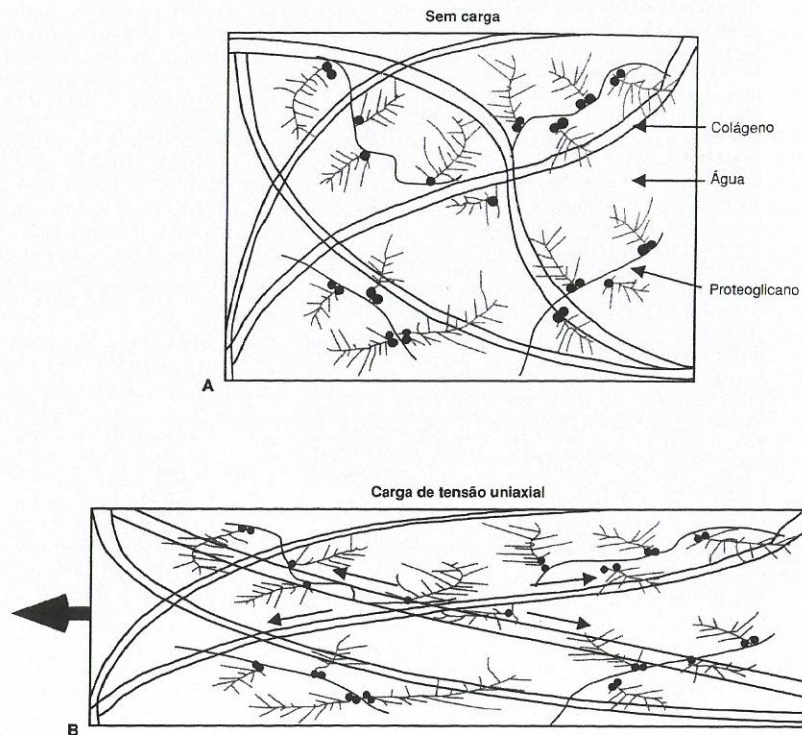


FIG. 3.13 Descrição esquemática dos principais componentes da cartilagem articular quando o tecido está sem carga (A) e quando a carga de tensão é aplicada (B). O carregamento resultaria num alinhamento de fibras colagênicas ao longo do eixo de tensão. Adaptado de Myers, E.R., Lai, W.M. & Mow, V.C. (1984). A continuum theory and an experiment for the ion-induced swelling behavior cartilage. *J Biomech Eng*, 106(2), 151-158.

articular é testada em carga tangencial sob condições de deformação infinitesimal, nem os gradientes de pressão, nem as mudanças volumétricas serão produzidos dentro do material; portanto, não ocorrerá fluxo de fluido intersticial (Hayes e Bodine, 1978; Zhu et al., 1993) (Fig. 3.15). Dessa forma, um experimento de carga tangencial em equilíbrio dinâmico pode ser usado para se acessarem as propriedades viscoelásticas intrínsecas da matriz sólida de colágeno-PG.

Num experimento de carga tangencial em equilíbrio dinâmico, as propriedades da matriz sólida de colágeno-PG são determinadas sujeitando uma camada fina e circular de capa de tecido a uma carga tangencial, equilibrada, de torção (Fig. 3.16). Num experimento desse tipo, a amostragem é segurada por uma quantidade precisa de compressão entre duas placas ásperas porosas. A placa mais baixa é conectada a um transdutor

sensitivo de torque e a placa de cima é conectada a um espectrômetro mecânico de precisão servo-controlado por motor. Um sinal de excitação senoidal pode ser provido pelo motor numa frequência de excitação variando de 0,01 até 20 hertz (Hz). Para magnitude de carga tangencial variando de 0,2 até 2,0%, as propriedades viscoelásticas são equivalentemente definidas pelo módulo de armazenagem elástica G' ; o módulo de perda viscosa G'' da matriz sólida de colágeno-PG pode ser determinado como uma função de frequência (Fung, 1981; Zhu et al., 1993).

Às vezes é mais conveniente determinar a magnitude do módulo dinâmico tangencial $|G^*|^2$ dado por:

$$|G^*|^2 = (G')^2 + (G'')^2$$

e o ângulo de mudança de fase, dado por:

$$\delta = \tan^{-1}(G''/G')$$

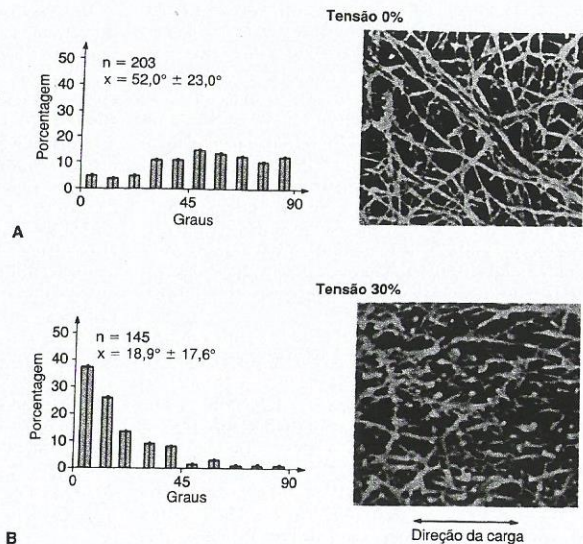


FIG. 3.14

O alinhamento de fibras colagênicas é claramente demonstrado nas microfotografias eletrônicas (10.000 \times) (direita) de blocos de cartilagem sob 0% de alongamento (A) e 30% de alongamento (B). Os histogramas (esquerda), calculados a partir das microfotografias, representam a porcentagem de fibras colagênicas orientadas na direção da tensão aplicada. Em 0% de alongamento as fibras têm orientação randomizada; contudo, a 30% elas são alinhadas na direção da tensão aplicada. Reimpresso com a permissão de Wada, T. & Akizuki, S. (1987). *An ultrastructural study of solid matrix in articular cartilage under uniaxial tensile stress*. Jpn Orthop Assn, 61.

A magnitude do módulo dinâmico tangencial é uma medida da resistência total oferecida pelo material viscoelástico. O valor de δ , o ângulo entre a deformação

senoidal aplicada equilibradamente e a resposta de torque senoidal equilibrado é uma medida da dissipação de energia friccional total dentro do material. Para um

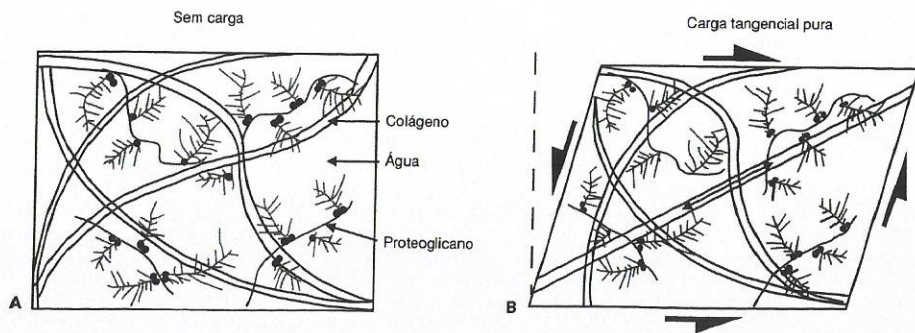


FIG. 3.15

Descrição esquemática de cartilagem não sujeita à carga (A), e cartilagem sujeita à carga tangencial pura (B). Quando a cartilagem é testada em carga tangencial pura sob condições de deformação infinitesimais, nem as mudanças volumétricas, nem o gradiente de pressão são produzidos; por isso nenhum fluxo de fluido intersticial ocorre. Essa figura demonstra o papel funcional das fibras colagênicas na resistência à deformação de cargas tangenciais.

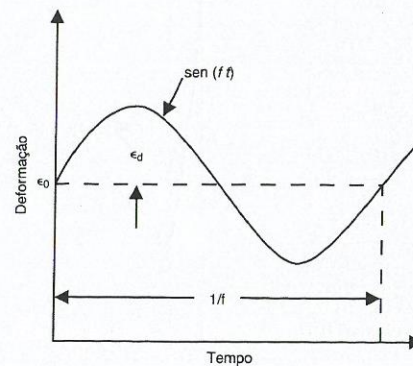


FIG. 3.16

Carga tangencial, equilibrada, de torção senoidal imposta num espécime em carga tangencial pura. A deformação flutuante na forma de onda de seno com uma amplitude de deformação ϵ_d e frequência f .

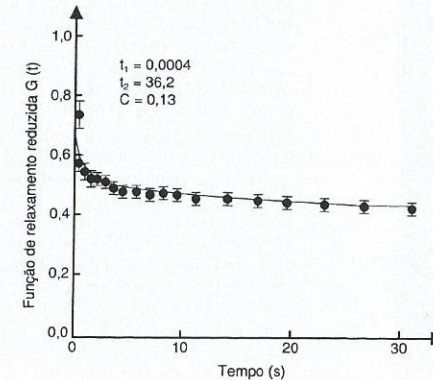


FIG. 3.17

Curva típica de estresse-relaxamento depois de uma mudança em deformação tangencial, expressada em termos de média de dez ciclos de relaxamento de estresse normalizado pelo estresse inicial. A linha sólida representa a predição teórica da teoria viscoelástica quase-linear. Adaptado de Zhu, W.B., Lai, W.M. & Mow, V.C. (1986). *Intrinsic quasi-linear viscoelastic behavior of the extracellular matrix of cartilage*. Trans Orthop Res Soc, 11, 407.

material puramente elástico, sem dissipação friccional interna, o ângulo de mudança de fase é zero; para um fluido puramente viscoso, o ângulo de mudança de fase é 90°.

A magnitude do módulo tangencial dinâmico para cartilagem articular bovina normal tem sido medida ao alcance de 1 a 3 MPa, enquanto o ângulo de mudança de fase tem sido medido ao alcance de 9 a 20 graus (Hayes e Bodine, 1978; Zhu et al., 1993). O comportamento de estresse-relaxamento tangencial, intrínseco e transitório, da matriz sólida de colágeno-PG, junto com as propriedades tangenciais dinâmicas equilibradas, também têm sido medidos (Zhu et al., 1986). Com ambos os resultados, transitórios e dinâmicos equilibrados, investigadores mais recentes mostraram que a quase-linear teoria da viscoelasticidade proposta por Fung (1981) para materiais biológicos provê uma descrição acurada do comportamento viscoelástico de fluxo-independente da matriz sólida de colágeno-PG. A Fig. 3.17 mostra uma comparação da predição teórica do fenômeno de estresse-relaxamento em carga tangencial com os resultados da teoria da viscoelasticidade quase-linear de Fung de 1981.

Desses estudos de carga tangencial é possível obter alguma indicação de como a matriz sólida de colágeno-PG funciona. Primeiro, nós notamos que medições de soluções de PG em concentrações similares àquelas descobertas em cartilagem articular *in situ* produzem uma magnitude do módulo tangencial na ordem de 10 Pa e o ângulo de mudança de fase varia até 70 graus (Mow et al., 1989b; Zhu et al., 1991, 1996). Dessa forma, parece que a magnitude do módulo tangencial de solução concentrada de PG é 100.000 vezes menor e o ângulo fase é 6 a 7 vezes maior que da matriz sólida de cartilagem articular. Isso sugere que os PG não funcionam *in*

situ para prover dureza tensional para cartilagem articular. A dureza deve, então, derivar do conteúdo de colágeno ou da interação de colágeno-PG (Mow & Ratcliffe, 1997). Dessa interpretação, um aumento no colágeno, que é um elemento muito mais elástico que o PG e o elemento predominante da sustentação de carga do tecido exposto em carga tangencial, reduziria a dissipação friccional e, dessa forma, a fase angular observada.

COMPORTAMENTO DE INTUMESCÊNCIA DA CARTILAGEM ARTICULAR

A pressão osmótica de intumescência de Donnan, associada aos grupos aniônicos fixos densamente unidos (SO_3^- e COO^-) nas cadeias de GAG, como, também, a magnitude da dureza compressiva dos agregados PG emaranhados na rede de colágeno, permite que o gel PG na rede de colágeno resista à compressão (Donnan, 1924; Maroudas, 1979; Mow & Ratcliffe, 1997). Para computar os efeitos de tal densidade de carga fixa (FCD) na cartilagem, uma teoria de multieletrólita, trifásica, mecânico-eletrouímica foi desenvolvida, que modela cartilagem como uma mistura de três fases miscíveis: uma fase sólida carregada que representa a rede colágeno-PG, uma fase fluida que representa a água intersticial e uma fase de íon que inclui o cátion Na^+ e o íon Cl^- , como, também, outras espécies multivalentes como Ca^{2+} (Gu et al., 1998; Lai et al., 1991). Nesta teoria, o estresse total é dado pela soma de dois termos: $\sigma^{\text{total}} = \sigma^{\text{sólido}} + \sigma^{\text{fluido}}$, onde $\sigma^{\text{sólido}}$ e σ^{fluido} são o estresse de matriz sólida e pressão intersticial fluidica, respectivamente. Em equilíbrio, σ^{fluido} é dado pela pres-

são osmótica de Donnan, π (veja discussão abaixo). Derivada de todas as leis fundamentais da mecânica e da termodinâmica, em lugar da combinação *ad hoc* das teorias especializadas existentes (por exemplo, Frank & Grodzinsky, 1987a,b), essa teoria trifásica prevê um grupo permissível de leis termodinamicamente constitutivas para descrever as propriedades tempo-dependente físico-químicas, mecânicas e eletrolíticas dos tecidos macios hidratado-carregados. Além disso, a teoria de multieletrólita trifásica tem mostrado estar inteiramente consistente com a clássica teoria de pressão osmótica especializada para soluções polímeras carregadas, para as teorias de transportes fenomenológicas, e para a teoria bifásica (Donnan, 1924; Katchalsky & Curran, 1975; Mow et al., 1980; Onsager, 1931), todas têm sido usadas frequentemente em estudos específicos de cartilagem articular.

A teoria trifásica foi prosperamente usada para descrever muitos dos comportamentos mecânico-eletoquímicos da cartilagem articular. Estes incluem a predição de livre intumescência sob cargas químicas; dependência não-linear de permeabilidade hidráulica com FCD; dependência não-linear de potencial espalhado com FCD; ondulação das camadas de cartilagem; pré-estresse; fluxos osmóticos e fluxos osmóticos negativos; respostas eletrólitas e de intumescência às cargas de choque osmótico; e a influência da densidade de carga fixa não-homogênea (Gu et al., 1993, 1997, 1998; Lai et al., 1991; Mow et al., 1998; Setton et al., 1998; Sun et al., 1998). Provendo mais versatilidade, a teoria trifásica tem sido generalizada para incluir multieletrólitos no tecido (Gu et al., 1998).

Das análises usando a teoria trifásica, fica claro que o comportamento de intumescência do tecido pode ser responsável por uma fração significativa da capacidade de sustentação de carga compressiva da cartilagem articular em equilíbrio (Mow & Ratcliffe, 1997). Por exemplo, a teoria trifásica prediz para compressão confinada em equilíbrio que o estresse total (σ^{total}) agindo no espécime de cartilagem é a soma do estresse na matriz sólida ($\sigma^{\text{sólido}}$) e a pressão osmótica de Donnan ($\sigma^{\text{fluido}} = \pi$). A pressão osmótica de Donnan é a pressão de intumescência causada pelos íons em associação com o FCD e representa a força motiva físico-química para a intumescência da cartilagem (Fig. 3.18). Da teoria clássica para pressão osmótica, a pressão osmótica de Donnan causada pelo excesso de partículas de íons dentro do tecido é dada por:

$$\pi = RT[\phi(2c + c^*) - 2\phi^*c^*] + P_{\infty}$$

onde c é a concentração de íon intersticial, c^* é a concentração de íon externa e, c^* é o FCD e, R é a constante universal de gás, T é a temperatura absoluta, ϕ e ϕ^* são os coeficientes osmóticos, e P_{∞} é a pressão osmótica causada pela concentração de partículas de PG no tecido, normalmente assumido como desprezível (Lai et al., 1991). Para um tecido fracamente carregado, a pressão de intumescência pode contribuir significativamente à carga suportada. Mas para tecidos altamente carregados, como os encontrados sob condições fisiológicas e certamente para tecidos dinamicamente carregados, a pressurização fluida intersticial (σ^{fluido}) domina; e a contribuição desta pressão de intumescência para suporte de carga seria menos que 5% (Soltz & Ateshian, 1998).

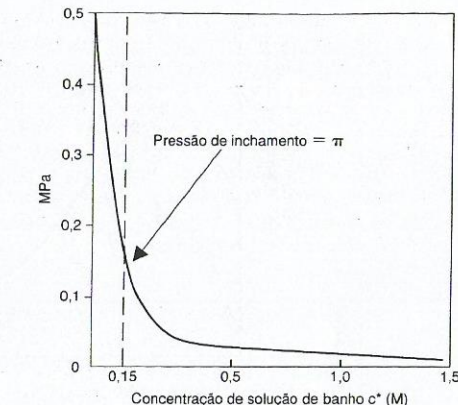


FIG. 3.18 Pressão de intumescência da cartilagem articular versus concentração de solução de banho (c^*). Em equilíbrio, a pressão do fluido intersticial é igual à pressão de intumescência, a qual é definida pela pressão osmótica de Donnan (π).

Como na teoria bifásica, a teoria trifásica mecânico-eletoquímica pode ser usada para elucidar os mecanismos potenciais de transdução de sinais mecânicos em cartilagem. Por exemplo, por causa dos seus efeitos potenciais na função do condrocito, é importante descrever e prever os fenômenos eletrocinéticos como potencial de fluxo e cadeias de fluxo (Gu et al., 1993, 1998; Katchalsky & Curran, 1975; Kim et al., 1994) que surgem dos movimentos dos íons causados pela convecção do fluxo de fluido intersticial que passa o FCD da matriz sólida. Como um segundo exemplo, a pressão produzida no fluido intersticial pela carga osmótica do explante de cartilagem de polietileno glico-induzido (Schneiderman et al., 1986) foi recentemente mostrada ser teoricamente não-equivalente à pressão produzida em qualquer outro experimento comum em explante carregado mecanicamente ou por carga hidrostática (Lai et al., 1998). À luz desses achados, interpretações anteriores de dados biológicos de estudos que fizeram tal assunção deveriam ser revisadas.

Lubrificação da Cartilagem Articular

Como já foi discutido, as juntas sinoviais estão sujeitas a um enorme alcance de condições de carga, e sob cir-

cunstâncias normais a superfície cartilaginosa sustenta pequeno desgaste. O mínimo desgaste da cartilagem normal associado com essas variedades de cargas indica que um processo de lubrificação sofisticado está trabalhando dentro da junta e na superfície do tecido. Esse processo tem sido atribuído a uma lubrificação de filme de fluido formado entre a superfície da cartilagem articular e a um processo de um lubrificante absorvido na fronteira da superfície da cartilagem articular durante a carga e o movimento. A variedade da demanda da junta também sugere que alguns mecanismos são responsáveis pela lubrificação das juntas diartrodiais. Para entender a lubrificação das juntas diartrodiais, devemos usar conceitos básicos de engenharia sobre lubrificação.

Da perspectiva da engenharia, há dois tipos fundamentais de lubrificação. Um é a lubrificação fronteira, envolvendo uma simples monocamada de moléculas lubrificantes absorvidas em cada superfície de sustentação. O outro é a lubrificação de filme de fluido, na qual um filme de fluido fino provê uma maior separação entre as superfícies (Bowden & Tabor, 1967). Ambos os tipos de lubrificação parecem ocorrer na cartilagem articular sob circunstâncias variadas. Juntas sinoviais intactas têm coeficiente de lubrificação extremamente baixos, aproximadamente 0,02 (Dowson, 1966/1967; Linn, 1968; McCutchen, 1962; Mow & Ateshian, 1997). Superfícies fronteira-lubrificadas tipicamente têm um coeficiente de fricção uma ou duas ordens de magnitude maior que as superfícies lubrificadas por um filme de fluido, sugerindo que juntas sinoviais são lubrificadas, no mínimo em parte, pelo mecanismo de filme de fluido. É bastante possível que juntas sinoviais usem o mecanismo que mais efetivamente provê a lubrificação sob condições normais de carga. Ainda não resolvido, entretanto, é a maneira pela qual as juntas sinoviais geram o filme de fluido lubrificante.

LUBRIFICAÇÃO DE FILME DE FLUIDO

Lubrificação de filme de fluido utiliza um fino filme de lubrificante que causa uma separação da superfície de sustentação. A carga na sustentação é então suportada pela pressão dentro desse filme de fluido. A espessura do filme de fluido associada à sustentação em engenharia é usualmente menor que 20 μm . A lubrificação de filme de fluido requer um mínimo de espessura de filme de fluido (como predito pela teoria de lubrificação específica) para exceder 3 vezes a aspereza da superfície da cartilagem estatisticamente combinada (por exemplo, 4 a 25 μm ; Clarke, 1971; Walker et al., 1970). Se a lubrificação de filme de fluido é inatingível por causa da pesada e prolongada carga, a lubrificação fronteira existirá com as características de lapso de geometria, ou movimento de desgaste recíproco lento, ou baixa viscosidade sinovial (Mow & Ateshian, 1997).

Dois modos clássicos de lubrificação de filme de fluido definidos em engenharia são a lubrificação hidrodinâmica e a lubrificação de filme comprimido (Fig. 3.19, A e B). Esses modos aplicam-se a compostos de sustentação rígidos de material relativamente indeformável, como o aço. Lubrificação hidrodinâmica ocorre quando superfícies de sustentação rígidas, não paralelas, lubrificadas por um filme de fluido movem-se tangencialmente uma em relação à outra (isto é, deslizam uma na outra), formando uma camada de cobertura de fluido. Uma pressão aumentada é gerada nessa camada pela viscosidade do fluido quando o movimento sustentado arrasta o fluido para dentro dos espaços entre as superfícies, como mostrado na Fig. 3.19A. Em contraste, a lubrificação de filme comprimido ocorre quando as superfícies de sustentação rígida movem-se perpendicularmente, uma em direção à outra. A pressão é gerada dentro do filme de fluido como resultado da resistência viscosa do fluido que atua para impedir que o fluido lubrificante escape dos espaços (Fig. 3.19B). Esse mecanismo de filme comprimido é suficiente para sustentar altas cargas de pequena duração. Eventualmente, contudo, o filme de fluido se torna tão fino que o contato entre as partes ásperas (piques) das duas superfícies ocorre.

Cálculos da espessura da camada relativa do filme de fluido e da aspereza da superfície são valiosos para estabelecer quando a lubrificação hidrodinâmica pode existir. Na lubrificação hidrodinâmica e na de filme de fluido comprimido, a espessura e a extensão do filme de fluido, e também a sua capacidade de sustentação de carga, são características independentes das propriedades da superfície (rígida) de sustentação do material. Essas características de lubrificação são, ao invés, determinadas somente pelas propriedades lubrificantes, tais quais as propriedades reológicas, viscosidade e elasticidade, a geometria do filme, a forma dos espaços entre as duas superfícies de sustentação, e a velocidade relativa do movimento da superfície.

A cartilagem, com respeito às suas propriedades de atrito, é diferente de qualquer material feito pelo homem. Teorias clássicas desenvolvidas para explicar a lubrificação de superfícies rígidas e impermeáveis (por exemplo, aço) não podem explicar completamente os mecanismos responsáveis pela lubrificação das juntas diartrodiais naturais. Uma variação da lubrificação dos modos hidrodinâmico e de filme de fluido comprimidos, por exemplo, ocorre quando o material de sustentação não é rígido, mas ao contrário, relativamente macio, tal qual a cartilagem articular que cobre as superfícies das juntas. Esse tipo de lubrificação, chamada elástico-hidrodinâmica, opera quando a superfície de sustentação relativamente macia sustenta tanto um deslizamento (hidrodinâmico), quanto uma ação de filme comprimido e a pressão gerada no filme de fluido deforma substancialmente as superfícies (Fig. 3.19, A e B). Essas deformações tendem a aumentar a área de superfície e a

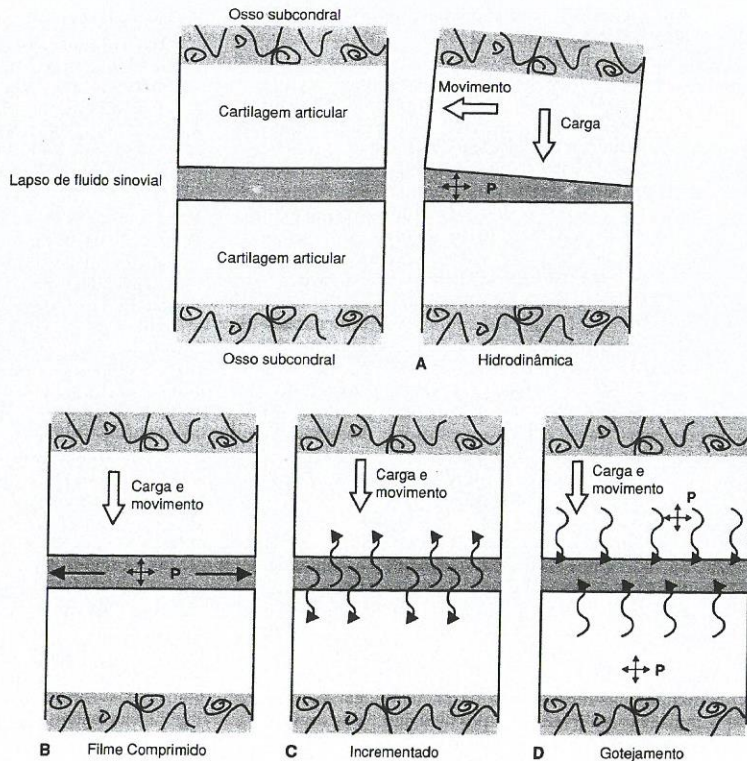


FIG. 3.19

A, Em lubrificação hidrodinâmica, o fluido viscoso é arrastado para dentro de um canal convergente, causando a geração da pressão do campo dentro do lubrificante. A viscosidade fluidica, a não-homogeneidade geométrica, e a velocidade de deslocamento relativa determinam a capacidade de sustentação de carga. B, À medida que as superfícies deslizam juntas, o fluido viscoso é forçado a partir dos espaços não homogêneos numa direção transversa. Essa ação de compressão gera a pressão hidrodinâmica no fluido para o suporte de carga. A capacidade de sustentação de carga depende do tamanho das superfícies, da velocidade de aproximação e da viscosidade do fluido. C, A direção do fluxo do fluido sob a lubrificação de filme comprimido no modo incrementado para a lubrificação da junta. D, Amostra da hipótese de lubrificação de gotas para a exsudação do fluido intersticial da cartilagem. O mecanismo diretor é um autopressurizador do fluido intersticial quando o tecido está comprimido.

congruência, e assim, alterando benéficamente a geometria do filme. Pelo aumento da área de contato de sustentação, o lubrificante está menos apto a escapar de entre as superfícies de sustentação, e um longo filme lubrificante é gerado, e o estresse da articulação é mais baixo e mais sustentável. Lubrificação elástico-hidrodinâmica capacita as partes de sustentação a um grande aumento nas suas capacidades de sustentação de carga (Dowson, 1966/67, 1990).

Note que vários estudos têm mostrado que o tratamento de hialuronidase do fluido sinovial, o qual diminui a sua viscosidade (ao nível da salina) pela polimerização de HA, tem pouco efeito na lubrificação (Linn,

1968; Linn & Radin, 1968). Uma vez que a lubrificação de filme de fluido é altamente dependente da viscosidade do lubrificante, esses resultados sugerem fortemente que um modo alternativo de lubrificação é o mecanismo primário responsável pelo baixo coeficiente friccional das juntas.

LUBRIFICAÇÃO FRONTEIRIÇA

Durante o funcionamento da junta diartrodial, ocorre movimento relativo das superfícies articulares. Na lubrificação fronteira, as superfícies estão protegidas pela camada absorvida de lubrificantes periféricos, a

qual previne o contato direto de superfície-superfície e elimina a maioria do desgaste da superfície. A lubrificação fronteira é essencialmente independente das propriedades físicas de cada lubrificante (por exemplo, sua viscosidade) ou do material de sustentação (por exemplo, sua dureza), ao invés disso, depende quase que inteiramente das propriedades químicas do lubrificante (Dowson, 1966/1967). Em juntas sinoviais, uma glicoproteína específica, "lubricin", parece ser constituinte do fluido sinovial responsável pela lubrificação fronteira (Swann et al., 1979, 1985). Lubricin (25×10^4 mw) é absorvida como uma macromolécula de monocamada para cada superfície articular (Fig. 3.20). Essas duas camadas, variando uma espessura combinada de 1 até 100 nm, estão aptas a sustentar cargas e parecem ser efetivas na redução da fricção (Swann et al., 1979). Mais recentemente, Hills (1989) sugeriu que o lubrificante encontrado no líquido sinovial era mais provável ser um fosfolípido denominado fosfatidilcolina "dipalmitoil" (aspas nossas). Embora experimentos demonstrem que um lubrificante fronteira pode ser considerado para a redução do coeficiente de fricção de 3 a 6 vezes (Swann et al., 1985; Williams et al., 1993), essa redução é bem modesta comparada com o alcance muito maior (por exemplo, até 60 vezes) reportado anteriormente (McCutchen, 1962). Até mesmo, esses resultados sugerem que o lubrificante fronteira existe como um modo complementar de lubrificação.

LUBRIFICAÇÃO COMBINADA

Há dois cenários de lubrificação de juntas que podem ser considerados como a combinação das lubrificações de filme de fluido e fronteira ou simplesmente lubrificação combinada (Dowson, 1966). O primeiro caso é referente à coexistência temporal das lubrificações de filme de fluido e fronteira em locais espacialmente distintos, enquanto no segundo caso, denominado lubrificação incrementada, é caracterizada por um deslocamento de filme de fluido para a lubrificação fronteira,

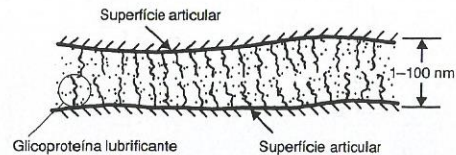


FIG. 3.20

Lubrificação fronteira da cartilagem articular. A carga é sustentada por uma monocamada de glicoproteína lubrificante (LGP), a qual é absorvida para dentro da superfície articular. A monocamada efetivamente serve para reduzir a fricção e ajuda a prevenir o desgaste cartilaginoso. Adaptado de Armstrong, C.G. & Mow, V.C. (1980). *Friction, lubrication and wear of synovial joints*. In: R. Owen, J. Goodfellow, and P. Bullough (Eds.). *Scientific Foundations of Orthopaedics and Traumatology* (pp. 223-232). London: William Heinemann.

mento de filme de fluido para a lubrificação fronteira, no mesmo tempo e mesmo local (Walker et al., 1970).

Cartilagem articular, como todas as superfícies, não é perfeitamente lisa; asperezas projetam-se da superfície (Clarke, 1971; Gardner & McGillivray, 1971; Redler & Zimny, 1970) (Fig. 3.3B e 3.21). Em juntas sinoviais, podem ocorrer situações onde a espessura do filme de fluido é da mesma ordem da aspereza média da superfície articular (Walker et al., 1970). Nesses instantes a lubrificação fronteira entre as asperezas pode acontecer. Caso ocorra, um modo misto de lubrificação é operado, com a carga da superfície das juntas sustentada por, ambos, pressão do filme nas áreas de não contato e pelo lubricin da lubrificação fronteira nas áreas de contato áspero (mostrado na Fig. 3.22). Nesse modo de lubrificação mista, é provável que a maioria da fricção (a qual é ainda extremamente baixa) é gerada na área lubrificada de fronteira enquanto a maioria da carga é sustentada pelo filme de fluido (Dowson, 1966/67, 1990).

O segundo modo de lubrificação combinada (lubrificação impulsional) proposto por Walker et al. (1968, 1970) e Maroudas (1966/1967) é baseado no movimento do fluido dos espaços entre a aproximação da superfície articular dentro da cartilagem articular (Fig. 3.19C).

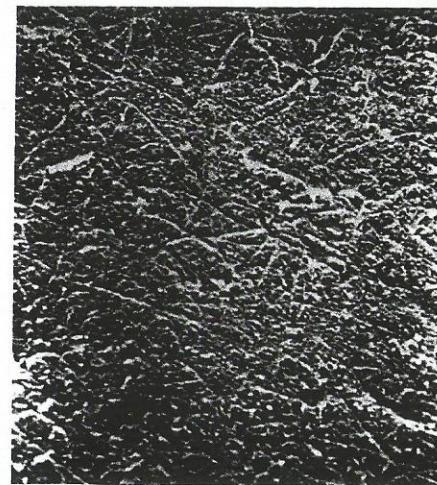


FIG. 3.21

Microfotografia eletrônica da superfície da cartilagem articular humana de um adulto jovem normal mostrando as características irregulares típicas desse tecido (3.000X). Adaptado de Armstrong, C.G. e Mow, V.C. (1980). *Friction, lubrication and wear of synovial joints*. In: R. Owen, J. Goodfellow, and P. Bullough (Eds.). *Scientific Foundations of Orthopaedics and Traumatology* (pp. 223-232). London: William Heinemann.

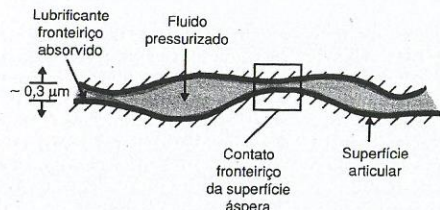


FIG. 3.22
Descrição esquemática da operação de lubrificação combinada em cartilagem articular. Lubrificação fronteiriça ocorre quando a espessura do filme de fluido está na mesma ordem da aspereza da superfície de sustentação. A lubrificação de filme de fluido acontece em áreas com superfícies mais largamente separadas. Adaptado de Armstrong, C.G. e Mow, V.C. (1980). *Friction, lubrication and wear of synovial joints*. In: R. Owen, J. Goodfellow, and P. Bullough (Eds.). Scientific Foundations of Orthopaedics and Traumatology (pp. 223-232). London: William Heinemann.

Especialmente, na lubrificação impulsionada, acredita-se que as superfícies articulares são protegidas durante o carregamento da junta pela ultrafiltração do fluido sinovial através da matriz de colágeno-PG. Essa ultrafiltração permite que o componente solvente do fluido sinovial (água ou pequenos eletrólitos) passe dentro da cartilagem articular durante a ação do filme comprimido, produzindo um gel concentrado do complexo proteico de HA que cobre e lubrifica as superfícies de sustentação (Lai & Mow, 1978). De acordo com essa teoria, isso se torna progressivamente mais difícil, à medida que as duas superfícies articulares se aproximam umas das outras, para as macromoléculas HA no fluido sinovial escaparem dos espaços entre as superfícies de

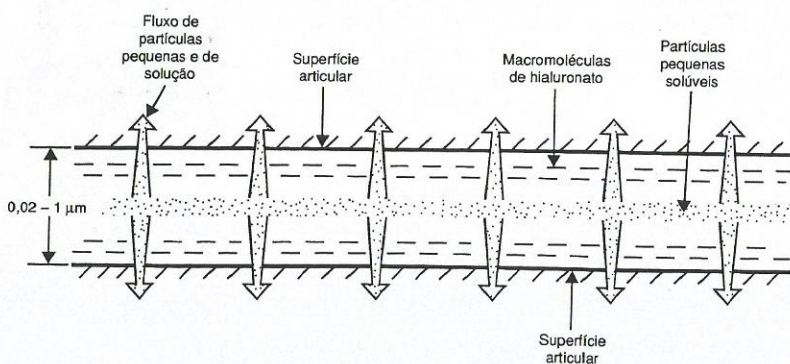


FIG. 3.23
Ultrafiltração do fluido sinovial dentro de um gel altamente viscoso. À medida que as cartilagens se juntam, as moléculas pequenas solúveis escapam para dentro da cartilagem articular no espaço lateral da junta, deixando as macromoléculas de HA que, por conta do seu tamanho, são inaptas a escaparem. Essas macromoléculas de HA formam um concentrado de gel menor que 1 μm de espessura que lubrifica a superfície articular. Esse modo de lubrificação hipotética é denominado "lubrificação incrementada".

sustentação por conta de serem fisicamente muito largas (0,22-0,65 μm), como mostrado na Fig. 3.23. A água e pequenas moléculas solúveis podem ainda escapar para dentro de cartilagem articular através da superfície cartilaginosa e/ou lateralmente para dentro dos espaços da junta na periferia da junta. Teoricamente, os resultados de Hou et al. (1992) predizem que a entrada de fluido na superfície de sustentação da cartilagem é possível, levando-os a sugerir que a lubrificação incrementada pode ocorrer. A função desse gel HA na lubrificação da junta permanece não clara, contudo, particularmente em vista das descobertas por Linn (1968), as quais demonstraram que HA purificada atua como um lubrificante pobre.

Para sumarizar, em qualquer sustentação, o modo efetivo de lubrificação depende das cargas aplicadas e da velocidade (rapidez e direção do movimento) das superfícies de sustentação. A absorção do líquido sinovial da glicoproteína, lubrificin, para as superfícies articuladas parece ser mais importante sob condições severas de carga, isto é, superfícies de contato sustentam altas cargas, velocidades relativamente baixas, e longos períodos. Sob essas condições, como as superfícies estão pressionadas juntas, as monocamadas de lubrificante fronteiriço integram para prevenir o contato direto entre as superfícies articulares. Por outro lado, a lubrificação de filme de fluido opera sob condições menos severas, quando as cargas são baixas e/ou oscilam em magnitude, ou quando as superfícies de contato estão se movendo em velocidades relativamente altas. À luz da variedade da demanda na junta diartrodial durante funções normais, é improvável que exista somente um simples modo de lubrificação. Ainda, é impossível definir sob quais condições um mecanismo particular de lubrificação pode operar. To-

davia, usando o quadril humano como exemplo algumas afirmativas gerais são possíveis.

1. Filmes de fluidos elástico-hidrodinâmicos de ambos os tipos, deslizamentos (hidrodinâmico) e comprimido, provavelmente têm uma importante função na lubrificação de juntas. Durante a fase de balanço na caminhada, quando a carga na junta é mínima, uma camada substancial de filme de fluido sinovial é provavelmente mantida. Depois do primeiro pique de força, no choque do calcanhar, um suplemento de fluido lubrificante é gerado pela cartilagem articular. Contudo essa espessura de filme de fluido começará a diminuir sob altas cargas na fase de apoio; como um resultado, ocorre a ação de filme comprimido. O segundo pique de força durante o ciclo de caminhada, justo antes dos dedos deixarem o chão, ocorre quando a junta está indo para a direção oposta. Além disso, é possível que um suplemento fresco de filme de fluido poderia ser gerado na fase que os dedos perdem o apoio, desse modo provendo a lubrificação durante a próxima fase de balanço.
2. Com altas cargas e baixas velocidades do movimento relativo como durante a fase de sustentação, o filme de fluido diminuirá em espessura à medida que o fluido é comprimido do meio das superfícies para fora (fluxo de fluido). Sob essas condições, o fluido exsudado da cartilagem articular comprimida poderia se tornar o principal contribuinte para o filme lubrificante.
3. Sob extrema condição de carga, tal qual durante um período estendido de apoio seguido de impacto, um filme de fluido pode ser eliminado, permitindo o contato superfície-superfície. Essa superfície, contudo, estará provavelmente ainda protegida, ou pela fina camada de fluido-gel sinovial ultrafiltrado, ou pela monocamada de lubrificin absorvida.

FUNÇÃO DO FLUIDO INTERSTICIAL NA LUBRIFICAÇÃO DAS JUNTAS

Durante a articulação da junta, as cargas transmitidas através da junta podem ser suportadas pela superfície da junta oposta via contato sólido-sólido, através da camada de filme fluido ou pela mistura de ambos. Embora a lubrificação de filme de fluido seja alcançável, sua contribuição para a lubrificação da junta é transitória, uma consequência da dissipação rápida da espessura do filme de fluido pelas cargas das juntas. Com essa advertência, Ateshian (1997), adotando a estrutura teórica da teoria bifásica (Mow et al., 1980), propôs uma formulação matemática de um modelo de fricção fronteiriça da cartilagem articular para descrever o mecanismo subjacente por trás da lubrificação da junta diartrodial, em particular, a tempo-

dependência do coeficiente de fricção para a cartilagem reportada durante os experimentos de acomodação e estresse-relaxamento (Malcolm, 1976; McCutchen, 1962).

Embora a carga seja "partida" entre as fases sólidas e fluidas de um material bifásico (Mow et al., 1980), Ateshian (1997) derivou uma expressão para o coeficiente efetivo (ou medido) de fricção que era dependente somente da proporção da carga sustentada pela matriz sólida (por exemplo, a diferença entre a carga total e a que é suportada pela pressão hidrostática no fluido). A implicação de tal expressão é que as propriedades fricionais da cartilagem variam com o tempo durante a carga aplicada, uma reflexão da interação do fluido intersticial e matriz de colágeno-PG que produzem as propriedades viscoelásticas fluxo-dependentes do tecido descritas anteriormente nas Figs. 3.9 e 3.10.

Para validar seu modelo, Ateshian desenvolveu um novo experimento de carga que superimpunha uma carga de torque friccional em um explante de cartilagem que sustentava uma carga de sustentação em uma configuração de compressão confinada (Fig. 3.4A) (Ateshian et al., 1998). Mais especificamente, uma amostra de cartilagem bifásica, cilíndrica, foi comprimida em um anel confinado (por exemplo, proibindo movimento radial e exsudação de fluido) sob uma carga aplicada constante gerada por uma placa rígida impermeável que girava sob uma velocidade angular prescrita. A superfície oposta foi apertada contra um filtro poroso rígido fixo por meio do qual a interdigitação da cartilagem com a superfície áspera do filtro poroso impedia a cartilagem de girar. Desta maneira, um torque friccional foi desenvolvido no tecido. Uma vez que a aplicação de uma carga de torque que produz deslizamento puro, sob deformações infinitesimais, não induz a mudança de volume no tecido ou exsudação fluidica associada, a carga gerada pelo torque friccional é independente do comportamento de acomodação bifásica do tecido. Predições teóricas, que se aproximam dos resultados experimentais, mostram que durante a carga inicial, quando pressurização intersticial é alta, o coeficiente de fricção pode ser muito baixo (Fig. 3.24B). À medida que o equilíbrio de acomodação é alcançado e a carga é transferida à matriz sólida, o coeficiente de fricção fica alto (por exemplo, 0,15). A constante de tempo para esta resposta transiente está em excelente acordo com resultados experimentais observados (Malcolm, 1976; McCutchen, 1962). Outro resultado importante deste trabalho é que a pressurização de fluido pode funcionar na lubrificação de juntas sem a exsudação de fluido concomitante às fronteiras lubrificadas como é proposto para lubrificação de gotejamento (McCutchen, 1962) (Fig. 3.19D). Igualmente significativa, esta teoria de lubrificação é capaz de explicar a diminuição observada do coeficiente de fricção efetivo com velocidades de rolamento e deslizamento aumentados e com carga na junta crescente (Linn, 1968).

Recentemente, a pressurização fluida intersticial dentro da cartilagem durante acomodação uniaxial e experi-

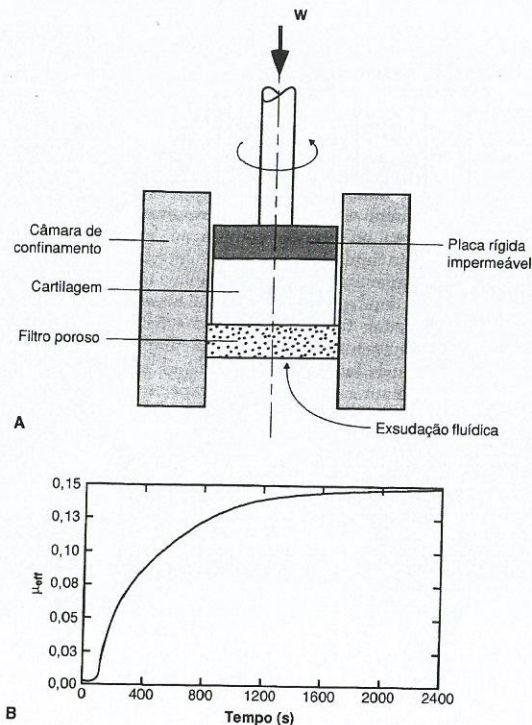


FIG. 3.24

Configuração experimental superimpondo um torque friccional com carga de acomodação de um explante de cartilagem articular em compressão confinada (Atehsian et al., 1998). A, Note que ocorre exsudação fluidica na face oposta do tecido exposto à carga friccional, indicando que as propriedades friccionais da cartilagem não são dependentes do gotejamento do fluido intersticial para a lubrificação fronteira. B, Note que o coeficiente de fricção efetivo (μ_{eff}) varia com proporção crescente de carga na matriz sólida, como pode ser visto da curva teórica para μ_{eff} como uma função do tempo durante o experimento. Adaptado de Mow, V.C., & Atehsian, G.A. (1997). *Lubrication and wear of diarthrodial joints*. In: V.C. Mow & W.C. Hayes (Eds.), *Basic Biomechanics* (2.^a ed., pp. 275-315). Philadelphia: Lippincott-Raven.

mentos de estresse e relaxamento foi medida com sucesso (Soltz & Atehsian, 1998). Como predito pela teoria bifásica, eles acharam que a pressurização fluida intersticial suportou mais que 90% da carga para várias centenas de segundos de carga seguida em compressão confinada (Atehsian & Wang, 1995). A concordância íntima das suas medidas com predições bifásicas teóricas representa um grande avanço na compreensão da lubrificação de juntas diarthrodial e fornece evidência convincente para a função da pressurização fluida intersticial como um mecanismo fundamental subjacente à capacidade de sustentação de carga em cartilagem. É enfatizado que enquanto a matriz de colágeno-PG é submetida à pressão hidrostática no fluido intersticial circunvizinho, não expõe a matriz sólida (nem envolve os condrocitos) à deformação, não causando nenhum dano mecânico, presumivelmente.

Desgaste da Cartilagem Articular

Desgaste é a remoção indesejada de material da superfície sólida por ação mecânica. Há dois tipos de componentes de desgaste: desgaste interfacial resultante da interação das superfícies de apoio e desgaste de fadiga resultante da deformação de sustentação sob carga.

Desgaste interfacial ocorre quando superfícies de apoio entram em contato direto com filme não lubrificante (fronteiriço ou fluido) separando-os. Esse tipo de desgaste pode acontecer de duas formas: por adesão ou abrasão. Desgaste por adesão aparece quando, à medida que os apoios entram em contato, os fragmentos de superfície aderem uns aos outros e são despedaçados da superfície durante o deslizamento. Desgaste por abrasão, por outro lado, ocorre quando um material macio

é arranhado por um mais duro; o material mais duro pode ser tanto a sustentação oposta quanto particulas livres entre as sustentações. As baixas razões de desgaste interfacial em cartilagem articular testado *in vitro* (Lipshitz & Glimcher, 1979) sugerem que o contato direto de superfície-superfície entre as asperezas de duas superfícies cartilaginosas raramente ocorre; contudo o desgaste abrasivo não foi regulado nesses experimentos. Os múltiplos modos de efetiva lubrificação trabalhando em concerto são os mecanismos que fazem o desgaste interfacial da cartilagem articular improvável. Todavia desgastes abrasivo e adesivo podem acontecer em juntas sinoviais enfraquecidas ou degeneradas. Uma vez que a superfície cartilaginosa sustenta ultra-estruturas defeitos e/ou diminuição na massa, ela se torna mais mole e mais permeável (Akizuki et al., 1986; Armstrong e Mow, 1982; Setton et al., 1994). Além disso, o fluido do filme lubrificante separando a superfície de contato pode vaziar mais facilmente através da superfície cartilaginosa. Essa perda de fluido lubrificante do meio das superfícies aumenta a probabilidade de contato direto entre as asperezas e incrementa o processo de abrasão.

Desgaste de fadiga de superfície de apoio não resulta do contato superfície-superfície, mas da acumulação de danos microscópicos dentro do material de apoio sob estresse repetitivo. Falha de superfície de apoio pode ocorrer com aplicação repetida de altas cargas sobre um período relativamente pequeno ou com repetição de altas cargas sobre um período estendido, mesmo que a magnitude dessas cargas seja muito menor que o ponto de falha. Esse desgaste de fadiga resultante da deformação ciclicamente repetida do material de sustentação pode acontecer até em material bem lubrificado.

Em juntas sinoviais, a variação cíclica na carga total da junta durante a maioria das atividades fisiológicas causa estresse repetitivo da cartilagem articular (deformação). Somando-se a isso, durante a rotação e deslizamento uma região específica da superfície articular "move para dentro e para fora" da área de contato carregada, repetidamente estressando aquela região articular. Cargas impostas na cartilagem articular são suportadas pela matriz de colágeno-PG e pela resistência gerada pelo movimento do fluido através da matriz. Além disso, movimentos de juntas repetidos e a carga causam estresse repetitivo e repetida exsudação e absorção do fluido intersticial do tecido (Mow & Atehsian, 1997). Esses processos dão sustentação a dois possíveis mecanismos pelos quais o dano de fadiga pode se acumular nas cartilagens articulares: rompimento da matriz sólida de colágeno-PG e erosão do PG.

Primeiro, estresse repetitivo na matriz de colágeno-PG poderia romper as fibras colagênicas, as macromoléculas PG, e/ou a interface entre as duas. Uma hipótese popular é que a fadiga de cartilagem é devida a falha de tensão da rede de fibras colagênicas (Freeman, 1975). Também, como discutido anteriormente, mudanças pronunciadas na cartilagem articular PG têm sido obser-

vadas em relação à idade e às doenças, em população (Buckwalter et al., 1985; Muir, 1983; Roughley et al., 1980; Sweet et al., 1979). Essas mudanças de PG poderiam ser consideradas como parte de um dano acumulado do tecido. Essas mudanças estruturais moleculares resultariam em menos locais de interação de PG-PG e em menor resistência da rede (Mow et al., 1989b; Zhu et al., 1991, 1996). Segundo, repetitiva e massiva exsudação e absorção do fluido intersticial pode causar no PG degradados uma "lavagem" da MEC, com uma resultante diminuição da rigidez e incremento da permeabilidade do tecido que, em seqüência, derrota o mecanismo de estresse-proteção do suporte do fluxo-carga intersticial e estabelece um ciclo vicioso de degeneração de cartilagem.

Um terceiro mecanismo de dano e de desgaste articular resultante está associado com a carga de impacto da junta sinovial — isto é, rápida aplicação de uma carga alta. Com carga fisiológica normal, a cartilagem articular sustenta a compactação da superfície durante a compressão com o fluido lubrificante sendo exsudado através da região compactada, como mostrado na Fig. 3.10. Como descrito acima, contudo, a redistribuição de fluido dentro da cartilagem articular ocorre com o tempo, a qual alivia o estresse nessa região compactada. Esse processo de relaxamento de estresse ocorre rapidamente; o estresse pode diminuir em 63% dentro de 2 a 5 segundos (Atehsian et al., 1998; Mow et al., 1980). Se, contudo, a carga é suprida tão rapidamente que haverá tempo insuficiente para a redistribuição do fluido interno para aliviar a região compactada, o alto estresse produzido na matriz de colágeno-PG pode causar dano (Newberry et al., 1997; Thompson et al., 1991). Esse fenômeno poderia bem explicar por que Radin e Paul (1971) descobriram dramáticos danos em cartilagem articular com cargas de impactos repetitivas.

Esses mecanismos de desgaste e de dano podem ser causas da grande faixa de defeitos estruturais observados na cartilagem articular (Bullough & Goodfellow, 1968; Meachim e Fergie, 1975) (Fig. 3.25, A-C). Um de fato geralmente notado é o fendilhamento da superfície da cartilagem. Seções verticais de cartilagem que exibem essas lesões, conhecidas como fibrilações, mostram que elas eventualmente estendem-se através da completa profundidade da cartilagem articular. Em outras amostragens, a camada de cartilagem parece estar corroída, em vez de fendilhada. Essa erosão é conhecida como um afinamento destrutivo da superfície macia.

Considerando as variedades de defeitos notados em cartilagem articular, é improvável que um simples mecanismo de desgaste seja responsável por todos os defeitos. Num dado local, a história do estresse pode ser tal que a fadiga é o mecanismo inicial de falha. Num outro local a condição de lubrificação pode ser tão desfavorável que o desgaste interfacial domina a progressão de falha da cartilagem. Ainda há pouca informação



FIG. 3.25

Fotomicrografia da seção transversal através da superfície da cartilagem articular mostrando uma superfície intacta (A), uma superfície articular corroida (B), e pedaços verticais, ou uma fibrilação da superfície articular que eventualmente se estende através da completa profundidade da cartilagem (C). Cortesia do Dr. S. Akizuki, Nagano, Japão.

experimental sob o tipo de defeito produzido sobre qualquer mecanismo de desgaste.

Uma vez que a matriz de colágeno-PG é rompida, o dano resultante de qualquer dos três mecanismos de desgastes mencionados se torna possível: (1) futuro rompimento da matriz de colágeno-PG como resultado do estresse repetitivo da matriz; (2) uma aumentada "lavagem" dos PG como resultado de um movimento fluídico violento e assim, um enfraquecimento da capacidade de sustentação de carga do fluido intersticial da cartilagem articular; e (3) uma grande alteração no mecanismo normal de sustentação de carga na cartilagem articular, e mais, aumentando a carga tangencial friccional na superfície da cartilagem.

Todos esses processos podem acelerar a razão dos desgastes de fadiga e interfacial da, já rompida, microestrutura da cartilagem.

Hipóteses Biomecânicas da Degeneração da Cartilagem Articular

FUNÇÃO DOS FATORES BIOMECÂNICOS

Cartilagem articular tem somente uma capacidade limitada para reparação e regeneração, e se for sujeita a um alcance anormal de estresse pode sustentar falha total rapidamente (Fig. 3.26). Várias hipóteses têm proposto que a progressão de falha relaciona-se com o seguinte: (1) a magnitude do estresse imposto; (2) o número total de pique de estresse sustentado; (3) mudanças na estrutura molecular microscópica e intrínseca da matriz de colágeno-PG; e (4) mudanças na propriedade mecânica intrínseca do tecido. O mais importante fator inicial de carga parece ser o afrouxamento da rede de colágeno, o qual permite expansão anormal de PG, e mais, intumescimento de tecido (Maroudas, 1976; McDevitt & Muir, 1976). Associados com essas mudanças estão uma diminuição na rigidez da cartilagem e um aumento na permeabilidade da cartilagem (Altman et al., 1984; Armstrong e Mow, 1982; Guilak et al., 1994; Setton et al., 1994); ambos alteram a função da cartilagem na junta diartrodial durante o mo-

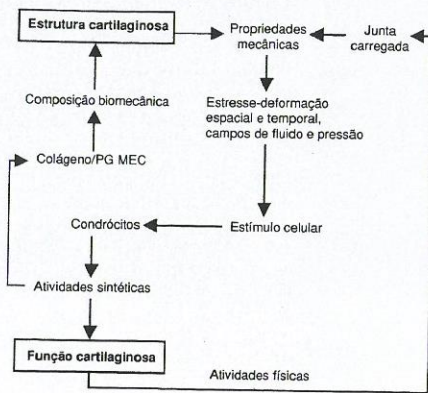


FIG. 3.26

Diagrama de fluxo dos eventos mediadores da estrutura e função da cartilagem articular. Atividades físicas resultam em cargas das juntas que são transmitidas aos condrócitos via matriz extracelular (MEC). Os condrócitos variam suas atividades celulares em resposta ao estímulo mecânico-eletriquímico gerado pelas cargas do seu ambiente. A etiologia da osteoartrite não é clara, mas pode ser traçada para as mudanças intrínsecas aos condrócitos ou a uma MEC alterada (por exemplo, resultante de uma injúria ou de um desgaste gradual) que leva a estímulos anormais dos condrócitos e das atividades celulares.

vimento da junta, como mostrado na Fig. 3.27 (Mow e Ateshian, 1997).

A magnitude do estresse sustentado pela cartilagem articular é determinada por ambos, a carga total na junta e como essa carga é distribuída na superfície articular da área de contato (Ahmed e Burke, 1983; Armstrong et al, 1979; Paul, 1976). Qualquer concentração de estresse intenso na área de contato terá um papel primário na degeneração de tecido. Um largo número de condições bem conhecidas causam concentrações de estresse excessivo na cartilagem articular e resultam na falha da cartilagem. A maioria dessas concentrações de estresse é devida à incongruência da superfície da junta, a qual resulta numa pequena área de contato anormal. Exem-

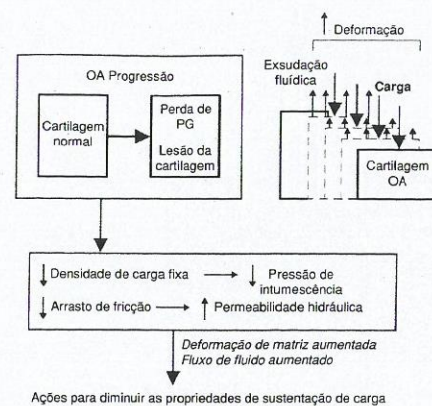


FIG. 3.27

Figura ilustrando como as mudanças de osteoartrite à rede de colágeno-PG podem comprometer a habilidade da cartilagem articular para manter a pressurização fluidica intersticial, que subjaz a sustentação de carga do tecido e capacidade de lubrificação de junta. Perda de PG e o dano às fibras de colágeno resultam numa permeabilidade hidráulica aumentada (diminui a resistência ao fluxo de fluido) e em cargas e estresses supranormais na matriz sólida (e condrócito).

plos de condições que causam tal incongruência incluem OA subsequente à displasia de acetábulo congênita, epifise femoral deslizada e fraturas intra-articulares. Dois exemplos são a meniscotomia da junta do joelho, a qual elimina o menisco e sua função de distribuição de carga (Mow et al., 1992), e ruptura de ligamento, a qual permite movimento excessivo e geração de estresse mecânico anormal na junta afetada (Altman et al., 1984; Guilak et al., 1994; McDevitt & Muir, 1976; Setton et al., 1994). Em todos os casos anteriormente, articulação de junta anormal aumenta o estresse agindo na superfície da junta, a qual parece predispor a cartilagem à falha.

Macroscopicamente, a concentração e a localização de estresse nas superfícies das juntas têm um efeito futuro. Altas pressões de contato entre as superfícies articulares reduzem a probabilidade da lubrificação de fluido (Mow & Ateshian, 1997). Contato real subsequente de partes ásperas entre superfície-superfície causa concentrações de estresses microscópicos que são responsáveis por futuros danos no tecido (Ateshian et al., 1995, 1998; Ateshian & Wang, 1995) (Estudo de Caso 3.1).

A alta incidência de juntas específicas degeneradas em pessoas com certas ocupações, como as juntas de joelhos de jogadores de futebol americano, quadris de dançarinos, pode ser explicada pela alta e anormal frequência e magnitude de carga sustentada pelas juntas desses indivíduos. Tem sido sugerido que, em alguns casos, a OA pode ser causada pela deficiência nos mecanismos que minimizam o pique de forças nas juntas. Exemplos desses mecanismos incluem o processo ativo

de flexão de junta e alongamento muscular e absorção passiva de choques pelo osso subcondral (Radin, 1976) e meniscos (Mow et al., 1992).

Mudanças degenerativas à estrutura e à composição da cartilagem articular poderiam levar a um intumescimento anormal do tecido e a uma propriedade biomecânica inferior. Nesse estado de fraqueza, a ultra-estrutura da cartilagem será gradualmente destruída pelos estresses da articulação normal da junta (Fig. 3.27). A OA pode também surgir secundariamente a partir de um insulto à estrutura microscópica e molecular-intrínseca da matriz de colágeno-PG. Muitas condições podem promover uma queda na integridade da matriz; essas incluem degeneração associada com artrite reumática, hemorragia de junta associada à hemofilia, várias desordens de metabolismo do colágeno e degradação do tecido por enzimas proteolíticas. A presença de mediadores solúveis, como as citocinas (por exemplo, interleukin-1) (Ratcliffe et al., 1986), e de fatores de crescimento (por exemplo, fator de transformação de cresci-

ESTUDO DE CASO 3.1

Meniscotomia de Joelho

Homem de quarenta anos de idade exposto a uma meniscotomia há 10 anos atrás no joelho direito. Atualmente, ele está sofrendo dor associada com movimento, intumescência e limitações de movimento de joelho (Fig. 3.1.1).

A história de meniscotomia de joelho não só implica uma alteração na congruência de superfície de junta, mas também a eliminação da função de distribuição de carga do menisco. O efeito é uma junta anormal, caracterizada por um aumento na tensão que age na superfície da junta que resulta na falha da cartilagem. A maioria dessas concentrações de estresse é causada pela incongruência de superfície de junta, resultando em uma área de contato anormalmente pequena. Esta área de contato pequena sofrerá alto contato de pressão, diminuindo a probabilidade de lubrificação de filme de fluido, e assim, o contato atual de superfície-superfície causará concentrações de estresse microscópicas que conduzem ao dano.

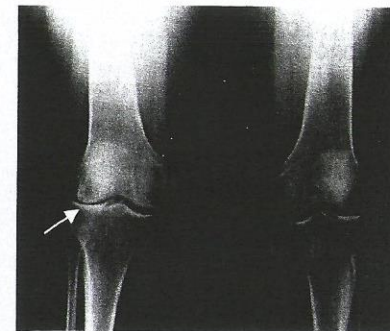


Fig. 3.1.1 do Estudo de Caso

ESTUDO DE CASO 3.2

Osteoartrite

Mulher de setenta anos de idade, com sobrepeso, com OA na junta do quadril direita com sintomas associados de dor, limitação de movimento, deformidade da junta e andadura anormal (Fig. 3.2.1).

OA é caracterizada por lesões erosivas de cartilagem, perda de cartilagem e destruição, esclerose dos ossos subcondrais e cistos, e larga formação de osteófito nas margens da junta (Mow & Ratcliffe, 1997). Neste caso, o raio X do quadril direito da paciente mostra uma diminuição no espaço interarticular e mudanças na superfície do osso como as formações de esclerose e osteófito. As alterações mais severas são achadas no ponto de máxima pressão contra a superfície da cartilagem oposta, nesse caso, ao aspecto superior da cabeça femoral.



Fig. 3.2.1 do Estudo de Caso

mento beta 1) também aparenta ter uma função importante na OA. Outro fator contribuinte à etiologia da OA pode estar relacionado às mudanças dos condrócitos relacionadas à idade (Estudo de Caso 3.2).

IMPLICAÇÕES SOBRE A FUNÇÃO DOS CONDRÓCITOS

A MEC modula a transmissão de cargas nas juntas para o condrócito, agindo como um transdutor que converte carga mecânica a uma pletoira de pistas ambientais que medeiam a função dos condrócitos. Em cartilagem articular saudável, cargas de movimento de juntas com função normal resultam na geração de estímulos mecânico-eletróquímicos (por exemplo, pressão hidrostática, campos de estresse e deformação, potenciais de fluxos) que promovem a manutenção da cartilagem normal (pelo condrócito) e a função normal do tecido (Fig. 3.2.6). Porém, quando a integridade da rede de colágeno-PG (o transdutor) de cartilagem articular é comprometida, como em trauma ou doença, a articulação da junta normal conduz a estímulos mecânico-eletróquímicos anor-

mais, resultando em remodelagem anormal da MEC pelos condrócitos e em função debilitada do tecido.

Na ausência da carga da junta, o ambiente normal do condrócito é caracterizado pelo pré-estresse estabelecido pelo equilíbrio entre a tensão nas fibras de colágeno e a pressão osmótica de Donnan. Durante a carga na junta, em virtude da baixa permeabilidade do tecido, o ambiente normal do condrócito é dominado através da pressão hidrostática no fluido intersticial. Existem vários fenômenos que originam de fluxo de fluido intersticial. Implicado no aumento da difusão de nutriente, o fluxo de fluido intersticial (isto é, de água livre) dá origem a estímulos celulares de uma natureza eletrólita, denominado fluxo potencial e cadeias (Frank & Grodzinsky, 1987; Gu et al., 1993, 1998). Em adição, o fluido intersticial flui através de pequenos poros associados com a matriz sólida (~50 nm) de cartilagem normal, que oferece resistência considerável para fluxo de fluido (Maroudas, 1979; McCutchen, 1962; Mow et al., 1984), pode dar origem a um fenômeno mecânico denominado compactação de matriz fluido-induzida (Lai & Mow, 1980). A interação friccional entre fluido intersticial e o sólido é um resultado de resistência de arrasto ao fluxo forçado através da matriz da cartilagem poro-permeável e o estresse tangencial viscoso exercido pelo fluido intersticial. Dado a razão de fluxos nominais do fluido intersticial mencionada anteriormente e a baixa permeabilidade da matriz de cartilagem, a percepção do condrócito sobre essa força de interação friccional será provavelmente dominada pela resistência de arrasto do fluxo através da matriz em vez de ser dominada pelo estresse tangencial direto-viscoso na célula. Essa força de arrasto friccional pode produzir deformação na matriz sólida na ordem de 15 a 30%.

Da discussão acima, pode ser considerado que deformação de condrócito é governada pelos três conjuntos de mecanismos de cargas: deformação direta de MEC; compactação de fluxo-induzido; e pressurização fluida. Em OA, a permeabilidade de tecido aumentada diminui o mecanismo de carga-pressão normal do fluido da cartilagem. Assim, há uma troca de suporte de carga sobre a matriz sólida, causando estresse e deformação supranormais impostos nos condrócitos (Fig. 3.27). Esses níveis de estresses e deformação anormalmente altos, e outras mudanças mecânico-eletróquímicas que são manifestadas com OA, podem ativar um desequilíbrio das atividades anabólicas e catabólicas dos condrócitos, contribuindo mais adiante com um ciclo vicioso de degeneração progressiva de cartilagem. Realmente, mudanças para a composição bioquímica e estrutura da cartilagem podem ter um impacto profundo na função do tecido e do condrócito. Com colaborações multidisciplinares e uma estrutura teórica apropriada, como a teoria bifásica, contribuições sobre os fatores que governam as funções dos condrócitos, da função e da estrutura da cartilagem, e a etiologia de OA, podem ser obtidas.

Resumo

- 1 A função da cartilagem articular em juntas diartrodiais é aumentar a área de distribuição de carga (desa forma diminuindo o estresse) e prover uma superfície de sustentação macia e resistente ao desgaste.
- 2 Biomecanicamente, a cartilagem articular deve ser vista como um material multifásico. Em termos de material bifásico, a cartilagem articular é comprimida por uma matriz sólida de colágeno-PG poro-permeável (aproximadamente 25% do peso úmido) preenchida pelo fluido intersticial livremente móvel (aproximadamente 75% do peso úmido). Em adição ao sólido e ao fluido, existe uma fase adicional de íon quando considerando a cartilagem articular como um meio trifásico. A fase iônica é necessária para descrever os comportamentos de intumescência e outros eletromecânicos.
- 3 Propriedades biomecânicas importantes da cartilagem articular são as propriedades materiais intrínsecas da matriz sólida e da resistência friccional do fluido intersticial através dos poros permeáveis da matriz sólida (um parâmetro inversamente proporcional à permeabilidade do tecido). Juntos, esses parâmetros definem o nível da pressurização do fluido intersticial, um determinante principal da sustentação de carga e capacidade de lubrificação do tecido, a qual pode ser gerada na cartilagem.
- 4 Lesões da cartilagem articular, de quaisquer causas, podem interromper a habilidade normal do fluido intersticial do tecido em sustentar cargas, e ainda, o processo de operação de lubrificação normal na junta. Assim, insuficiente lubrificação pode ser o fator primário na etiologia da OA.
- 5 Quando descrevendo a cartilagem articular num contexto de uma estrutura teórica rigorosa, como as teorias bifásicas, trifásicas, ou multifásicas, é possível prever, de forma acurada, os comportamentos mecânicos da cartilagem articular sob cargas e elucidar os mecanismos subjacentes que governam a sustentação de carga e a função de lubrificação. Além do mais, podemos obter melhores entendimentos sobre a natureza temporal e espacial dos estímulos físicos que podem afetar a função dos condrócitos, *in situ*.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi patrocinado pelas bolsas AR41913 e AR42850 do National Institutes of Health.

REFERÊNCIAS

Ahmed, A.M., & Burke, D.L. (1983). In vitro measurement of static pressure distribution in synovial joints—Part I: Tibial surface of the knee. *J Biomech Eng*, 105, 216.
 Akizuki, S., Mow, V.C., Muller, F., et al. (1986). Tensile properties of knee joint cartilage: I. Influence of ionic condition, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus. *J Orthop Res*, 4, 379.
 Altman, R.D., Tenebaum, J., Latta, L., et al. (1984). Biomechanical and biochemical properties of dog cartilage in ex-

perimentally induced osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 43, 83.
 Andriacchi, T.P., Natarajan, R.N., & Hurwitz, D.E. (1997). Musculoskeletal dynamics, locomotion, and clinical application. In V.C. Mow & W.C. Hayes (Eds.), *Basic Orthopaedic Biomechanics* (2nd ed.) (pp. 31–68). Philadelphia: Lippincott-Raven.
 Armstrong, C.G., Bahrani, A.S., & Bardner, D.L. (1979). In vitro measurement of articular cartilage deformations in the intact human hip joint under load. *J Bone Joint Surg*, 61A, 744.
 Armstrong, C.G., & Mow, V.C. (1980). Friction, lubrication and wear of synovial joints. In Owen, R., Goodfellow, J., & Bullough, P. (Eds.), *Scientific Foundations of Orthopaedics and Traumatology* (pp 223–232). London: William Heinemann.
 Armstrong, C.G., & Mow, V.C. (1982). Variations in the intrinsic mechanical properties of human articular cartilage with age, degeneration, and water content. *J Bone Joint Surg*, 64A, 88.
 Ateshian, G.A. (1997). Theoretical formulation for boundary friction in articular cartilage. *J Biomech Eng*, 119, 81.
 Ateshian, G.A., Kwak, S.D., Soslowky, L.J., et al. (1994). A new stereophotogrammetry method for determining in situ contact areas in diarthrodial joints: A comparison study. *J Biomechanics*, 27, 111.
 Ateshian, G.A., Lai, W.M., Zhu, W.B., et al. (1995). An asymptotic solution for the contact of two biphasic cartilage layers. *J Biomechanics*, 27, 1347.
 Ateshian, G.A., & Wang, H. (1995). A theoretical solution for the frictionless rolling contact of cylindrical biphasic articular cartilage layers. *J Biomechanics*, 28, 1341.
 Ateshian, G.A., Wang, H., & Lai, W.M. (1998). The role of interstitial fluid in pressurization and surface porosities on the boundary friction of articular cartilage. *J Tribology*, 120, 241.
 Ateshian, G.A., Warden, W.H., Kim, J.J., et al. (1997). Finite deformation biphasic material properties of bovine articular cartilage from confined compression experiments. *J Biomechanics*, 30, 1157.
 Athanasiou, K.A., Rosenwasser, M.P., Buckwalter, J.A., et al. (1991). Interspecies comparison of in situ mechanical properties of distal femoral cartilage. *J Orthop Res*, 9, 330.
 Bachrach, N.M., Valhmu, W.B., Stazzone, E.J., et al. (1995). Changes in proteoglycan synthesis rates of chondrocytes in articular cartilage are associated with the time dependent changes in the mechanical environment. *J Biomechanics*, 28, 1561.
 Bachrach, N.M., Mow, V.C., & Guilak, F. (1998). Incompressibility of the solid matrix of articular cartilage under high hydrostatic pressure. *J Biomechanics*, 31, 445.
 Bateman, J.F., Lamande, S.R., & Ramshaw, J.A.M. (1996). Collagen superfamily. In W.D. Comper (Ed.). *Extracellular Matrix* (Vol. 2, p. 2267). Amsterdam: Harwood Academic Pubs.
 Bollet, A.J., & Nance, J.L. (1965). Biochemical findings in normal and osteoarthritic articular cartilage. II: Chondroitin sulfate concentration and chain length, and water and ash content. *J Clin Invest*, 45, 1170.
 Bowden, F.P., & Tabor, D. (1967). *Friction and Lubrication*. London: Methuen Pubs.
 Broom, N.D., & Silyn-Roberts, H. (1990). Collagen-collagen versus collagen-proteoglycan interactions in the determination of cartilage strength. *Arthritis Rheum*, 33, 1512.
 Buckwalter, J.A., Kuettnner, K.E., & Thonar, E.J.-M.A. (1985). Age-related changes in articular cartilage proteoglycans: Electron microscopic studies. *J Orthop Res*, 3, 251.
 Bullough, P.G., & Goodfellow, J. (1968). The significance of the fine structures of articular cartilage. *J Bone Joint Surg*, 50B, 852.
 Bullough, P.G., & Jagannath, A. (1983). The morphology of

- the calcification front in articular cartilage. *J Bone Joint Surg*, 65B, 72.
- Buschmann, M.D., Gluzband, Y.A., Grodzinsky, A.J., et al. (1992). Chondrocytes in agarose culture synthesize a mechanically functional extracellular matrix. *J Orthop Res*, 10, 745.
- Buschmann, M.D., & Grodzinsky, A.J. (1995). A molecular model of proteoglycan-associated electrostatic forces in cartilage mechanics. *J Biomech Eng*, 117, 170.
- Clark, J.M. (1985). The organization of collagen in cryofractured rabbit articular cartilage: A scanning electron microscopy study. *J Orthop Res*, 3, 17.
- Clarke, I.C. (1971). Articular cartilage: A review and scanning electron microscope study—I. The interterritorial fibrillar architecture. *J Bone Joint Surg*, 53B, 732.
- Donohue, J.M., Buss, D., Oegema, T.R., et al. (1983). The effects of indirect blunt trauma on adult canine articular cartilage. *J Bone Joint Surg*, 65A, 948.
- Donnan, F.G. (1924). The theory of membrane equilibria. *Chemical Review*, 1, 73.
- Dowson, D. (1966/1967). Modes of lubrication in human joints. *Proc Inst Mech Eng*, 181J, 45.
- Dowson, D. (1990). Bio-tribology of natural and replacement joints. In V.C. Mow, A. Ratcliffe, S.-L.Y. Woo (Eds.), *Biomechanics of Diarthrodial Joints* (pp. 305–345). New York: Springer-Verlag.
- Edwards, J. (1967). Physical characteristics of articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng*, 181J, 16.
- Elmore, S.M., Sokoloff, L., Norris, G., et al. (1963). Nature of "imperfect" elasticity of articular cartilage. *J Applied Physiol*, 18, 393.
- Eyre, D.R. (1980). Collagen: Molecular diversity in the body's protein scaffold. *Science*, 207, 1315.
- Fosang, A.J., & Hardingham, T.E. (1996). Matrix proteoglycans. In W.D. Comper (Ed.), *Extracellular Matrix* (Vol. 2, pp. 200–229). Amsterdam: Harwood Academic Pubs.
- Frank, E.H., & Grodzinsky, A.J. (1987a). Cartilage electro-mechanics—I. Electrokinetic transduction and effects of pH and ionic strength. *J Biomechanics*, 30, 615.
- Frank, E.H., & Grodzinsky, A.J. (1987b). Cartilage electro-mechanics—II. A continuum model of cartilage electrokinetics and correlation with experiments. *J Biomechanics*, 20, 629.
- Freeman, M.A.R. (1975). The fatigue of cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis. *Acta Orthop Scand*, 46, 323.
- Fung, Y.C. (1981). Quasi-linear viscoelasticity of soft tissues. In *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues* (p. 226). New York: Springer-Verlag.
- Gardner, S.L., & McGillivray, D.C. (1971). Living articular cartilage is not smooth. The structure of mammalian and avian joint surfaces demonstrated in vivo by immersion incident light microscopy. *Ann Rheum Dis*, 30, 3.
- Garg, H.G., & Swann, D.A. (1981). Age-related changes in the chemical composition of bovine articular cartilage. *Biochem J*, 193, 459.
- Gu, W.Y., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1993). Transport of fluid and ions through a porous-permeable charged-hydrated tissue, and streaming potential data on normal bovine articular cartilage. *J Biomechanics*, 26, 709.
- Gu, W.Y., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1997). A triphasic analysis of negative osmotic flows through charged hydrated soft tissues. *J Biomechanics*, 30, 71.
- Gu, W.Y., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1998). A mixture theory for charged hydrated soft tissues containing multi-electrolytes: Passive transport and swelling behaviors. *J Biomech Eng*, 102, 169.
- Guilak, F., Ratcliffe, A., Lane, N., et al. (1994). Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in a canine model of osteoarthritis. *J Orthop Res*, 12, 474.
- Hardingham, T.M., & Muir, H. (1974). Hyaluronic acid in cartilage and proteoglycan aggregation. *Biochem J*, L39, 565.
- Hardingham, T.E., Beardmore-Garg, M., & Dunham, D.G. (1987). Protein domain structure of the aggregating proteoglycan from cartilage. *Trans Orthop Res Soc*, 12, 61.
- Hascall, V.C. (1977). Interactions of cartilage proteoglycans with hyaluronic acid. *J Supramol Structure*, 7, 101.
- Hayes, W.C., & Bodine, A.J. (1978). Flow-independent viscoelastic properties of articular cartilage matrix. *J Biomechanics*, 11, 407.
- Hayes, W.C., & Mockros, L.F. (1971). Viscoelastic properties of human articular cartilage. *J Appl Physiol*, 31, 562.
- Hawkins, S.W. (1988). *A Brief History of Time: From the Big Bang to Black Holes*. New York: Bantam Books.
- Heinegard, D., Wieslander, J., Sheehan, J., et al. (1985). Separation and characterization of two populations of aggregating proteoglycans from cartilage. *Biochem J*, 225, 95.
- Helminen, H.J., Kiviranta, I., Tammi, M., et al. (Eds.) (1987). *Joint Loading: Biology and Health of Articular Structures*. Bristol, U.K.: Wright & Sons, Pubs.
- Hills, B.A. (1989). Oligolamellar lubrication of joints by surface active phospholipid. *J Rheum*, 1-6, 82–91.
- Hirsch, C. (1944). The pathogenesis of chondromalacia of the patella. *Acta Chir Scand*, 83 (Suppl), 1.
- Hlavacek, M. (1995). The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints: IV. Squeeze-film lubrication for axial symmetry under high loading conditions. *J Biomechanics*, 28, 1199.
- Hodge, W.A., Fijan, R.S., Carlson, K., et al. (1986). Contact pressure in the human hip joint measured in vivo. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 83, 2879.
- Holmes, M.H., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1985). Singular perturbation analysis on the nonlinear, flow-dependent, compressive stress-relaxation behavior of articular cartilage. *J Biomech Eng*, 107, 206.
- Hou, J.S., Mow, V.C., Lai, W.M., et al. (1992). An analysis of the squeeze-film lubrication mechanism for articular cartilage. *J Biomechanics*, 25, 247.
- Hultkrantz, W. (1898). Ueber die Spaltrichtungen der Gelenknorpel. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft*, 12, 248.
- Katchalsky, A., & Curran, P.F. (1975). *Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics* (4th ed.). Cambridge: Harvard University Press.
- Kempson, G.E., Tuke, M.A., Dingle, J.T., et al. (1976). The effects of proteolytic enzymes on the mechanical properties of adult human articular cartilage. *Biochem Biophys Acta*, 428, 741.
- Kempson, G.E. (1979). Mechanical properties of articular cartilage. In M.A.R. Freeman (Ed.), *Adult Articular Cartilage* (2nd ed., pp. 333–414). Tunbridge Wells, U.K.: Pitman Medical.
- Kim, Y.J., Sah, R.L., Grodzinsky, A.J., et al. (1994). Mechanical regulation of cartilage biosynthetic behavior: Physical stimuli. *Arch Biochem Biophys*, 311, 1.
- Lai, W.M., Gu, W.Y., & Mow, V.C. (1998). On the conditional equivalence of chemical loading and mechanical loading on articular cartilage. *J Biomechanics* 31(12), 1181–1185.
- Lai, W.M., & Mow, V.C. (1978). Ultrafiltration of synovial fluid by cartilage. *J Eng Mech Div ASCE*, 104, 79.
- Lai, W.M., & Mow, V.C. (1980). Drag-induced compression of articular cartilage during a permeation experiment. *J Biomechanics*, 17, 111.
- Lai, W.M., Hou, J.S., & Mow, V.C. (1991). A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage. *J Biomech Eng*, 113, 245.
- Lakes, R., & Saha, S. (1979). Cement line motion in bone. *Science*, 204, 501.
- Lane, J.M., & Weiss, C. (1975). Review of articular cartilage collagen research. *Arthritis Rheum*, 18, 553.
- Linn, F.C. (1968). Lubrication of animal joints: I. The mechanism. *J Biomechanics*, 1, 193.
- Linn, F.C., & Radin, E.L. (1968). Lubrication of animal joints: III. The effect of certain chemical alterations of the cartilage and synovial. *Arthritis Rheum*, 11, 674.
- Linn, F.C., & Sokoloff, L. (1965). Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arthritis Rheum*, 8, 481.
- Lipshitz, H., Etheredge, R., & Glimcher, M.J. (1975). In vitro wear of articular cartilage. I: Hydroxyproline, hexosamine, and amino acid composition of bovine articular cartilage as a function of depth from the surface; hydroxyproline content of the lubricant and the wear debris as a measure of wear. *J Bone Joint Surg*, 57A, 527.
- Lipshitz, H., Etheredge, R., & Glimcher, M.J. (1976). Changes in the hexosamine content and swelling ratio of articular cartilage as functions of depth from the surface. *J Bone Joint Surg*, 58A, 1149.
- Lipshitz, H., & Glimcher, M.J. (1979). In vitro studies of the wear of articular cartilage. *Wear*, 52, 297.
- Malcolm, L.L. (1976). *An experimental investigation of the frictional and deformational responses of articular cartilage interfaces to static and dynamic loading*. Doctoral thesis, University of California, San Diego.
- Mankin, H.A., & Thrasher, A.Z. (1975). Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Bone Joint Surg*, 57A, 76.
- Mansour, J.M., & Mow, V.C. (1976). The permeability of articular cartilage under compressive strain and at high pressures. *J Bone Joint Surg*, 58A, 509.
- Maroudas, A. (1966/1967). Hyaluronic acid films. *Proc Inst Mech Eng, London*, 181J, 122.
- Maroudas, A. (1968). Physicochemical properties of cartilage in light of ion-exchange theory. *Biophys J*, 8, 575.
- Maroudas, A. (1975). Biophysical chemistry of cartilaginous tissues with special reference to solute and fluid transport. *Biorheology*, 12, 233.
- Maroudas, A. (1976). Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. *Nature*, 260, 808.
- Maroudas, A. (1979). Physicochemical properties of articular cartilage. In M.A.R. Freeman (Ed.), *Adult Articular Cartilage* (2nd ed., pp. 215–290). Tunbridge Wells, England: Pitman Medical.
- Maroudas, A., Wachtel, E., Grushko, G., et al. (1991). The effect of osmotic and mechanical pressures on water partitioning in articular cartilage. *Biochem Biophys Acta*, 1073, 285.
- McCutchen, C.W. (1962). The frictional properties of animal joints. *Wear*, 5, 1.
- McDevitt, C.A., & Muir, H. (1976). Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. *J Bone Joint Surg*, 58B, 94.
- Meachim, G., & Fergie, I.A. (1975). Morphological patterns of articular cartilage fibrillation. *J Pathol*, 115, 231.
- Mow, V.C., Amockzy, S.P., & Jackson, D.W. (1992). *Knee Meniscus: Basic and Clinical Foundations*. New York: Raven Press.
- Mow, V.C., & Ateshian, G.A. (1997). Lubrication and wear of diarthrodial joints. In V.C. Mow & W.C. Hayes (Eds.), *Basic Biomechanics* (2nd ed., pp. 275–315). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Mow, V.C., Ateshian, G.A., Lai, W.M., et al. (1998). Effects of fixed charges on the stress-relaxation behavior of hydrated soft tissues in a confined compression problem. *Int J Solids & Structures*, 35, 4945–4962.
- Mow, V.C., Gibbs, M.C., Lai, W.M., et al. (1989a). Biphasic indentation of articular cartilage—Part II. A numerical algorithm and an experimental study. *J Biomechanics*, 22, 853.
- Mow, V.C., Holmes, M.H., & Lai, W.M. (1984). Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: A review. *J Biomechanics*, 17, 377.
- Mow, V.C., Kuei, S.C., Lai, W.M., et al. (1980). Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: Theory and experiments. *J Biomech Eng*, 102, 73.
- Mow, V.C., Lai, W.M., & Redler, I. (1974). Some surface characteristics of articular cartilages. A scanning electron microscopy study and a theoretical model for the dynamic interaction of synovial fluid and articular cartilage. *J Biomechanics*, 7, 449.
- Mow, V.C., & Ratcliffe, A. (1997). Structure and function of articular cartilage and meniscus. In V.C. Mow & W.C. Hayes (Eds.), *Basic Orthopaedic Biomechanics* (2nd ed., pp. 113–177). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Mow, V.C., Zhu, W.B., Lai, W.M., et al. (1989b). The influence of link protein stabilization on the viscoelastic properties of proteoglycan aggregates. *Biochem Biophys Acta*, 992, 201.
- Muir, H. (1983). Proteoglycans as organizers of the extracellular matrix. *Biochem Soc Trans*, 11, 613.
- Myers, E.R., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1984). A continuum theory and an experiment for the ion-induced swelling behavior of articular cartilage. *J Biomech Eng*, 106(2), 151–158.
- Newberry, W.N., Zukosky, D.K., & Haut, R.C. (1997). Subfracture insult to a knee joint causes alterations in the bone and in the functional stiffness of overlying cartilage. *J Orthop Res*, 15, 450.
- Onsager, L. (1931). Reciprocal relations in irreversible processes. I. *Phys Rev* 37, 405.
- Paul, J.P. (1976). Force actions transmitted by joints in the human body. *Proc Roy Soc Lond*, 192B, 163.
- Poole, A.R. (1986). Proteoglycans in health and disease: Structure and function. *Biochem J*, 236, 1.
- Radin, E.L., & Paul, I.L. (1971). Response of joints to impact loading. I. In vitro wear. *Arthritis Rheum*, 14, 356.
- Radin, E.L. (1976). Aetiology of osteoarthritis. *Clin Rheum Dis*, 2, 509.
- Ratcliffe, A., & Mow, V.C. (1996). Articular cartilage. In W.D. Comper (Ed.), *Extracellular Matrix* (Vol. 1, pp. 234–302). Amsterdam: Harwood Academic Pubs.
- Ratcliffe, A., Tyler, J., & Hardingham, T.E. (1986). Articular cartilage culture with interleukin 1: Increased release of link protein, hyaluronate-binding region and other proteoglycan fragments. *Biochem J*, 238, 571.
- Redler, I., & Zimny, M.L. (1970). Scanning electron microscopy of normal and abnormal articular cartilage and synovium. *J Bone Joint Surg*, 52A, 1395.
- Redler, I., Zimny, M.L., Mansell, J., et al. (1975). The ultrastructure and biomechanical significance of the tidemark of articular cartilage. *Clin Orthop Rel Res*, 112, 357.
- Rosenberg, L., Choi, H.U., Tang, L.-H., et al. (1985). Isolation of dermatan sulfate proteoglycans from mature bovine articular cartilage. *J Biol Chem*, 260, 6304.
- Rosenberg, L., Hellmann, W., & Kleinschmidt, A.K. (1975). Electron microscopic studies of proteoglycan aggregates from bovine articular cartilage. *J Biol Chem*, 250, 1877.
- Roth, V., & Mow, V.C. (1980). The intrinsic tensile behavior of the matrix of bovine articular cartilage and its variation with age. *J Bone Joint Surg*, 62A, 1102.
- Roughley, P.J., & White, R.J. (1980). Age-related changes in the structure of the proteoglycan subunits from human articular cartilage. *J Biol Chem*, 255, 217.
- Roughley, P.J., White, R.J., & Santer, V. (1981). Comparison

of proteoglycans extracted from high- and low-weight bearing human articular cartilage, with particular reference to sialic acid content. *J Biol Chem*, 256, 12699.

Schinagl, R.M., Gurskis, D., Chen, A.C., et al. (1997). Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage. *J Orthop Res*, 15, 499.

Schinagl, R.M., Ting, M.K., Price, J.H., et al. (1996). Video microscopy to quantitate the inhomogeneous equilibrium strain within articular cartilage during confined compression. *Ann Biomed Eng*, 24, 500.

Schmidt, M.B., Mow, V.C., Chun, L.E., et al. (1990). Effects of proteoglycan extraction on the tensile behavior of articular cartilage. *J Orthop Res*, 8, 353.

Schneiderman, R., Keret, D., & Maroudas, A. (1986). Effects of mechanical and osmotic pressure on the rate of glycosaminoglycan synthesis in adult femoral head cartilage: An in vitro study. *J Orthop Res*, 4, 393.

Schubert, M., & Hamerman, D. (1968). *A Primer on Connective Tissue Biochemistry*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Scott, J.E., & Orford, C.R. (1981). Dermatan sulphate-rich proteoglycan associates with rat tail-tendon collagen at the d band in the gap region. *Biochem J*, 197, 213.

Setton, L.A., Gu, W.Y., Lai, W.M., et al. (1995). Predictions of the swelling induced pre-stress in articular cartilage. In A.P.S. Selvadurai (Ed.), *Mechanics of Porous Media* (pp. 299-322). Kluwer Academic Publ. Dordrecht, the Netherlands.

Setton, L.A., Mow, V.C., Muller, F.J., et al. (1994). Mechanical properties of canine articular cartilage are significantly altered following transection of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Res*, 12, 451.

Setton, L.A., Tohyama, H., & Mow, V.C. (1998). Swelling and curling behavior of articular cartilage. *J Biomech Eng*, 120, 355.

Setton, L.A., Zhu, W.B., & Mow, V.C. (1993). The biphasic poroviscoelastic behavior of articular cartilage in compression: Role of the surface zone. *J Biomechanics*, 26, 581.

Sokoloff, L. (1963). Elasticity of articular cartilage: Effect of ions and viscous solutions. *Science*, 141, 1055.

Soltz, M.A., & Ateshian, G.A. (1998). Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression. *J Biomechanics*, Oct 31 (10), 927-934.

Stockwell, R.S. (1979). *Biology of Cartilage Cells*. Cambridge: Cambridge University Press.

Sun, D.N., Gu, W.Y., Guo, X.E., et al. (1998). The influence of inhomogeneous fixed charge density on cartilage mechano-electrochemical behaviors. *Trans Orthop Res Soc*, 23, 484.

Swann, D.A., Radin, E.L., & Hendren, R.B. (1979). The lubrication of articular cartilage by synovial fluid glycoproteins. *Arthritis Rhein*, 22, 665.

Swann, D.A., Silver, F.H., Slayter, H.S., et al. (1985). The molecular structure and lubricating activity of lubricin from bovine and human synovial fluids. *Biochem J*, 225, 195.

Sweet, M.B.E., Thonar, E.J.-M.A., & Marsh, J. (1979). Age-related changes in proteoglycan structure. *Arch Biochem Biophys*, 198, 439-448.

Thompson, R.C., Oegema, T.R., Lewis, J.L., et al. (1991). Osteoarthrotic changes after acute transarticular load. An animal model. *J Bone Joint Surg*, 73A, 990.

Thonar, E.J.-M.A., Bjornsson, S., & Kuettner, K.E. (1986). Age-related changes in cartilage proteoglycans. In K. Kuettner, R.S., Schleyerbach, & V. C. Hascall (Eds.), *Articular Cartilage Biochemistry* (pp. 273-287). New York: Raven Press.

Torzilli, P.A., & Mow, V.C. (1976). On the fundamental fluid transport mechanisms through normal and pathologic cartilage during function. I. The formulation. *J Biomech*, 9(8), 541-552.

Torzilli, P.A., Rose, D.E., & Dethemers, S.A. (1982). Equilibrium water partition in articular cartilage. *Biorheology*, 19, 519.

Urban, J.P.G., & McMullin, J.F. (1985). Swelling pressure of the intervertebral disc: Influence of collagen and proteoglycan content. *Biorheology*, 22, 145.

Valhmu, W.B., Stazzone, E.J., Bachrach, N.M., et al. (1998). Load-controlled compression of articular cartilage induces a transient stimulation of aggrecan gene expression. *Arch Biochem Biophys* 353, 29.

Venn, M.F. (1978). Variation of chemical composition with age in human femoral head cartilage. *Ann Rheum Dis*, 37, 168.

Wada, T., & Akizuki, S. (1987). An ultrastructural study of solid matrix in articular cartilage under uniaxial tensile stress. *J Jpn Orthop Assn*, 61.

Walker, P.S., Dowson, D., Longfield, M.D., et al. (1968). "Boosted lubrication" in synovial joints by fluid entrapment and enrichment. *Ann Rheum Dis*, 27, 512.

Walker, P.S., Unsworth, A., Dowson, D., et al. (1970). Mode of aggregation of hyaluronic acid protein complex on the surface of articular cartilage. *Ann Rheum Dis*, 29, 591.

Wang, C.B., & Mow, V.C. (1998). Inhomogeneity of aggregate modulus affects cartilage compressive stress-relaxation behavior. *Trans Orthop Res Soc*, 23(1), 481.

Weiss, C., Rosenberg, L., & Helfet, A.J. (1968). An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage. *J Bone Joint Surg*, 50A, 663.

Williams, P.F., Powell, G.L., & Laberge, M. (1993). Sliding friction analysis of phosphatidylcholine as a boundary lubricant for articular cartilage. *Proc Inst Mech Engrs*, 207, 59.

Woo, S.L.-Y., Mow, V.C., & Lai, W.M. (1987). Biomechanical properties of articular cartilage. In *Handbook of Bioengineering* (pp. 4.1-4.44). New York: McGraw-Hill.

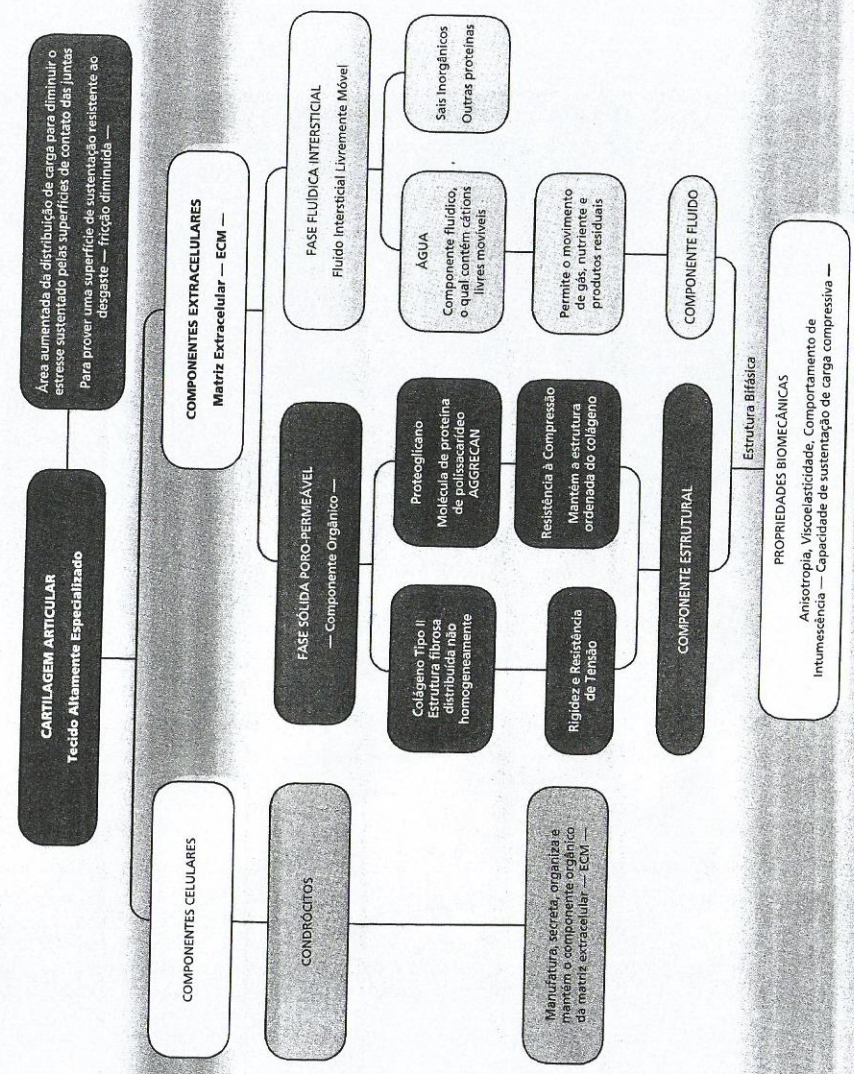
Woo, S.L.Y., Levesay G.A., Runco, T.J., et al. (1997). Structure and function of tendons and ligaments. In V.C. Mow & W.C. Haves (Eds.), *Basic Orthopaedic Biomechanics* (2nd ed., pp. 209-251). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Zhu, W.B., Iatridis, J.C., Hlibezjk, V., et al. (1996). Determination of collagen-proteoglycan interactions in vitro. *J Biomechanics*, 29, 773.

Zhu, W.B., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1986). Intrinsic quasi-linear viscoelastic behavior of the extracellular matrix of cartilage. *Trans Orthop Res Soc*, 11, 407.

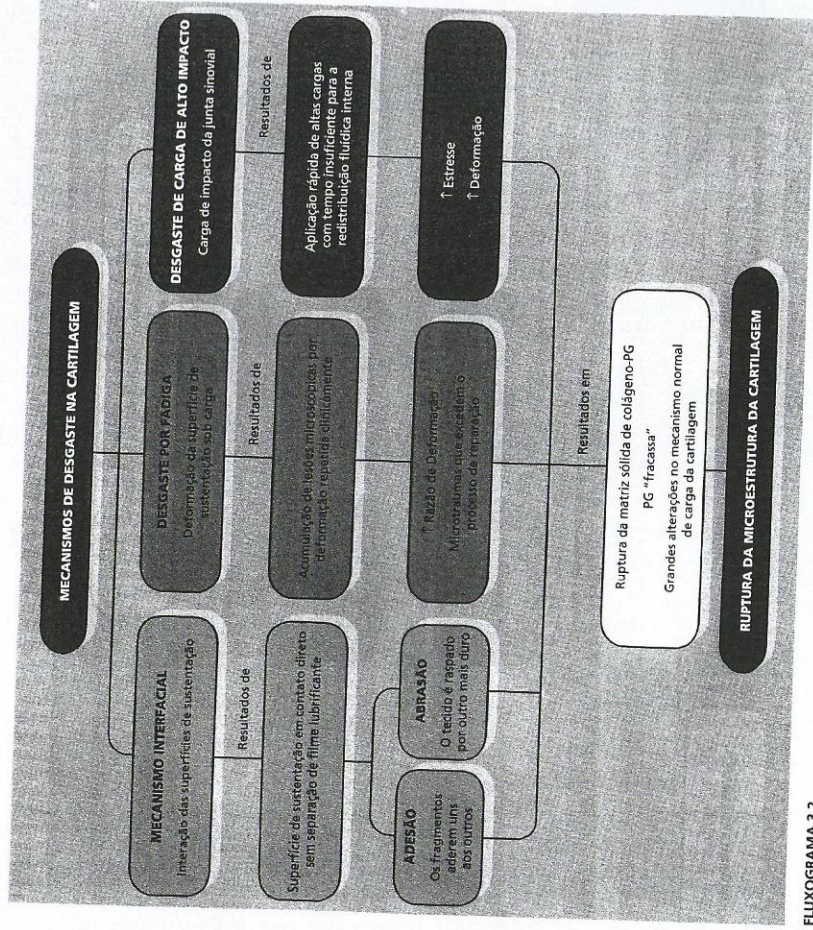
Zhu, W.B., Lai, W.M., & Mow, V.C. (1991). The density and strength of proteoglycan-proteoglycan interaction sites in concentrated solutions. *J Biomechanics*, 24, 1007.

Zhu, W.B., Mow, V.C., Koob, T.J., et al. (1993). Viscoelastic shear properties of articular cartilage and the effects of glycosidase treatments. *J Orthop Res*, 11, 771.



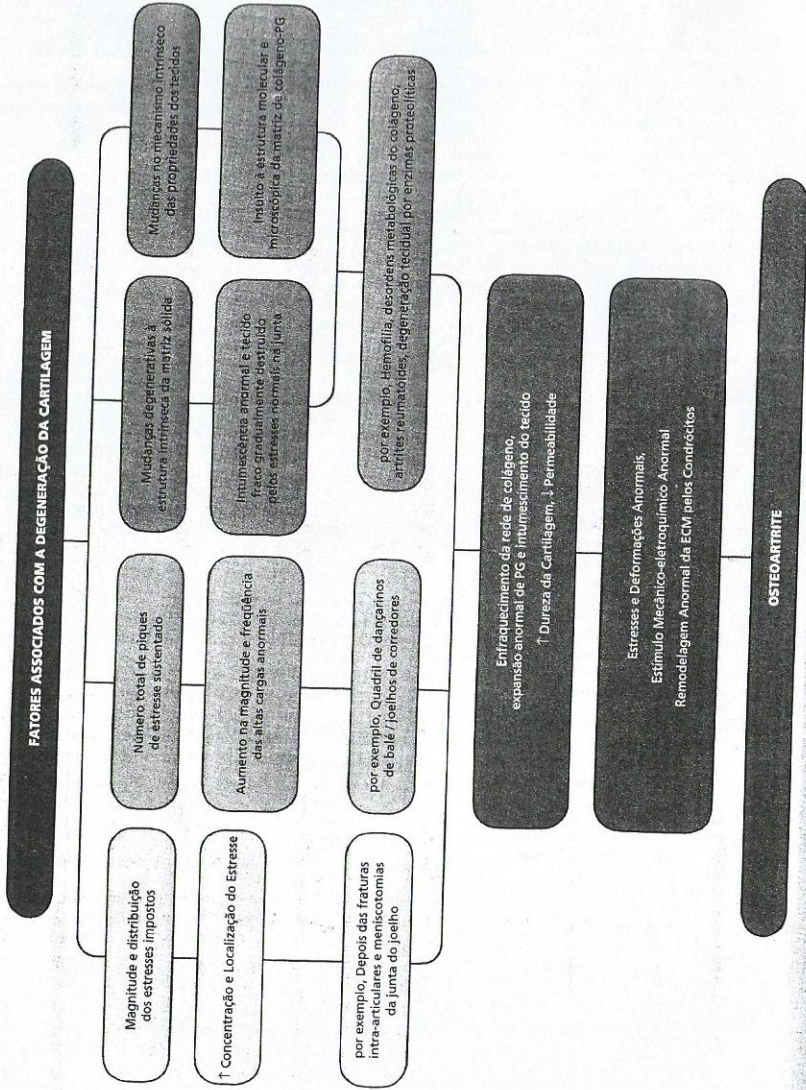
FLUXOGRAMA 3.1
Estrutura e propriedades biomecânicas da cartilagem articular.*

*Este fluxograma é designado para classe ou discussões em grupo. Esse fluxograma não pretende ser exaustivo.



FLUXOGRAMA 3.2
Mecanismos de desgaste da cartilagem articular.*

*Esse fluxograma é designado para classe ou discussões em grupo. Esse fluxograma não pretende ser exaustivo.



FLUXOGRAMA 3.3
Fatores associados com a degeneração da cartilagem.* (PG, proteoglicano; ECM, matriz extracelular)

*Esse fluxograma é designado para classe ou discussões em grupo. Esse fluxograma não pretende ser exaustivo.