



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - ICB**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
MORFOLÓGICAS**

**CAIO GUEDES MOREIRA DA SILVA**

**CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA OSTEO- ARTICULAR  
DO JOELHO EM PACIENTES PORTADORES DE  
ANEMIA FALCIFORME**

**Salvador**

**2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**CAIO GUEDES MOREIRA DA SILVA**

**CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA OSTEO- ARTICULAR  
DO JOELHO EM PACIENTES PORTADORES DE  
ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ realizado em parceria com o Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, área de concentração em Patologia Geral. Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário Edgard Santos, UFBA

**Orientador:** Prof. Dr. Radovan Borojevic

**Co-orientador:** Prof. Dr. Gildásio Cerqueira  
Daltro

**Salvador**

**2008**

Verso da página anterior

*X111e*

*Silva, Caio Guedes Moreira da*

*Caracterização da patologia osteo-articular do joelho nos pacientes portadores de anemia falciforme | Caio Guedes Moreira da Silva. - 2008.*

*66 (n de folhas) f.; 30 cm; il.*

*Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Ciências Biomédicas e Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2008.*

*Orientador: Prof. Radovan Borojevic.*

*1. Osteonecrose 2. Anemia Falciforme 3. Joelho 4. Medula Óssea. I.título.*

*CDU 666.66*

## TERMO DE APROVAÇÃO

CAIO GUEDES MOREIRA DA SILVA

### **CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA OSTEO- ARTICULAR DO JOELHO EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ realizado em parceria com o Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, área de concentração Patologia Geral.

XXX

Professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

XXX

Professor da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

---

XXXX

Professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Márcia Cury El-Cheikh

Revisora e Suplente, Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Radovan Borojevic

Orientador, Professor Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Gildásio de Cerqueira Daltro

CoOrientador, Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia

---

Caio Guedes Moreira da Silva

Mestrando

---

Salvador \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008

## RESUMO

**Objetivo:** Caracterização da patologia osteo-articular do joelho em pacientes portadores de Anemia Falciforme.

**Métodos:** Foram selecionados no ambulatório de Hematologia HUPES/UFBA 5 indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a doze anos, portadores de anemia falciforme, que apresentavam dor no joelho. Esses pacientes foram submetidos a um questionário, ao exame físico, aos exames laboratoriais e a avaliação por radiografia simples e ressonância nuclear magnética do joelho.

**Resultados:** Foi observado que as lesões por osteonecrose no joelho secundárias à Anemia Falciforme são mais graves que as lesões por osteonecrose idiopática, pois apresentam um tamanho maior, e podem também aparecer em diferentes estágios evolutivos na mesma articulação. Outro ponto importante foi à percepção de locais próximos aos sítios de osteonecrose que sofreram reconversão de medula óssea amarela em medula vermelha podendo promover mais hematopoiese reabsorção óssea e mais osteonecrose.

**Conclusão:** Com base nesse estudo concluímos que a distribuição das lesões por osteonecrose no joelho dos falcêmicos estavam assim divididas: 25% côndilo medial, 20% côndilo lateral, 15% platô tibial medial, 15% patela e 10% na cabeça da fíbula.

Fica evidente a necessidade de se instituir uma nova abordagem terapêutica para os pacientes em estudo considerando-se as limitações da artroplastia para pacientes jovens, o alto custo do procedimento, a necessidade de uma cirurgia de revisão em poucos anos e as freqüentes complicações cirúrgicas.

**Palavras-chaves:** Osteonecrose, Anemia Falciforme, Joelho, Medula Óssea.

## **ABSTRACT**

**Scope:** Characterization of the bone joint pathology of the knee in patients afflicted by the Sickle Cell Disease.

**Methods:** Five patients were selected at the ambulatory of Hematology, HUPES, UFBA, of both sexes, over the age of twelve years, with Sickle Cell Disease and chronic pain in the knee. They were submitted to a query, physical and laboratory examinations, and bone injuries were monitored by radiography and nuclear magnetic resonance of the knee.

**Results:** Osteonecrosis consequent to the Sickle Cell Disease was found to be more severe than the knee injuries of the idiopathic osteonecrosis, being larger and disclosing different stages of evolution in the same articulation. We have noted osteonecrosis areas adjacent to regions that have suffered conversion of the yellow bone marrow the hematopoietic one, causing potentially decrease of bone density and increase of osteonecrosis.

**Conclusions:** With base in that study concluded that the distribution of the lesions for osteonecrosis in the knee of the Sickle Cell Disease was like this divided: 25% medial condyle , 20% lateral condyle, 15% tibial plateau medial, 15% patella and 10% in the head of the fibula.

It is evident the need to institute a new therapeutic for the patients in study being considered the limitations of the arthroplasty for young patients, the high cost of the procedure, the need of a revision surgery in few years and the frequent surgical complications.

**Keywords:** Osteonecrosis, Sickle Cell Disease, Knee, Bone marrow.

À Minha família, Nanda e Lucas.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Vivaldo Moura Neto, coordenador da Pós-Graduação em Ciências Morfológicas da UFRJ, pela oportunidade de oferecer este curso em parceria com a UFBA e engrandecer a ciência e pesquisa científica no nosso estado.

À Professora Fabiana Paim, pelo seu incansável esforço e mérito de coordenar um mestrado fora de sede.

Ao meu orientador Professor Radovan Borojevic, pelo seu incentivo e sua dedicação aos seus alunos, nos conduzido a grandes conquistas de um jeito muito simples e cordial.

Ao Professor Dr. Gildásio Daltro, pela sua dedicação e apreço aos pacientes portadores de Anemia Falciforme no Estado da Bahia, pelo seu interesse na formação e no crescimento científico dos seus ex-Residentes, participando integralmente na minha formação Acadêmica.

À equipe envolvida na pesquisa: Gildásio Cerqueira Daltro; Bárbara Daniela, Daniel Alencar, Gilberto Ulisses, Uirassu de Assis Batista Sobrinho e Radovan Borojevic.

Aos professores do mestrado por todas as orientações e dúvidas esclarecidas.

Aos colegas de mestrado, especialmente aqueles que pudemos estudar juntos em diversos momentos: Adson Rubem, Anderson Araújo, Carlos Alberto Santana Filho, Ricardo Cotias, Paulo Lessa, Vladimir Alexandre, em especial ao grande amigo, colega e companheiro de desafios, Marzo Nunes.

Ao Serviço de Hematologia do HUPES, em nome da Professora Lais Ribeiro Sampaio, pelo seu apoio durante todo processo da pesquisa.

Aos colegas do Ambulatório de Joelho do HUPES: Dr. Menezes, Dr. Dalton Crisostomo e Dr. Marzo Nunes.

Ao Laboratório de Análises Especializadas em Hematologia e Biologia Molecular da Faculdade de Farmácia da UFBA, em especial a Prof. Dra. Marilda de Souza Gonçalves pela sua dedicação e apoio no auxílio a pesquisa.

Ao amigo, Samuel (Samuca), pela colaboração e pela dedicação aos pacientes portadores de Anemia Falciforme.

A todos os Residentes que acompanharam este trabalho.

Aos meus pais, Vivi e Edna, por sua luta incansável pela educação dos filhos, e pelo amor que me deram ao longo de toda a minha vida.

Aos meus irmãos, Bela, Henrique, Horacio e Guga pelo companheirismo e pela amizade incondicional.

À minha família, Nanda e Lucas, minha esposa e meu filho, pelo amor, pela compreensão do meu afastamento nesta etapa da minha vida e pela dedicação e apoio em todas as fases desse trabalho.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AF	Anemia Falciforme
HbA	Hemoglobina normal
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S (sickle cell disease)
ON	Osteonecrose
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
Knee Society	Sociedade do Joelho
MO	Medula Óssea

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	13
1.1 ANEMIA FALCIFORME	13
1.2 FISIOPATOLOGIA	18
1.2.1 FENÔMENO DE AFOIÇAMENTO	18
1.2.2 A VASO OCLUSÃO	19
1.2.3 HIPERATIVIDADE MEDULAR E OSTEOGÊNICA	21
1.2.4 INFECÇÕES OSTEOARTICULARES	22
1.2.5 INFARTO OSSEO	22
1.2.6 OSTONECROSE EPIFISARIA	24
1.2.6.1 OSTONECROSE DO QUADRIL	25
1.2.6.2 OSTONECROSE DO OMBRO	28
1.2.6.3 OSTONECROSE EM OUTROS LOCAIS	29
1.2.6.4 OSTONECROSE DO JOELHO	29
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	37
<b>3 OBJETIVOS</b>	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
<b>4 METODOLOGIA</b>	39
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO	39
4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	39
4.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL	41
4.4 EXAMES DE IMAGEM (RADIOGRAFIA E RNM)	41
<b>5 RESULTADOS</b>	42
<b>6 DISCUSSÃO</b>	53
6.1 ANÁLISE COMPARATIVA DOS PACIENTES ESTUDADOS	53
6.2. TRATAMENTO PROPOSTO	56
<b>7 PERSPECTIVAS</b>	65
<b>8 CONCLUSÃO</b>	66

<b>ANEXOS</b>	71
<b>REFERÊNCIAS</b>	75

# **CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA OSTÉO- ARTICULAR DO JOELHO EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Anemia Falciforme**

A Falcemia constitui a patologia genética hereditária monogênica mais comum do Brasil. É o termo genérico para o grupo das hemoglobinopatias caracterizada pela presença da hemoglobina S (HbS). O fator causal desta patologia é a mutação gênica que substitui o Ácido Glutâmico pela Valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina (Stuart, 2004; Nuzzo, 2004; Silva, 2006; Ministério da Saúde, 2007).

Desde 1910, quando o médico James B. Herrick pela primeira vez identificou um caso de anemia falciforme em um jovem negro de origem caribenha, a doença recebeu o status de patologia racial. Após este primeiro diagnóstico, os relatos médicos, tanto na literatura norte-americana quanto na brasileira, evidenciaram as estreitas relações entre raça e doença (Tapper, 1999). Outros pesquisadores também contribuíram com descobertas importantes: Linus Pauling (1949) demonstrou mobilidade anormal na eletroforese de hemoglobina em um indivíduo acometido; Vernon Ingram (1957) descobriu a modificação de um

aminoácido na molécula de hemoglobina; Max Perutz (1960) decifrou a estrutura da hemoglobina elucidando a base e função da molécula (Stuart, 2004).

A modificação genética da molécula de hemoglobina parece ter ocorrido como resistência à endemia africana de *plasmodium falciparum*, causador da malária, protegendo os indivíduos heterozigotos (HbA - HbS). Os indivíduos normais têm como característica a presença de hemoglobina normal (HbA - HbA); os indivíduos homozigóticos (HbS - HbS) geralmente apresentam maior morbidade, em relação à falcemia. Esta modificação permitiu a diminuição nos índices de morte pela malária na África. Entretanto, a imigração forçada pelo tráfico de escravos, assim como os movimentos populacionais, espalhou esta mutação pelo mundo. Particularmente no Brasil, pelo fato de ter recebido grande população de escravos e apresentar alto grau de miscigenação racial, existem grande número de portadores da anemia falciforme, principalmente os afro-descendentes (Stuart, 2004; Ministério da Saúde, 2007).

No Brasil, em torno de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença de forma homozigótica, com tendência de aumento devido à miscigenação. Estudos têm comprovado a presença de hemoglobina S em caucasóides (Loureiro, 2005), tornando a anemia falciforme um problema de saúde pública, em virtude de suas características epidemiológicas. É necessário acompanhamento pré-natal que permita detecção precoce desta afecção em recém-nascidos, permitindo orientação familiar e seu tratamento.

Entre os afro-descendentes do novo mundo, o genótipo heterozigoto atinge cerca de 10% nos EUA, 6% no Sul e Sudeste do Brasil, e aproximadamente

15,7% no Estado da Bahia (Adorno, 2005; Loureiro, 2005). Dados atuais demonstram que na Bahia a cada 650 crianças que nascem uma nasce com doença falciforme e a cada 17 crianças que nascem uma nasce com traço falciforme (Ministério da Saúde, 2007).

A substituição do nucleotídeo (GAG → GTG) no gene da globina da hemoglobina origina uma hemoglobina anormal S (HbS). Quando isto ocorre, resulta numa interação hidrofóbica com outras moléculas de hemoglobina, desencadeando sua agregação em grandes polímeros, quando há baixa oxigenação.

A polimerização da hemoglobina S desoxigenada é o evento primário na patogênese molecular da doença falciforme, resultando em distorção na forma da hemácia e diminuição acentuada de sua capacidade de deformação. Essa alteração faz parte do mecanismo fisiopatológico da anemia falciforme (Stuart, 2004).

Uma diversidade de fatores pode resultar em manifestações clínicas severas em pacientes falcêmicos. Os mais importantes são: baixos níveis de hemoglobina fetal (HbF), coexistência de outras hemoglobinopatias hereditárias (Talassemias) e diferentes haplótipos para a HbS. Os haplótipos expressam níveis diferentes de HbF, que normalmente corresponde a menos de 1% da hemoglobina total após um ano de vida; esta não participa do processo de polimerização que ocorre com a hemoglobina S, proporcionando menor gravidade desta patologia.

A freqüência do gene S na África está distribuída entre três regiões geográficas principais, sendo possível estabelecer correlação entre as freqüências

dos haplótipos de acordo com a região de origem (Fleury, 2007). Quanto às formas genéticas temos: anemia falciforme (HbS - HbS), que possui indivíduos homocigóticos; traço falciforme (HbA - HbS) com produção de ambas as hemoglobinas (A e S) - seus eritrócitos falcilizam sob condições específicas; eritrofalcemia associada a beta-talassemia; eritrofalcemia associada à hemoglobina C, produzindo dois genes de cadeia beta alterado (S e C) gerando doença crônica devastadora e associando uma forma grave de anemia à doença vaso-oclusiva sistêmica, com progressiva degeneração de vasos sanguíneos (Stuart, 2004; Ministério da Saúde, 2007).

As alterações nas hemácias levam a obstrução da microcirculação, devido à perda da capacidade de deformação da hemácia durante o trânsito capilar, resultando em crise vaso-oclusiva, com quadro algico importante, desencadeado por hipóxia, infecção, febre, acidose, desidratação, ansiedade, depressão e exaustão física. Na maioria dos casos é difícil identificar o evento precipitante (Stuart, 2004; Almeida, 2005; Loureiro, 2005).

Dentre as manifestações clínicas encontradas nos falcêmicos, temos: crises algicas associadas a vaso-oclusão, infecções, síndrome torácica aguda que possui um quadro clínico de dor, dispnéia, hipoxemia, febre e prostração. O aparelho cardiovascular sofre devido ao quadro anêmico e às alterações da hemoglobina S. Manifestações neurológicas também são observadas, mais comumente a isquemia cerebral. Pode ocorrer comprometimento renal, hepático, esplênico, ocular e cutâneo geralmente causado pela obstrução do fluxo sanguíneo na microcirculação (Stuart, 2004; Jesus, 2007). O aparelho locomotor

também é acometido, com crises álgicas articulares, osteomielite e osteonecrose, limitando a qualidade de vida destes indivíduos (Assouline-Dayana, 2002; Almeida, 2005; Loureiro, 2005).

O diagnóstico de anemia falciforme deve ser considerado, principalmente em pacientes de cor negra que se apresentem com anemia hemolítica. Inicialmente, pode-se lançar mão de um exame inespecífico como o hemograma, que normalmente revela anemia na maioria das vezes normocrômica e normocítica (podendo ser hipocrômica e eventualmente macrocítica), além de sinais indiretos de hemólise caracterizados por hiperbilirrubinemia indireta e reticulocitose. Leucocitose com neutrofilia moderada não necessariamente relacionada a infecção e trombocitose completam o quadro hematológico, notadamente durante as crises vaso-oclusivas. Plaquetopenia pode ocorrer em quadros de seqüestro esplênico. O esfregaço de sangue periférico também é bastante útil, podendo apresentar anisopoiquilocitose e policromasia. É a eletroforese de hemoglobina que estabelece o diagnóstico. Pacientes com anemia falciforme (homozigotos) apresentam cerca de 2 a 20% de Hb F e 2 a 4% de Hb A2. O restante é Hb S. A Hb A não é detectada a menos que o paciente tenha sido transfundido nos últimos quatro meses.

## 1.2 FISIOPATOLOGIA:

### 1.2.1- Fenômeno de Afoiçamento

Quando a hemoglobina S é desoxigenada, a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis da cadeia beta resulta numa interação hidrofóbica com outras moléculas de hemoglobina, desencadeando uma agregação em grandes polímeros. A polimerização da hemoglobina S desoxigenada é o evento primário na patogênese molecular da doença falciforme, resultando na distorção da forma da hemácia e diminuição acentuada da sua capacidade de se deformar. Este fenômeno é ao início reversível, desaparecendo ao longo da reoxigenização dos glóbulos vermelhos. Após muitos ciclos de polimerização as lesões membranares conduzem de maneira irreversível a formação de um glóbulo vermelho falciforme. Ele se torna mecanicamente frágil, e é destruído pelo sistema reticulo endotelial causando anemia.

Esses eritrócitos falciformes irreversíveis provavelmente resultam da perda ou do enrijecimento de porções da membrana à medida que o citoesqueleto da membrana eritrocitária é danificado. Afoiçamento repetidos podem também levar a formação de inclusões com características morfológicas de pequenos corpúsculos de Heinz. Essas inclusões se ligam a membrana e são parcialmente responsáveis pela destruição prematura dessas hemácias.

O fenômeno de afoiçamento dos eritrócitos é responsável por todo o quadro fisiopatológico apresentado pelos pacientes com anemia falciforme.

#### 1.2.2- A Vaso-Oclusão:

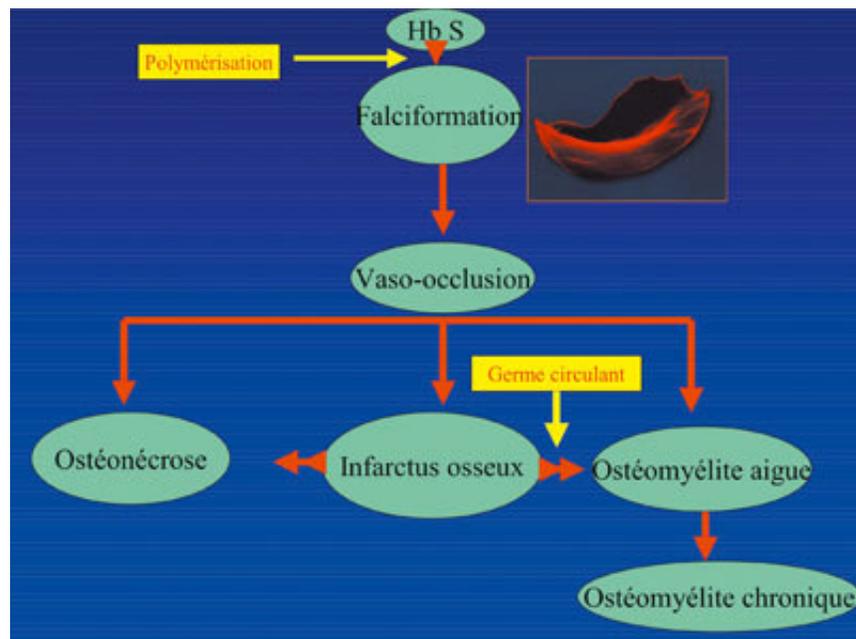
Ela é ligada às modificações das hemácias, fenômeno de afoiçamento, e as interações entre elas, o endotélio e outros constituintes vasculares e plasmáticos.

A Hemoglobina S desoxigenada sofre polimerização que é responsável por deformação do glóbulo vermelho e por diminuição da capacidade de modificar o seu formato. A rapidez e a intensidade de formação dos polímeros dependem dela mesmo e de três fatores independentes: o grau de anoxia celular, a concentração intracelular de hemoglobina e a presença ou não de hemoglobina fetal. Por outro lado, o tempo de trânsito dentro da microcirculação tem um papel importante na polimerização. A vaso-occlusão se concretiza quando o tempo necessário ao glóbulo vermelho para atravessar o capilar é mais longo do que o tempo necessário para desoxigenar a hemoglobina S e as taxas provocam a polimerização. Um aumento da adesão dos drepanócitos ao endotélio aumenta o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos e este é um fator de vaso-occlusão.

Num grande número de pacientes falcêmicos as complicações vaso-oclusivas da doença são muito mais significativas sob o ponto de vista clínico do que a anemia, que em geral é bem tolerada. Os principais tecidos e órgãos comprometidos pelas complicações vaso oclusivas da AF são os pulmões, sistema músculo esquelético, pele, sistema nervoso central, baço, rins e fígado.

No sistema ósteo-articular, as conseqüências da vaso-oclusão podem ser diversas em função da sua localização (Figura 01): infarto epifisário ligado a trombose das artérias terminais, hemartrose relacionada as trombozes intravasculares da sinovia e a necrose epifisária. As lesões infecciosas estão diretamente ligadas a vaso-oclusão: o enxerto bacteriano dentro de um osso hipovascularizado parece ser a causa principal da osteomielite falcêmica, (Catonné et al, 2004).

**Figura-01**



Mécanisme des complications ostéo-articulaires de la drépanocytose

Pode-se finalmente estabelecer uma graduação entre os diferentes estados de lesões secundárias da vaso-oclusão: a crise vaso-oclusiva passageira, uma manifestação clínica sem tradução radiológica. Infarto ósseo, manifestação aguda com sinais clínicos e radiológicos, mais ainda reversíveis como testemunho da

cicatrização de certas lesões óssea diafisárias. Enfim a osteonecrose, correspondente a morte celular de diferentes compostos ósseos, cuja evolução espontânea é irreversível.

### 1.2.3- Hiperatividade Medular e Osteogênica:

A seqüestração aumentada dos eritrócitos no baço causada pela diminuição da sua plasticidade e a isquemia decorrente da vaso-oclusão se acompanham de uma hiperatividade medular eritroblástica, traduzindo uma perturbação de hematopoese e um aumento da atividade osteogênica ligada ao mecanismo de reparação do esqueleto.

A hiperplasia medular eritroblástica traduz um importante aumento da atividade medular visando compensar a destruição das hemácias por hemólise. O estudo por RNM da reparação da gordura ao seio da medula óssea na cintura pélvica mostra uma nítida diminuição do conteúdo de gordura da medula óssea nos falcêmicos, (Catonné et al,2004).

Por outro lado, o fenômeno de reconstrução óssea traduz uma osteogênese intensificada: isto explica certos aspectos radiológicos de osteoesclerose encontrados no osso falcêmico de ossificação endosteal ou periosteal.

### 1.2.4- As Infecções Osteo-Articulares:

A freqüência das infecções ósseas nos falcêmicos se explica em parte pela presença de certas afecções, em particular o hiperesplenismo desses pacientes

associados a neutropenia. A hipovascularização óssea nos episódios vaso-oclusivos torna o tecido particularmente receptivo a infecção. Os germes são veiculados pela via sanguínea e mais freqüentemente são de origem digestiva (colecistite ou gastroenterite) o que explica a presença de salmonela entre os germes responsáveis.

As más condições sanitárias parecem predispor as complicações infecciosas agudas que são mais freqüentes na África e nos países de imigração africana: EUA, Região do Caribe. Ebong (1986) encontrou 78 casos, entre 207 pacientes falcêmicos hospitalizados na Nigéria durante o período de cinco anos, ou seja, 37%, enquanto na Martinica eles representam 6% das causas de hospitalização nos falcêmicos.

A lesão dos infartos inicialmente asséptica constituem-se, então, em uma zona privilegiada para implantação e desenvolvimento de germes: salmonelas, mas também estafilococos áureos e outras bactérias: enterobacter, klebsiella, escherichia coli, estreptococos e pneumococos.

#### 1.2.5- O Infarto Ósseo:

O infarto dos ossos longos e a osteomelite têm no início um mecanismo comum ligado à falta de vascularização diafisária. Esta é assegurada pela artéria nutridora e pelas artérias periosteais. A medula óssea, em razão de sua atividade hematopoética, possui uma importante tendência de utilizar o oxigênio e de sofrer

a isquemia ligada ao afoiçamento do glóbulo vermelho. A oclusão das arteríolas diafisárias provoca um infarto diafisário cujo mecanismo é duplo: a falta de irrigação arteriolar e a insuficiência de drenagem venosa ligada ao edema.

Descrito por Graham em 1924, o infarto dos ossos longos foi em seguida estudado por Bohrer (1971), Keeley (1982) e Mukisi Mukasa (2000) nos pacientes africanos. Keeley (1982) realizou medidas de pressão intra-óssea associadas às flebografias em segmentos ósseos, que mostraram a existência um aumento da pressão intramedular durante a crise falcêmica. O infarto agudo estaria 50 vezes mais freqüente que a osteomelite nos EUA. A freqüência relativa do infarto e da osteomielite varia muito em função do lugar de origem das condições sanitárias.

Os infartos ósseos em pacientes falcêmicos podem ocorrer em qualquer localização, mas apresenta uma maior prevalência nas regiões das cabeças do fêmur e do úmero. No fêmur a incidência varia de 10 a mais de 30% e em muitos pacientes o comprometimento é bilateral. A condição cursa com episódios algícos importantes e evolui quase que inevitavelmente para um quadro de osteoartrite. Nas lesões localizadas em articulações submetidas a carga, como a articulação do quadril, em geral a artroplastia constitui a única forma de tratamento.

O infarto dos ossos longos é freqüente nas crianças de menos de 10 anos, porém ele pode acontecer em qualquer idade. Os ossos mais freqüentemente atingidos são: o fêmur, a tíbia, o úmero e a fibula. Os sítios mais freqüentes de

infarto são o fêmur distal e a tíbia proximal. A zona metafisária adjacente da cartilagem de conjugação é relativamente poupada na falcemia.

A “síndrome mão-pé” é uma forma particular de infarto ósseo que acontece com uma frequência particular nos Africanos com hemoglobina SS, antes dos dois anos. Esta associada à febre, dor e edema das duas mãos e às vezes dos dois pés. Radiologicamente, as imagens inicialmente encontradas são de diferentes tipos: imagens liticas reação perióstal podendo criar uma bainha perióstea, esclerose resultante de ossificação medular e às vezes nodulações múltiplas. Na evolução dos achados radiológicos podemos encontrar seqüestro ósseo de um segmento da diáfise. O fenômeno parece poder acontecer mesmo na ausência de infecção.

#### 1.2.6- A Osteonecrose Epifisária:

Ela se caracteriza pelo mesmo mecanismo do infarto ósseo. A vaso-oclusão, provocando uma trombose distal dos vasos que regam a epífise, representa a causa principal da osteonecrose. Outros mecanismos também estão ligados, em particular a trombose dos vasos sinoviais, que podem causar uma sinovite ou uma hemartrose, dando origem a uma hiperpressão intra-articular, favorecendo a osteonecrose.

Os sítios de necroses são variáveis: em primeiro lugar a cabeça femoral, em segundo a cabeça umeral, mais raramente os côndilos femorais. A freqüência da localização da necrose da cabeça do fêmur pode ser explicada por uma redução do calibre desses vasos e por um déficit de circulação colateral (Catonné et al,2004).

Hernigou e colaboradores (1989) mostraram que a prevalência da necrose da cabeça femoral era de 40% em falcêmicos homozigotos, e que em 78% dos indivíduos a necrose começava durante a infância. Estes estudos mostraram que o acometimento ósseo era mais freqüente do que habitualmente descrito nas publicações anteriores onde havia uma freqüência de 10 a 20%. Com esta freqüência de 40% aplicada ao conjunto dos pacientes que apresentam a síndrome falcêmica maior, cujo numero pode ser estimado pode-se aproximadamente calcular o numero de necroses: assim, no Zaire, com uma incidência de 1,6% de SS, mais de 150.000 habitantes apresentariam uma necrose da cabeça femoral.

Para Hernigou e colaboradores (1989), os fatores determinantes da sobrevida de uma necrose são:

- O tipo da hemoglobinopatia: SS (32%), SC (20%) ou S beta talassêmica (66%);
- A existência de uma isquemia diagnosticada por angiografia retiniana;

- A presença de uma osteonecrose nos membros homozigotos da mesma família. Parecendo então existir uma predisposição genética a necrose, ou uma associação com o perfil sócio-econômico.

#### 1.2.6.1 - A Osteonecrose do Quadril:

A necrose da cabeça femoral é uma complicação freqüente da deprimocitose SS ou SC na idade adulta.

Varias vezes as necroses deprimocitárias são vistas pela primeira vez já no estado evoluído: trata-se mais frequentemente de necroses maciças evoluindo rapidamente através de um achatamento do segmento superior-externo da cabeça e o desaparecimento da interlinha articular.

O estagio I de Ficat (radiografia normal, diagnosticado por cintilografia ou por ressonância) é muitas vezes encontrado sobre o quadril contra-lateral de um paciente tratado por necrose de quadril. Se fosse feita uma RNM sistemática ela apresentaria lesões estruturais sem deformação da cabeça, em quase as metades dos casos(Hernigou et al,1989).

O estagio II é marcado pela presença de anomalias radiológicas (condensação ou nodulação) sem perda da esfericidade da cabeça.

O estagio III é caracterizado pela perda da esfericidade da cabeça femoral.

A evolução nos quadris que apresentam afundamento superior-externo é rapidamente desfavorável e trata-se do estagio IV com o aparecimento de

pinçamento articular. Uma intervenção cirúrgica é então muitas vezes necessária tratando-se frequentemente de prótese total de quadril.

A evolução natural das necroses depreanocitárias do adulto resultou em poucos trabalhos.

Hernigou estudou a evolução natural de 45 necroses no estagio I ou II de Ficat: no conjunto dos casos (100%) evoluiu em 5 anos para o estagio III: 15 no primeiro ano, 30 depois de 2 anos, 39 antes dos 3 anos.

A perfuração pode ser associada à punção ou reinjeção de medula, proposta por Hernigou. Esta é extraída pela crista ilíaca por punção-aspiração, e então reinjetada através da cabeça femoral pela via pertrocantérica. Esta técnica associa então as vantagens da perfuração aquelas do enxerto medular: ela se propõe a melhorar a reabilitação da osteonecrose por transplantação dos precursores da osteogênese contida na medula óssea vermelha (Hernigou et al, 1997).

Dentro da necrose depreanocitária de quadril no estagio I e II a técnica deu bons resultados aos autores (Catonné et al, 2004).

A osteotomia intertrocanteriana poderia estar indicada no estagio II na intenção de retirar a zona de necrose da zona de apoio do acetábulo: ela é de fato pouco utilizada no adulto depreanocitário e seus resultados são insignificantes.

Em caso de afundamento importante da cabeça, estagio IV, uma prótese total do quadril é indicada, se a perda funcional justificar.

As próteses totais do quadril possuem muitas vezes resultados imediatos espetaculares nos pacientes que apresentam um escore funcional muito baixo com dificuldades maiores: entretanto as taxas de complicações são elevadas nos casos das necroses drepranocitárias. Os resultados publicados fazem crer uma taxa elevada de recorrência por complicações sépticas ou mecânicas (fratura pré ou pós-operatória, soltura femoral ou do acetábulo). Certos autores insistem sobre o fato que a taxa de soltura seria mais importante para o acetábulo cimentado que para aqueles não cimentados.

Entretanto, os diferentes autores notam uma melhora muito importante na média dos escores funcionais no pós-operatório, o escore pré-operatório é freqüentemente muito baixo ao início. Eles recomendam, entretanto, esta intervenção nos casos onde a dificuldade funcional é maior.

Nos casos onde as causas do aparecimento de complicações estão ligadas ao local ou ao estado do tecido ósseo: a freqüência de infecções ao curso da doença drepranocitária (ulceras de perna, infecções ósseas ou outras) explica a possibilidade de uma invasão bacteriana secundária.

A esclerose medular, o afinamento importante das corticais, a presença de osso necrosado ao nível do acetábulo ou mesmo do fêmur, pode explicar a freqüência de descolamento e de fraturas. É necessário, por outro lado, lembrar que essas próteses estão presentes em uma população bem jovem (idade média entre 27 e 37 anos) onde se sabe que a taxa de recorrência de complicações é mais elevada.

#### 1.2.6.2- A Osteonecrose do Ombro:

Ela aparece mais frequentemente durante a infância. Hernigou estima sua prevalência em 46% no sujeito homozigoto. As anomalias radiológicas mais frequentemente encontradas são a não esfericidade da cabeça, a caput magna, ou a simples condensação anormal sobre uma cabeça de forma normal. O comprometimento da glenoide é muito mais raro. As lesões morfológicas da cabeça são ligadas como no caso do quadril a uma alteração da cartilagem de crescimento da extremidade superior do úmero (Catonné et al,2004).

Estas osteonecroses são frequentemente bem toleradas: as dores são inconstantes e podem não aparecer exceto que se sobrevenha uma artrose.

O tratamento cirúrgico é raramente indicado nas necroses da cabeça umeral. Não existe publicação de resultados de próteses totais nestas etiologias. Nossa atitude atual é de se praticar nas formas avançadas uma prótese na extremidade superior do úmero, o risco de descolamento nos parece maior ao nível da glenoide que, entretanto, apresentariam raramente lesões necroticas(Catonné et al,2004).

#### 1.2.6.3- A Osteonecrose em Outros Locais:

O acometimento do tornozelo é mais raro e atinge mais frequentemente a epifase tibial inferior, às vezes, responsável por uma epifisiodese parcial.

No talus ou no calcâneo é encontra ainda mais raramente.

O acometimento da coluna é freqüente, e trata-se mais frequentemente de um sinal radiológico do que de uma complicação real. As lesões necroticas são

encontradas às vezes no platô superior e inferior da vértebra dando um aspecto característico da vértebra em H ou em degrau de escada. Eles são, sobretudo, encontrados na coluna dorsal e lombar (Catonné et al,2004).

#### 1.2.6.4 - A Osteonecrose do Joelho:

O acometimento do joelho, frequentemente bilateral, predomina ao nível dos côndilos femorais. Sua freqüência seria avaliada em 10 a 15%. Um acometimento da cartilagem de crescimento no esqueleto imaturo pode provocar um desvio axial que pode necessitar de uma osteotomia de reorientação (Catonné et al,2004).

Por definição, osteonecrose significa segmento de osso “morto” na área de carga do côndilo femoral, associada com fratura subcondral e colapso (Aglietti et al,1983). O aspecto macroscópico varia desde alteração na cor da cartilagem, com pequena área de colapso subcondral, até o desprendimento parcial da cartilagem e a formação de defeito preenchido por tecido necrótico e fibrocartilagem (Lotke & Ecker, 1988). Microscopicamente, nos estágios mais avançados, a cartilagem apresenta alteração na disposição dos condrócitos; no osso subcondral, observa-se lise celular, destruição das células adiposas, dos vasos sanguíneos e do estroma. Os núcleos dos osteócitos sofrem picnose e na periferia da lesão existe intensa reação reparativa (Insall et al,1968).

O infarto do osso e particularmente em nosso estudo no joelho é caracterizado por: infartos subcondrais nos quais um seguimento triangular ou cuneiforme de tecido, que tem a placa óssea subcondral como base e o centro da epífise como ápice sofre necrose. A cartilagem sobrejacente permanece viável por

que sua nutrição é por conta do líquido sinovial. O osso morto, reconhecido por suas lacunas vazias, é circundado por adipócitos necróticos, que freqüentemente se rompem liberando seus ácidos graxos. Estes se ligam ao cálcio e formam sabões de cálcio insolúveis que podem persistir pelo resto da vida. Na resposta de resolução, os osteoclástos reabsorvem as trabéculas necróticas; contudo, as trabéculas remanescentes atuam como arcabouço para o depósito do osso vivo em um processo conhecido como substituição arrastada. Nos infartos subcondrais o ritmo dessa substituição é lento demais para ser eficaz; logo há um colapso subsequente do osso esponjoso necrótico e distorção da cartilagem articular (Robbins et al, 2001).

O quadro clínico é muito semelhante ao das ON não falcêmicas. O principal sintoma é a dor, que pode variar de intensidade, desde moderada até grave, chegando alguns pacientes a referir o momento exato do início da mesma. Nas fases iniciais, ocorre piora da mesma durante a noite e, depois de seis a oito semanas, diminui gradativamente (Lotke & Ecker, 1988). No exame físico, constata-se hipotrofia do músculo quadríceps e dor à palpação do côndilo femoral, podendo ser observados derrame articular e, em alguns casos, espessamento sinovial (Rozing et al, 1980). Nas fases iniciais, o arco de movimento pode estar normal ou levemente diminuído. O processo pode progredir para a dor constante, diminuição do movimento, crepitação, deformidade e aumento de volume na fase final, caracterizando a artrose (Muheim & Bohne ,1970).

O diagnóstico precoce pode ser evidenciado pela cintilografia óssea, mostrando área de hipercaptação do radiofármaco (Al-Rowaih et al, 1990; Bauer, 1978; Rudberg et al, 1993) ou por RNM (Catonné et al, 2004); após o período de três a oito semanas, podem aparecer as primeiras alterações radiológicas (Ahlbäck et al, 1968). Na etapa inicial, achatamento do côndilo femoral pode ser a única alteração visível. Mais tardiamente, há o aparecimento de área de radio transparência, rodeada de reação esclerótica, que finalmente adquire o aspecto radiológico de osteoartrose. Alguns autores descrevem a presença de reação periosteal na região metafisária medial do fêmur (Williams et al,1973). Quando disponível, a RNM é excelente método diagnóstico. As alterações são demonstradas mais precocemente do que na radiografia simples e o tamanho da lesão pode ser melhor avaliado, assim como a qualidade da cartilagem articular (Weissman & Hussain,1991). Em relação à indicação de ressonância magnética em casos de osteonecrose há ainda certa controvérsia entre os autores, pois alguns afirmam que pode haver resultados falsos - negativos em lesões recentes, mesmo com cintilografia positiva (Lotke et al, 2000; Marti et al ,2000; Pollack et al, 1987; Lecouvet et al, 1988).

A classificação mais utilizada é a de Koshino (Koshino et al.,1982)(Tabela 01) na qual a Osteonecrose é classificada em cinco tipos, de acordo com as características radiográficas e cintilográficas encontradas que também podem ser identificadas por Ressonância Nuclear Magnética (Catonné et al,2004). São eles:

Tipo 1: radiografias normais e cintilografia positiva.

Tipo 2: radiografias demonstram aplanamento do planalto tibial e do côndilo femoral e cintilografia positiva.

Tipo 3: radiografias mostram áreas de radioluscência, halo esclerótica no foco de ON e áreas de esclerose distal a este; cintilografia positiva.

Tipo 4: radiografias mostram áreas de radioluscência, presença de seqüestro, halo esclerótico no foco de ON e áreas de esclerose distal a este; cintilografia positiva.

Tipo 5: radiografias mostram redução do espaço articular marcadamente, presença de osteófitos e áreas de esclerose subcondral; cintilografia positiva.

A importância do diagnóstico correto e da classificação está na possibilidade de prever a evolução da doença.

O estudo da fisiopatologia demonstra que, após as fases iniciais (II e III) da doença, há penetração de vasos na cartilagem articular de revestimento, com formação de microfraturas, por onde penetra o líquido sinovial que infiltra o tecido ósseo. Há na radiografia o aparecimento de uma zona mista de osso rarefeito e esclerótico. A cartilagem articular fraturada comunica definitivamente o osso subcondral e o osso esponjoso com a articulação; há necrose óssea e cartilaginosa e a formação do defeito. Na fase de reparação o tecido necrótico é absorvido, podendo aparecer fragmentos necróticos de osso ou cartilagem no defeito ósseo (Amatuzzi, 2004).

Nas fases iniciais de reparação há neovascularização, aposição de tecido ósseo neoformado e remodelação da fibrocartilagem articular. Nesta fase pode ser formada uma zona osteocondral avascularizada, que será absorvida ou não, resultando na reparação da lesão ou no desprendimento do fragmento avascular na articulação, formando um corpo livre. Esse processo é autolimitado, completando-se em cerca de 18 meses. Assim, o resultado final poderá ser a reintegração do fragmento avascular ou a permanência do defeito articular, passo inicial de um processo degenerativo (osteoartrite) que levará à destruição articular, particularmente quando a lesão ocorre na zona de apoio (Amatuzzi, 2004).

Quando já aparecem os sinais da doença nas radiografias, há duas maneiras simples de avaliar a magnitude da necrose. A primeira é a medida da área da lesão, que pode ser obtida pela multiplicação do maior eixo na radiografia de frente e na de perfil do joelho. A segunda é a razão entre a largura da lesão e a do côndilo femoral na incidência antero-posterior. Esta última tem a vantagem teórica de correlacionar o tamanho da lesão ao tamanho do joelho e não está sujeita a erros advindos da ampliação da imagem radiográfica. Segundo Muheim e Bohne (1970) as lesões com área inferior a 3,5 cm quadrados têm bom prognóstico, ao passo que as maiores de 5 cm quadrados têm mal prognóstico. As lesões maiores de 50% estão relacionadas a mau prognóstico.

Deve ser feito diagnóstico diferencial com outras entidades, tais como: bursite da pata de ganso, osteocondrite dissecante, infecção, fratura,

osteoartrose, tumor, articulação neuropática e lesão meniscal (Ahlbäck et al, 1968; Bauer, 1978; Bradley & Dandy, 1989).

#### 1.4 Propostas terapêuticas

##### 1.4.1 Tratamento conservador

Ainda não existe um consenso sobre o tratamento da osteonecrose do joelho nos pacientes portadores de AF. Em linhas gerais o tratamento conservador da ON do joelho é indicado na fase pré-colapso (Koshino I e II). Inclui orientações sobre descarga de peso no membro afetado, uso de muletas, tratamento farmacológico, fisioterapia e eletro-estimulação. Tem como objetivo a melhora do quadro doloroso, a melhora na função articular e a prevenção do colapso.

Numa metanálise, foram observadas diversas publicações que relatam melhora dos sintomas dos pacientes com tratamento conservador. Vale ressaltar, entretanto, que a maioria dos casos de ON progride em cinco anos (Hernigou, 2003, 2006), e o tempo médio de seguimento dos pacientes, nestas publicações, é inferior a este intervalo de tempo (Lai, 2005; Wang, 2005; Tang, 2006; Neumayr, 2006).

O tratamento farmacológico tem recebido bastante atenção recentemente. Dentre os medicamentos utilizados temos: anticoagulantes, vasodilatadores, bifosfonatos e estatinas. Devem ser indicados quando o paciente possui risco fisiológico de desenvolver a ON, com o objetivo de inibir o mecanismo de desenvolvimento da doença, como por exemplo: embolia gordurosa, hipertrofia

adiposa, trombose venosa, distúrbio de coagulação, aumento da pressão intra-óssea e reabsorção óssea (Mont, 2006).

#### 1.4.2 Tratamento cirúrgico

O recurso de um tratamento cirúrgico é raramente necessário, mas este seria indicado em caso de artrose secundária avançada (Catonné et al, 2004). Muheim e Bohne recomendam tratamento conservador nos estágios 1 e 2, quando a lesão pode estabilizar-se e o paciente tornar-se assintomático, ressaltando a necessidade de osteotomia nos joelhos em que haja desvio angular (Muheim & Bohne, 1970). A curetagem e desbridamento das lesões e também as meniscectomias estão contra-indicadas porque estes procedimentos favorecem o aparecimento da osteoartrite (Koshino, 1982; Lotke, 1982). As artroplastias totais ou parciais estão recomendadas em fases tardias, principalmente nos casos em que o diâmetro na lesão radiológica é maior que 50% do tamanho do côndilo. Koshino e Lotke et al afirmam ainda que o prognóstico da enfermidade depende do tamanho da lesão inicial e que tanto o desbridamento artroscópico como a meniscectomia são contra-indicados, pois podem até mesmo desencadear as ON (Koshino, 1982; Lotke et al, 1982).

A indicação de iniciar o tratamento pelo conservador, quando a cartilagem de revestimento estiver íntegra, encontra respaldo em diversos trabalhos, que referem também que o mau resultado, que reflete o desapontamento de médicos e pacientes, pode estar relacionado à falta de capacidade do médico em assumir o controle sintomático da dor ou da rebeldia dos pacientes em restringir o apoio nos

seis meses iniciais da doença (Amatuzzi et al, 2003; Houpt et al, 1983; Lotke et al, 1977; Pollack & Dalinda, 1987). A osteotomia é indicada quando há desvio de eixo do membro inferior e a artroplastia, quando se desenvolvem lesões degenerativas numa área maior que 50% (Lotke et al, 2000).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando-se que a falcemia atinge crianças e jovens, as complicações músculo-esqueléticas a curto e em médio prazo geram um alto custo social por exigirem acompanhamento médico permanente e por impedirem que os pacientes tenham uma vida produtiva normal. No Brasil a AF atinge cerca de 6% da população de afro-descendente da região sudoeste e 15% da mesma amostra populacional do estado da Bahia.

A dimensão do problema no estado da Bahia pode ser comprovada pela presença de mais de 1.000 pacientes, provenientes apenas da região metropolitana de Salvador inscrita no programa do HEMOBA-Universidade Federal da Bahia. Como uma grande parte destes pacientes só tem acesso ao tratamento ortopédico quando a dor e o grau de incapacidade física são extremos, a artroplastia constitui a única forma de opção terapêutica. Se forem consideradas as limitações da artroplastia para o paciente jovem, o alto custo do procedimento (cerca de R\$ 20.000,00 para o SUS e R\$ 40.000,00 para o sistema privado), a necessidade de uma cirurgia de revisão após poucos anos e as freqüentes complicações cirúrgicas, fica evidente a necessidade de se instituir

outras formas de abordagem terapêutica para as complicações ortopédicas neste grupo de pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Geral**

Caracterização da patologia osteo-articular do joelho em pacientes portadores de Anemia Falciforme.

#### **Específicos**

- Caracterizar a incidência de patologia osteoarticular no joelho em pacientes portadores de doença falciforme;
- Caracterizar clinicamente o tipo de lesão que acomete o joelho e a presença de bilateralidade da lesão;
- Caracterizar os tipos de lesão por imagens (Radiografia e RNM);
- Presença de lesões associadas (Espessamento sinovial, sinovite, edema, e fibroses em torno dos ligamentos cruzado anterior e posterior);
- Correlacionar o numero de lesões no joelho e o escore funcional do paciente;
- Correlacionar numero de lesões no joelho (ao RX e a RNM) e Escore Funcional;
- Correlacionar numero de acidentes vaso-oclusivo clinicamente sintomáticos e o aparecimento de osteonecrose no joelho;
- Avaliar o genótipo;
- Avaliar os níveis de Hemoglobina Fetal nos pacientes;

## 4. METODOLOGIA

### 4.1- Seleção dos pacientes:

Foram examinados a partir da demanda do ambulatório de Hematologia HUPES/UFBA, no período de 01 de março a 30 de junho de 2006, 50 pacientes de ambos os sexos, com idade superior a doze anos e portadores de anemia falciforme. Sendo que, 05 destes apresentavam dor no joelho, sendo este dado o principal critério de inclusão neste estudo.

Os critérios da exclusão nesse estudo serão:

Exame físico negativo;

Injeção de corticosteróide intra-articular há menos de seis meses;

Historia de trauma;

Fratura ou deformidade envolvendo o joelho;

Câncer em atividade;

Artrites inflamatórias;

Infecção no joelho ou terapia imunossupressiva.

### 4.2- Obtenção de dados:

A partir de questionário preenchido pelo medico, constando de: Identificação do paciente historia clinica incluindo o numero de acidentes vaso oclusivos e o aparecimento de dor no joelho, local de acometimento, se membro

dominante ou não, e o uso de hidroxiureia concomitante (Questionário em anexo N°03).

Os pacientes foram avaliados quanto a:

Categoria da lesão, se unilateral ou bilateral;

Presença de dor nos joelhos;

Amplitude de movimento;

Estabilidade;

Contratura em flexão;

Limitação da extensão;

Alinhamento;

Marcha e auxílio a marcha.

#### 4.3- Avaliação Funcional:

A escala funcional seguirá as recomendações da “Score da Knee Society”:

1) *Escore funcional do joelho* (Sistema de Graduação Clínica da Knee Society)(Anexo- n°02) - graduado em 50 pontos para dor, 25 pontos para amplitude de movimento e 25 pontos para estabilidade. Pontos são subtraídos por contratura em flexão, limitação da extensão e desalinhamento.

2) *Escore funcional do paciente* (Sistema de Graduação Clínica da Knee Society) (Anexo- n°02) - atribui 50 pontos para subir escadas e 50 pontos por distancia de marcha, com subtrações por uso de muletas ou bengalas.

#### 4.4- Avaliação Laboratorial:

- Análise qualitativa e quantitativa das hemoglobinas, através de eletroforese do sangue periférico em acetato.
- PCR para detecção de Talassemia alfa 2 ( detecção de 3,7Kb e deleção de 4,2 Kb).
- Níveis de Hemoglobina Fetal

#### 4.5- Avaliação por Exame de Imagem:

Após os exames laboratoriais os pacientes foram encaminhados para avaliação radiológica que foi realizada na incidência antero-posterior do joelho com apoio monopodálico, no perfil com flexão de 20° e com carga e axial das patelas a 30°. Após a realização do estudo radiológico os pacientes foram submetidos a exame de Ressonância Nuclear Magnética.

Após a realização dos exames de imagem foi utilizada a classificação de Koshino (Koshino et al., 1982) (Tabela 01) para definir o estágio da lesão e propor o tratamento mais adequado.

## 5. RESULTADOS:

Paciente n°1, 26 anos, sexo masculino, apresenta lesão no joelho direito (Destreza), com diagnóstico de osteonecrose no côndilo femoral medial por RNM (Figura 03 e 05)(Localização no joelho), o número total de lesões no joelho era igual a um.

As características morfológicas da lesão: na radiografia simples não foram observadas alterações radiológicas (Figura 02).

Ao exame de RNM (Realizado com técnica Fast Spin-Eco, efetuando-se cortes multiplanares com efeito T1, T2 e densidade de prótons, sem e com supressão de gordura) do joelho, observou-se alterações difusas de sinal da medula óssea (Figura 04), sugerindo reconversão da medula óssea amarela em medula vermelha e também foi identificada discreta área de esclerose subcondral no côndilo femoral medial compatível com osteonecrose (Koshino I). A reconversão de MO pode ser observada nos cortes coronais de RNM do joelho com efeito T1 ao nível da epífise distal do fêmur, esta se traduz na RNM por um hiposinal em T1, ligado à ausência de gordura.

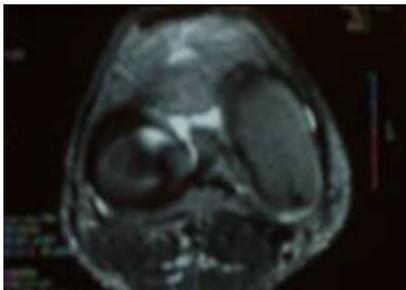
O número de acidentes vaso oclusivos sintomáticos e o aparecimento de dor no joelho foi trinta (30). Não houve tratamento concomitante com Hidroxiureia e o Escore da “Knee Society” quanto a categoria do paciente foi oitenta e três (83) e quanto a função foi de oitenta (80).

A análise quantitativa do perfil de hemoglobinas demonstrou a presença das hemoglobinas: S em 93,7%, A2 em 1,55% e Fetal em 5,38% para os seguintes valores de referência: hemoglobina A1 de 95 a 98%, hemoglobina A2 de 1,5 a

3,5% e hemoglobina Fetal de até 2%. O exame para detecção da Talassemia alfa 2 apresentou resultado negativo semelhante ao valor de referência.



**Figura 02-Radiografias em AP e Perfil do joelho**



**Figura 03-Corte axial de RNM do joelho**



**Figura 04-Cortes Coronais do joelho demonstrando áreas de Hipo-sinal em T1**



**Figura 05-Cortes Coronal e Sagital de RNM do joelho**

Paciente nº2, 54 anos, sexo feminino, com acometimento do joelho esquerdo e com diagnóstico de osteonecrose no côndilo femoral lateral por ressonância magnética (Figura 07), sendo também identificada na radiografia

seqüelas de ON nos cõndilos medial e lateral, patela e planaltos tibiais medial e lateral.

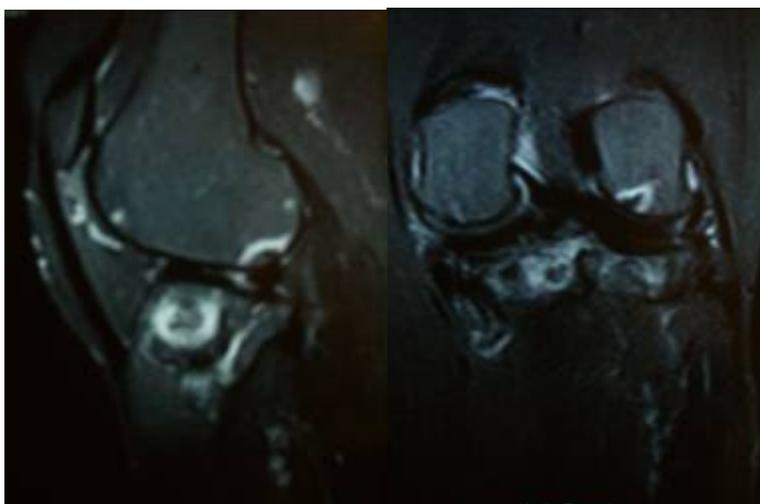
Na radiografia simples observaram-se áreas osteocondensantes entremeadas por focos de rarefação óssea em região metadiafisaria dos joelhos (infarto ósseo?), além de redução do compartimento medial da fenda articular femorotibial esquerda, com depressão do planalto tibial medial e presença de osteofitos nos cõndilos femorais e planaltos tibiais do joelho (Figura 06). Ao exame de RNM (Técnica “Turbo Spin-Eco” e “Inversion Recovery”, obtendo-se cortes sagitais, coronais e axiais com técnica “STIR”. Foram obtidas ainda imagens coronais e sagitais ponderadas em T1 após a infusão endovenosa de contraste paramagnético DT-DTPA) foi identificado extenso infarto ósseo acometendo a tíbia, além de extensas alterações degenerativas em compartimento medial do joelho, notando-se área de esclerose subcondral no cõndilo femoral lateral com aspecto sugestivo de osteonecrose (Koshino I). O infarto ósseo na RNM se caracteriza por ser intramedular, apresentar contornos irregulares com formatos serpiginosos produzindo um sinal heterogêneo.

O numero de acidentes vaso oclusivos e o aparecimento de dor foi quarenta e cinco (45), não houve tratamento com hidroxiureia e o Escore por categoria do paciente foi trinta e quatro (34) e por função foi cinqüenta (50).

A análise quantitativa do perfil de hemoglobinas demonstrou a presença das hemoglobinas: S em 91,43%, A2 em 3,36% e Fetal em 5,21%. O exame para detecção da Talassemia alfa 2 apresentou resultado negativo.



**Figura 06-Radiografias em AP e Perfil do joelho**



**Figura 07-Cortes coronal e sagital de RNM do joelho**

Paciente N°3, 22 anos, sexo masculino, o joelho acometido foi o esquerdo, sendo identificadas duas lesões por osteonecrose na Radiografia simples e na RNM localizadas nos côndilos femorais medial e lateral do joelho esquerdo.

Na radiografia simples foi observada esclerose óssea ao nível da epífise distal do fêmur com zona de radiolucência cística rodeada de reação esclerótica nos côndilos femorais medial e lateral (Figura 08).

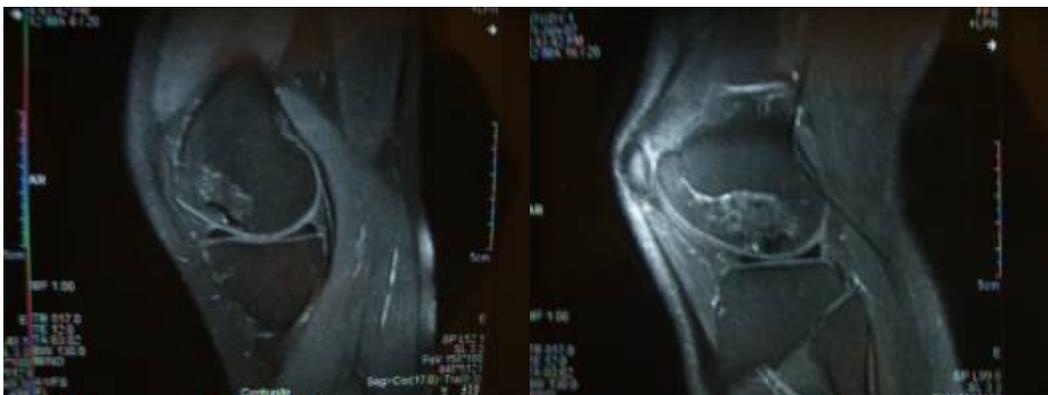
A RNM (Pela técnica: SAG DP/T2 TSE. COR DP TSE com supressão de gordura. AX T1 SE. AX DP TSE com supressão de gordura, evidencia: SAG e COR T1 com FAT pos-contraste) do joelho esquerdo apresentava infartos ósseos na medula óssea da tíbia proximal e do fêmur distal, verificando-se adelgaçamento e focos de sinal elevado na seqüência com TR longo na cartilagem hialina de revestimento dos côndilos femorais, coexistindo com irregularidades do osso subcondral e com áreas de sinal heterogêneo nestes côndilos compatíveis com osteonecrose (Koshino III) (Figura 09 e 10).

O numero de acidentes vaso oclusivos e o aparecimento de dor no joelho foi vinte (20) e não houve tratamento com hidroxiureia. O Escore do joelho por categoria do paciente foi oitenta e cinco (85) e por função foi cem (100).

A análise quantitativa do perfil de hemoglobinas demonstrou a presença das hemoglobinas: S em 91,49%, A2 em 3,75% e Fetal em 4,76%. O exame para detecção da Talassemia alfa 2 apresentou resultado negativo.



**Figura 08-Radiografias em AP e Perfil do joelho**



**Figura 09-Cortes sagitais de RNM do joelho demonstrando áreas de ON nos cndilos medial e lateral do joelho**



**Figura 10-Cortes Sagital e Coronal de RNM do joelho**

Paciente nº4, 49 anos, sexo feminino, o joelho acometido foi o esquerdo, não foram identificadas lesões por osteonecrose no joelho esquerdo e sim infartos ósseos distribuídos nos côndilos femorais, planaltos tibiais e na patela.

Na radiografia simples verificou-se osteopenia dos elementos focalizados, áreas osteocondensantes entremeadas por focos de rarefação óssea em região metadiafisária do fêmur, da tíbia e da patela (Infartos ósseos); foi visualizado ainda osteofitos marginais aos côndilos femorais, planaltos tibiais e ângulos patelares, além de redução dos espaços articulares (Koshino V) (Figura 11 e 12).

Na RNM (Técnica “Turbo Spin-Eco” e “Inversion Recovery”, obtendo-se cortes sagitais e coronais ponderados em DP, cortes sagitais, coronais e axiais com técnica “STIR”) existem zonas de heterogeneidade difusa da medular óssea da região metadiafisária do fêmur e da tíbia, caracterizando áreas de hipersinal em “STIR” com área central de menor sinal, representando alterações relacionadas a infartos ósseos (Figura 13).

O número de acidentes vaso oclusivos e o aparecimento de dor no joelho foi vinte (20). Não houve tratamento com hidroxiureia e o Escore por categoria foi trinta e seis (36) e por função foi noventa e cinco (95).

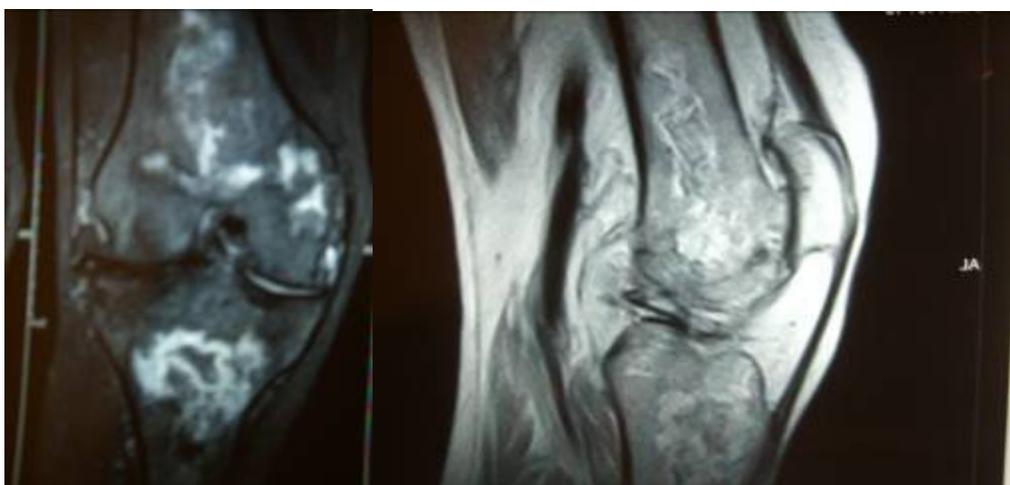
A análise quantitativa do perfil de hemoglobinas demonstrou a presença das hemoglobinas: S em 90,94%, A2 em 2,22% e Fetal em 6,84%. O exame para detecção da Talassemia alfa 2 apresentou resultado Heterozigoto ou seja esse paciente tem um traço para Talassemia alfa 2.



**Figura 11-Radiografia em AP e Perfil do joelho**



**Figura 12-Radiografia Axial da patela a 30°**



**Figura 13-Cortes Coronal e Sagital de RNM do joelho**

Paciente nº5, 15 anos, sexo feminino, o membro acometido foi o direito e foram encontradas lesões degenerativas secundárias a ON (Koshino V) e áreas de infartos ósseos distribuídas na cabeça da fíbula, patela, côndilos medial e lateral, platô tibial medial e lateral diagnosticadas através de radiografia simples e RNM.

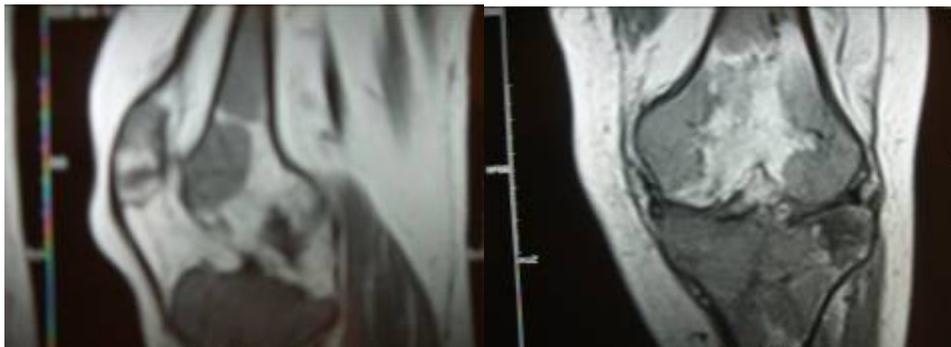
Ao exame radiográfico identificaram-se áreas de esclerose óssea na epífise distal do fêmur e proximal da tíbia, na cabeça da fíbula, nos planaltos tibiais e na patela (Figura 14).

A RNM (Técnica “Turbo Spin-Eco” e “Inversion Recovery”, obtendo-se cortes sagitais, coronais e axiais com técnica “STIR”. Foram obtidas ainda imagens coronais e sagitais ponderadas em T1 após a infusão endovenosa de contraste paramagnético DT-DTPA) verifica-se discreta depressão dos platôs tibiais além de alteração do contorno dos mesmos bem como dos côndilos femorais (Koshino V), notando-se áreas de hiperintensidade de sinal ponderadas em DP e STIR diafisária e metafiso - epifisárias intercondilar femoral, assim como no platô tibial lateral e no terço inferior da patela, limitando áreas com apresentação geográfica, sem realce significativo pelo agente paramagnético, representando alterações relacionadas a infartos ósseos (Figura15). O numero de acidentes vaso oclusivos e o aparecimento de dor no joelho foi trinta (30). Não houve tratamento com hidroxiureia e o Escore por categoria foi quarenta (40) e por função foi zero (0).

A análise quantitativa do perfil de hemoglobinas demonstrou a presença das hemoglobinas: S em 92,86%, A2 em 3,49% e Fetal em 3,65%. O exame para detecção da Talassemia alfa 2 apresentou resultado negativo.



**Figura 14-Radiografias em AP e Perfil do joelho**



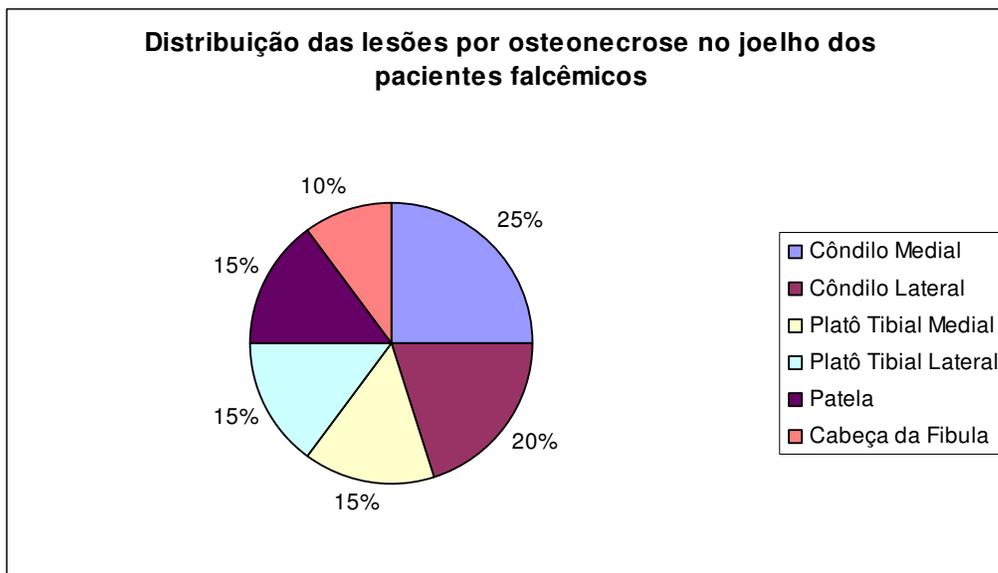
**Figura 15-Cortes Sagital e Coronal de RNM do joelho**

### Análise comparativa dos pacientes estudados

Neste estudo a idade dos pacientes variou de 15 a 54 anos com uma média de 33 anos; com relação ao sexo 40% dos indivíduos eram do sexo masculino e 60% eram do sexo feminino. Todos os pacientes tinham o membro inferior direito como membro dominante e 40% dos pacientes apresentavam lesão no membro direito e 60% no membro esquerdo, não houve queixa de dor em ambos os joelhos em um mesmo paciente (Tabela 02).

As localizações das lesões no joelho estavam distribuídas em: 25% côndilo medial, 20% côndilo lateral, 15% platô tibial medial, 15% patela e 10% na cabeça da fíbula (Gráfico 01).

**Gráfico 01**

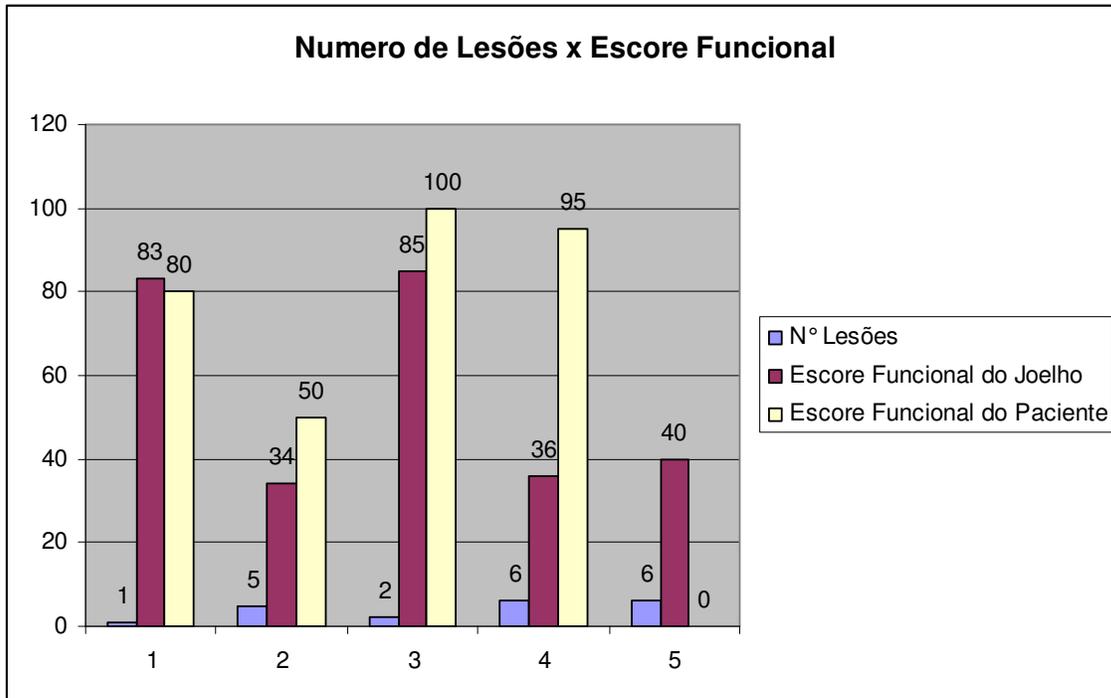


O numero de lesões encontradas nos joelhos estudados variou de 1 a 6 com uma media de 4, sendo que 4, dos 20 tipos de lesões encontrados, eram até o estagio III de Koshino e 16 eram do estagio V (Tabela 02).

O numero de acidentes vaso-oclusivo e o aparecimento de dor no joelho variou de 20 a 45 com uma media de 30 acidentes para o surgimento de dores no joelho (Tabela 02).

O escore funcional dos joelhos variou de 34 a 83 pontos com uma media de 55,6 e escore funcional dos pacientes foi de zero a 100 com media de 65 pontos (Tabela 01). Nos pacientes numero 2, 4 e 5 que apresentavam um numero de lesões maior do que cinco o escore funcional do joelho foi menor do que nos pacientes 1 e 3 que apresentavam um numero menor de lesões. Entretanto o escore funcional dos pacientes não aumentou inversamente proporcional ao numero de lesões (Gráfico 02).

Gráfico 02



## 6.2. - Tratamento Proposto –

O paciente n° 01 apresenta uma lesão por osteonecrose no côndilo medial do fêmur direito classificada como tipo I de Koshino. Para esse paciente o tratamento proposto foi basicamente diminuir a atividade física e a carga sobre o joelho afetado. Ele foi orientado a eliminar as atividades físicas em posição ortostática, deambular com muletas e fazer carga parcial limitando sua atividade ao máximo.

Como perspectiva para o tratamento da ON do joelho do paciente n°01 pode citar o tratamento com células progenitoras que deve ser indicado em pacientes estágio I e II de Koshino.

Estudos clínicos prospectivos recentes do tratamento da osteonecrose femoral pelo implante autólogo de células mononucleares da medula óssea (CMMO) e descompressão percutânea mostraram resultados eficazes e seguros (Gangji, 2004; Hernigou, 2002). A extensão desta terapia para a osteonecrose de joelho seria uma proposta interessante.

Atualmente, com o melhor conhecimento da biologia e dos processos de reparo, a operação de implantação de células progenitoras tem despertado grande interesse entre os pesquisadores, em primeiro lugar por constituir procedimento pouco invasivo, e, em segundo lugar, pela possibilidade destas células se diferenciarem em um sítio com baixa capacidade de cicatrização.

O nível de atividade e o número de células mesenquimais da medula óssea, além da capacidade osteoblástica encontram-se diminuídos em pacientes com ON, sugerindo que esta é uma doença do osso e/ou das células mesenquimais. (Hernigou, 1999).

O tratamento com células progenitoras é utilizado com o objetivo de reorganizar a arquitetura óssea, pois os tratamentos cirúrgicos, de maneira geral, modificam a biomecânica articular e o sucesso obtido com esta modalidade de tratamento tem curta duração.

A medula óssea aspirada da crista ilíaca contém células progenitoras mesenquimais, com potencial osteogênico e condrogênico, além de células progenitoras endoteliais, capazes de contribuir com neo-angiogênese e angiogênese com maturação plena de vasos, providenciando o reparo vascular. Estes atributos foram explorados por vários grupos que desenvolveram estudos experimentais e clínicos empregando o implante autólogo de células mononucleares da medula óssea (CMMO) na cicatrização, recuperação da citoarquitetura óssea e regeneração do fluxo sanguíneo local de tecidos lesionados e isquêmicos. (Hernigou, 2003; Gangji, 2004; Srivasta, 2006).

O paciente n°02 apesar de apresentar uma lesão por osteonecrose tipo I de Koshino já tem sinais de doença degenerativa do joelho (Gonartrose), portanto é classificado como um tipo V de Koshino assim como os pacientes n°04 e n°05; o estágio V nesse caso não é propriamente um estágio da patologia, mas sim um estágio de seqüela no qual surgem os sinais típicos da osteoartrose, a diminuição do espaço articular, esclerose subcondral e osteofitos (Amatuzzi,2004). A artrose do joelho pode ser classificada, por razões didáticas, segundo o compartimento anatômico acometido: 1. Artrose do compartimento medial; 2. Artrose do compartimento lateral; 3. Artrose femoropatelar; 4. Artrose bicompartimental e 5. Artrose tricompartmental. A indicação terapêutica baseia-se no quadro clínico, no

grau de deformidade e no grau de comprometimento articular. No quadro clínico a dor é o sintoma mais importante, definindo o tratamento (Camanho, 1996). Para este grupo, apesar dos pacientes apresentarem artrose tricompartmental nos joelhos estudados, fato que justificaria o tratamento cirúrgico (Artroplastia Total do Joelho) se os mesmos tivessem idade acima de sessenta (60) anos, foi proposto o tratamento conservador, com medidas para redução do peso, exercícios de alongamentos, antiinflamatórios e crioterapia para propiciar alívio dos sintomas.

O paciente nº03 apresentou duas lesões distribuídas nos côndilos medial e lateral do fêmur são classificadas como tipo III de Koshino. Foi instituída uma conduta expectante para esse paciente com restrição das atividades físicas e da carga sobre o joelho afetado. A intenção é observar a evolução da ON para se tomar uma conduta definitiva.

Nenhuma das hipóteses correntes para a gênese da osteonecrose ficou confiantemente estabelecida. Sabemos que nos casos de ON por AF uma hipótese possível é a da obliteração intraluminal dos vasos sanguíneos que podem promover a diminuição intra-óssea do fluxo sanguíneo levando a uma isquemia óssea. E quando ocorre esse tipo de alteração óssea, ela pode evoluir de duas formas: sendo reversível, quando apresenta anatomia vascular e proporção medular (vermelha/ amarela) favorável no local da lesão. E irreversível, quando a anatomia vascular é vulnerável, a medula é rica em gordura e o local de ocorrência é na epífise ou metáfises dos ossos longos produzindo isquemia crítica e necrose óssea. A necrose, citando como exemplo o quadril, pode evoluir para bons resultados quando o tamanho da lesão é

pequeno, sendo menor que 1/3 da área de carga desta articulação e os piores resultados se dariam quando a lesão fosse mais extensa e acometesse mais que 1/3 da área de carga do quadril (Lafforgue, 2006).

Na nossa avaliação o paciente n° 1 apresentou ao exame de RNM uma alteração de sinal difusa da medula óssea, sugerindo reconversão da medula óssea amarela em medula vermelha, e também foi identificada uma área de esclerose subcondral no côndilo medial do fêmur compatível com osteonecrose do côndilo medial. Devido a ocorrência de doença falciforme e ao aparecimento de anemia podem surgir focos de hematopoese nas regiões descritas acima. A medula óssea é hiperplásica devido à expansão compensatória dos normoblastos, e a expansão da medula óssea pode resultar em reabsorção óssea (osteonecrose) com neoformação óssea secundária. Pela alta atividade metabólica da medula óssea, as regiões adjacentes podem sofrer uma diminuição da disponibilidade de oxigênio, gerando condições favoráveis a falcemização das hemácias, formação de microtrombos e as conseqüências lesivas para a árvore vascular. A correlação entre a reativação da medula hematopoética e necrose de ossos adjacentes deve ser estudada mais detalhadamente na AF.

## 6 - DISCUSSÃO:

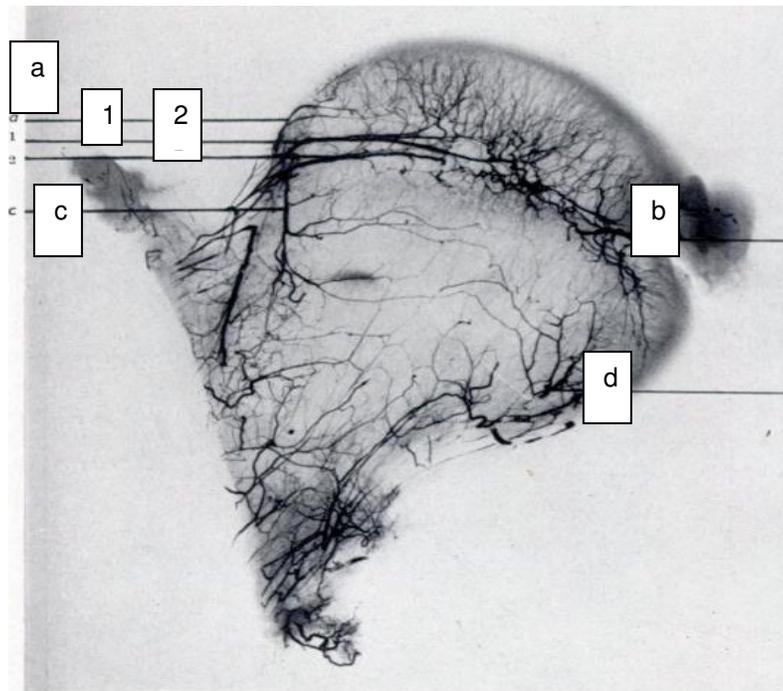
Na análise laboratorial todos os cinco pacientes estudados (100%), portadores de AF, eram homozigotos para o HbS (Tabela 02) e se compararmos com a literatura veremos que o percentual encontrado de indivíduos homozigóticos dentre os portadores de AF é de apenas 1,14% (Adorno et al, 2005) sendo o percentual encontrado bem diferente deste. Talvez por esse motivo esses pacientes apresentem alterações articulares mais graves. Foi também encontrado 1 paciente heterozigoto para talassêmia alfa 2 (Tabela 04), o que é condizente com a freqüência de pacientes heterozigotos para talassêmia alfa 2 entre os indivíduos afro-descendentes, que é de 20 a 25% (Adorno, 2005).

O percentual da hemoglobina fetal variou de 3,65% a 6,84%, com uma média de 5,16%. Comparado com a literatura, este percentual pode variar de 2 a 20% para os pacientes portadores de anemia falciforme homozigotos para Hbs (Gonçalves & Peressoni, 2004). Os pacientes descritos se localizam-se na faixa inferior da taxa de hemoglobina fetal, o que é também condizente com a gravidade do quadro clínico.

Os locais mais freqüentes para a distribuição da ON são em primeiro lugar a cabeça do fêmur, seguido do úmero proximal, côndilos femorais do joelho e pequenos ossos da mão e do pé (Jean-Baptist & De Ceulaer, 2000; Lonergan et al, 2001).

Talvez a distribuição da osteonecrose seja maior no quadril e no ombro devido à anatomia vascular destes locais, pois ambos são quase inteiramente

cobertos por cartilagem articular e, portanto, desprovidos de suprimento sanguíneo, o que resulta em maior incidência de necrose para ambos em comparação com o joelho.

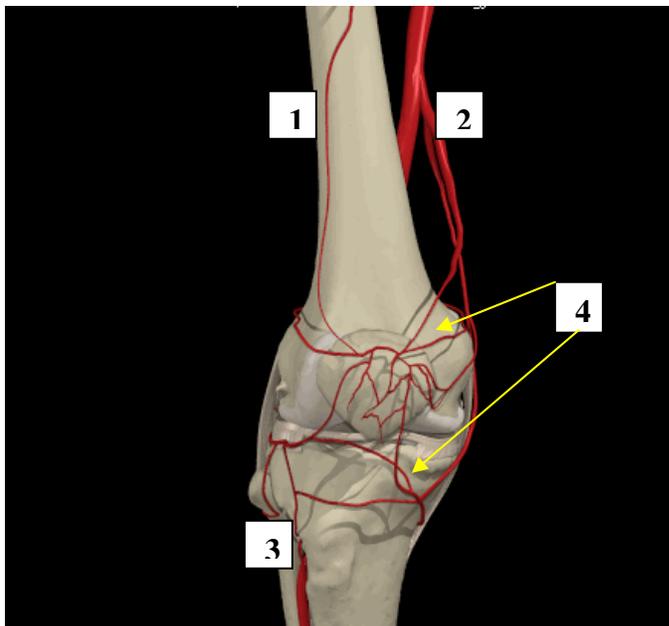


**Figura 16** – a, a1 e a2) Artéria epifisária lateral; b) Artéria epifisária medial; c) Artéria metafisária superior; d) artéria metafisária inferior.  
(Trueta, J.; Harrison, M.H.M. **The normal vascular anatomy of the femoral head in Adult Man.** *Jornal of bone and joint surgery:* VOL. 35 B, N. 3. August 1953. 445p., il.)

O estudo comparativo entre as fraturas do colo anatômico intracapsulares do úmero com as fraturas intracapsulares do colo do fêmur resultou em uma alta incidência de necrose para ambos, devido a anatomia vascular desfavorável dessas regiões (Schatzker & Tile, 2002).

A irrigação sanguínea para a cabeça femoral é provida pela artéria epifisária lateral, ramo da artéria circunflexa medial, que penetra na porção pósterio-superior da cabeça femoral, indo até o córtex (Figura 16). Esta artéria se dirige medial e anteriormente, chegando ao quadrante ântero-superior da placa de crescimento, suprindo 80% do fluxo para a epífise femoral, usualmente em número de duas a seis arteríolas. (Trueta, 1953).

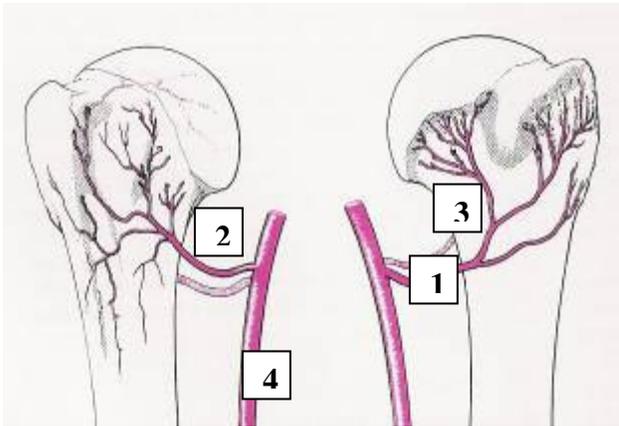
Em torno do joelho as artérias geniculares superiores e inferiores se anastomosam entre si e ainda com o ramo descendente da artéria circunflexa lateral do fêmur, a descendente do joelho da femoral e a artéria recorrente tibial anterior para formar uma rica circulação colateral em torno da articulação do joelho, a rede periarticular do joelho (Figura 17). E fazendo parte da rede arterial periarticular temos ainda a artéria genicular media que atravessa o ligamento oblíquo do joelho e irriga a articulação (Dangelo & Fattini,2000)



**Figura 17**

- 1)Ramo descendente da artéria circunflexa lateral do fêmur
  - 2)Descendente do Joelho
  - 3)Artéria recorrente tibial anterior
  - 4)Artérias geniculares
- ( Stoller et al ,*Interactive Knee Radiology*)

A principal fonte de suprimento sanguíneo da cabeça do úmero é a artéria circunflexa umeral anterior. A artéria aciforme, que se origina na circunflexa anterior, irriga a cabeça umeral através de uma pequena área no seu aspecto inferior (Figura 18). Outro suprimento sanguíneo entra no manguito rotador ou nos ramos da artéria circunflexa umeral posterior; porem nenhum deles pode, normalmente, manter a viabilidade da cabeça umeral (Schatzker & Tile, 2002).



**Figura 18**

- 1) Artéria circunflexa umeral anterior
  - 2) Artéria circunflexa umeral posterior
  - 3) Artéria aciforme
  - 4) Artéria axilar
- (Schatzker & Tile, 2002).

Embora a área de carga do quadril sofra uma pressão maior ( $P = F/A$ ) que a do joelho, e a ocorrência da ON seja maior no quadril que no joelho, não podemos afirmar que o peso influencia no surgimento da osteonecrose, pois o ombro, que é o segundo local de acometimento da osteonecrose no esqueleto é desprovido totalmente de carga.

A fisiopatologia da osteonecrose na doença falciforme parece ser diferente da osteonecrose por outras etiologias. Quando usamos a ressonância nuclear

magnética para quantificar as lesões osteonecróticas do joelho nos pacientes portadores de Anemia Falciforme, vemos que as lesões são bem maiores do que as lesões por osteonecrose causadas por outras etiologias, similarmente ao estudo realizado em quadris (Malizos et al, 2001). Enquanto que na osteonecrose por outras etiologias, a localização e o tamanho da lesão são diretamente proporcionais ao mecanismo de estresse da cabeça femoral; o maior tamanho e a ampla distribuição da lesão na osteonecrose por Anemia Falciforme, apontam para o fato de uma maior variedade de fatores independentes que promovem a oclusão vascular, na osteonecrose de pacientes com Anemia Falciforme (Almeida e Roberts, 2005).

Outro fato observado durante o nosso estudo através da RNM, especificamente com o paciente nº02, foi à ocorrência da ON em mais de um estágio no mesmo joelho. Um estudo histológico de 606 casos ON da cabeça femoral removidos durante a cirurgia mostrou apenas 2 casos com lesões em diferentes estágios (Yamamoto et al,1999). Entretanto, 3 casos cada um com evidência de duas lesões por ON em diferentes estágios foi encontrado por Kim et al. (2003).

## **7 PERSPECTIVAS**

Nos esperamos que num futuro próximo estaremos realizando ensaios para a utilização da terapia celular nas lesões por ON grau I e II de Koshino nos joelhos; similarmente aos estudos realizados por outros autores para o tratamento da ON do quadril secundária a AF.

## **8- CONCLUSÃO:**

Com base nesse estudo concluímos que a distribuição das lesões por osteonecrose no joelho dos falcêmicos estavam assim divididas: 25% côndilo medial, 20% côndilo lateral, 15% platô tibial medial, 15% patela e 10% na cabeça da fíbula.

Fica evidente a necessidade de se instituir uma nova abordagem terapêutica para os pacientes em estudo considerando-se as limitações da artroplastia para pacientes jovens, o alto custo do procedimento, a necessidade de uma cirurgia de revisão em poucos anos e as freqüentes complicações cirúrgicas.

Tabela 1. Classificação de Koshino (1982).

	<b>Dor</b>	<b>Radiologia</b>	<b>Ressonância magnética ou Cintilografia</b>
Estagio I	+	Normal (-)	+
Estagio II	+	Aplanamento do planalto tibial e do côndilo femoral	+
Estagio III	+	Áreas de radiolucência, halo esclerótico no foco de ON e áreas de esclerose distal a este	+
Estagio IV	+	Áreas de radiolucência, presença de seqüestro, halo esclerótico no foco de ON e áreas de esclerose distal a este	+
Estagio V	+	Redução do espaço articular marcadamente, presença de osteofitos e áreas de esclerose subcondral	+

Tabela 2. Historico dos pacientes estudados.

Paciente	Diagnostico	idade	Sexo	Des- treza	Numero de lesões	Numero de acidentes vaso- occlusivos e dor	Estádio ON do joelho- Koshino	Tratamen to com hidroxi ureia
1	SS	26	M	D	1	30	I	N
2	SS	54	F	E	5	45	V	N
3	SS	22	M	E	2	25	III	N
4	SS	49	F	E	6	20	V	N
5	SS	15	F	D	6	30	V	N

Tabela 3. Pontuação obtida no questionário Knee Society.

Paciente	Escore funcional do joelho	Escore funcional do paciente
1	83	80
2	34	50
3	85	100
4	36	95
5	40	00

Tabela 4. Proporção de Hemoglobina Fetal e coexistência de Talassemia Alfa 2 entre os indivíduos afro descendentes portadores de ON do Joelho.

Paciente	Proporção de hemoglobina fetal	Talassemia Alfa 2
1	5,38%	N
2	5,21%	N
3	4,76%	N
4	6,84%	Heterozigoto
5	3,65%	N
MÉDIA	5,16%	20%

## ANEXO 01. Escore da Knee Society

### Categoria do Paciente

- A. Unilateral ou bilateral (joelho oposto substituído com sucesso)  
 B. Unilateral, outro joelho sintomático  
 C. Artrose múltipla ou enfermidade clínica

Dor	Pontos
Nenhuma	50
Leve ou ocasional	45
Somente escadas	40
Marcha e escadas	30
Moderada	
Ocasional	20
Contínua	10
Grave	0

### Amplitude de Movimento

(5º = 1 Ponto) 25

### Estabilidade (movimento máximo em qualquer posição)

<u>Antero- Posterior</u>	
< 5 mm	10
5-10 mm	5
10 mm	0
<u>Mediolateral</u>	
< 5º	15
6º - 9º	10
10º - 14º	5
15º	0
Subtotal	

### Subtrações (menos)

<u>Contratura em flexão</u>	
5º - 10º	2
10º - 15º	5
16º - 20º	10
>20	15
<u>Limitação da Extensão</u>	
< 10º	5
10º - 20º	10

> 20º	15
Alinhamento	
5º - 10º	0
0º - 4º	3 pontos cada grau
11º - 15º	3 pontos cada grau
Outro	20
Subtrações Totais	_____
Escore de Joelho	_____

(Se o total for um número negativo, o escore é 0)

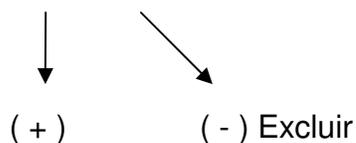
### **Função**

Marcha	
Ilimitada	50
> 10 quarteirões	40
5 - 10 quarteirões	30
< 5 quarteirões	20
Limitado à casa	10
Incapaz	0
Escadas	
Normal subida e descida	50
Normal subida; descida com corrimão	40
Subida e descida com corrimão	30
Subida com corrimão; descida incapaz	15
Incapaz	0
Subtotal	_____
<b>Subtrações (menos)</b>	
Bengala	5
Duas Bengalas	10
Muletas ou andador	20
Subtrações totais	_____
Escore funcional	_____

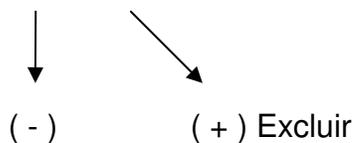
De Install JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN: Clin Orthop 248:13, 1989.

## ANEXO 02. Grade Metodológica

Pacientes portadores de osteonecrose de joelho secundária a anemia falciforme e que tenham história de dor no joelho.



Injeção de corticosteróide infra articular há menos de seis meses, história de trauma, fratura ou deformidade envolvendo o joelho . Câncer em atividade, artrites inflamatórias, infecção no joelho ou terapia imunossupressiva.



Avaliação clínica, radiológica e através de ressonância nuclear magnética.



Relação das variáveis clínicas, radiológicas e de ressonância nuclear magnética com a osteonecrose do joelho secundária a anemia falciforme.

- Idade
- Sexo
- Destreza
- Localização no joelho
- Número de lesões joelho
- Características morfológicas da lesão (ao RX e a RNM)
- Número de acidentes vaso-oclusivos clinicamente sintomáticos e o aparecimento de dor no joelho.
- Tipo de mutação (HbS, HbC, HbD e HbSC)
- Proporção de hemoglobina F
- Tratamento concomitante com hidroxiureia
- Escore Funcional do Joelho (Knee Society)

**ANEXO 03. QUESTIONARIO:**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

RG(pront.) \_\_\_\_\_

Sexo: (M) (F) Data Nascimento: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL**

- DESTREZA: MEMBRO DOMINANTE SIM( ) NÃO( )
- TRATAMENTO CONCOMITANTE COM HIDROXIUREIA SIM( ) NÃO( )
- NUMERO DE ACIDENTES VASO OCLUSIVOS CLINICAMENTE SINTOMATICOS E APARECIMENTO DA OSTEONECROSE \_\_\_\_\_
- TIPOS DE MUTAÇÃO HbSS( ) HbSC( ) HbSD( ) HbSSC( )

**AVALIAÇÃO RADIOLOGICA(P/ PACIENTES COM DOR NO JOELHO)**

- LOCALIZAÇÃO NO JOELHO : CONDILO D( ) CONDILO E ( ) PATELA ( ) CABEÇA DA FIBULA( )
- PLANALTO TIBIAL: MEDIAL( ) LATERAL( )
- NUMERO DE LESÕES \_\_\_\_\_
- CARACTERISTICASMORFOLOGICASDA LESÃO \_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO POR R.N. M. (P/ PACIENTES COM DOR NO JOELHO)**

- LOCALIZAÇÃO NO JOELHO: CONDILO D( ) CONDILO E ( ) PATELA ( ) CABEÇA DA FIBULA( )
- PLANALTO TIBIAL: MEDIAL( ) LATERAL( )
- NUMERO DE LESÕES \_\_\_\_\_
- CARACTERISTICASMORFOLOGICASDA LESÃO \_\_\_\_\_

**ESCORE DE JOELHO DA KNEE SOCIETY**

1-CATEGORIA DO PACIENTE = (A) Unilateral ou bilateral ( joelho oposto substituído com sucesso)

(B)Unilateral, outro joelho sintomático

(C)Artrose múltipla, ou enfermidade clínica

2-DOR=(Nenhuma) (Leve ou ocasional) ( Somente escadas) (Marcha e escada) (Moderada Ocasional) (Moderada Continua)(Grave)

3\*-AMPLITUDE DO MOVIMENTO= JD \_\_\_ x \_\_\_ JE \_\_\_ x \_\_\_ TOTAL ADM JD= \_\_\_ JE= \_\_\_

4\*-ESTABILIDADE

ANTERO-POSTERIOR(movimento máximo em qualquer posição) = \_\_\_\_\_ mm

MÉDIO LATERAL(movimento máximo em qualquer posição)= \_\_\_\_\_<sup>0</sup>5-CONTRATURA EM FLEXÃO= \_\_\_\_\_<sup>0</sup>6-LIMITAÇÃO DA EXTENSÃO= \_\_\_\_\_<sup>0</sup>7-ALINHAMENTO= \_\_\_\_\_<sup>0</sup> (varo) ( valgo)

8-MARCHA= (Ilimitada) ( \_\_ quarterões) (Limitado à casa ) (Incapaz)

9-ESCALADA= ( Normal subida e decida) ( Normal subida; decida com corrimão)

(Subida e decida com corrimão) ( Subida com corrimão decida incapaz) ( incapaz)

10-AUXILIO À MARCHA= (Bengala) (Duas bengalas) (Muletas ou andador)

**REFERÊNCIAS:**

Acurio, M.T.; Friedman, R.J. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74: 367-71.

Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Reis MG, Gonçalves MS. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005; 21: 292-8.

Aglietti, P., Insall, J.N. & Buzzi, R.: Idiopathic osteonecrosis of the knee, *J Bone Joint Surg [Br]* 65: 588-597, 1983.

Ahlback, S., Bauer, C.h. & Bohne, W.H.: Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum* 11: 705-733, 1983.

Almeida, A., e Roberts I et al. Bone involvement in sickle cell disease. *British Journal of Haematology.* 2005; (129): 483-490.

Al-Mousawi, F.; et al. Total hip replacement in sickle cell disease. *Int Orthop.* 2002;26: 157-61.

“Anemia Falciforme e doenças falciformes”, In: *Manual de Doenças Mais Importantes, por Razões Étnicas, na População Afro-descendente*, (Secretaria de Políticas Públicas, org.), pp.13-35, Brasília: Ministério da Saúde.

ARCO (Association Research Circulation Osseous). Committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992;4:41-6.

Al-Rowaih, A., Wingstrand, H. & Linstrand, A.: Osteonecrosis of the knee. *Acta Orthop Scan* 61: 120-127, 1990.

Bandeira FM, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. J Pediatr. (Rio J). 1999;75:167-71.

Bauer,G.C.H.: Osteonecrosis of the knee. Clin Orthop 130: 210-217, 1978.

Bellamy, N.; et al.. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 1988;15:1833-40.

Bradley, J. & Dandy, D.J.: Osteochondritis dissecans and other lesions of the femoral condyles. J Bone Joint Surg [Br] 71: 518-522, 1989.

Bryant, M.J., Kernohan, W.G., Nixon, J.R. e Mollan, R.A. B.: A statistical analysis of hip scores. Jornal Bone Joint Surgery [Br] 72: 705-709, 1993.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007.20 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Carvalho, L. H. JR, Et al. Amplitude de Movimento após Artroplastia Total do Joelho. ACTA ORTOP BRAS. Agosto 2004; 13 (5): 233-4.

Cheng EY, Thongtrangan I, Laorr A, Saleh KJ. Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2004;86:2594-9.

Croci, A. T., Camargo, Pires. O., Bitar, G.; Pereira, S. L. B. S., Freire, Melo O T., Cardoso, O., Inácio, S. C. O uso do aspirado de medula óssea de íliaco em falhas ósseas de fêmur em camundongos - Estudo e experimental. Acta Ortop Bras. Janeiro/Março 2004; 12 (1) :40-47.

Cui MD, Wang GJ, Dalian G: Steroid-induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bonemarrow. J Bone Joint Surg 79A:1054–1063, 1997.

Dayana V. P. Di Nuzzo, Silvana F. Fonseca: Anemia falciforme e infecções. J Pediatr (Rio J). 2004;80(5):347-54:

D'Aubigne, R.M. W e Postel, M.: Functional results of hip arthroplasty with acrylic protheses. Jornal Bone Joint Surgery [Am] 36: 451-475, 1954.

Davis, E.T.; et al. Total hip arthroplasty following failure of free vascularized fibular graft. J Bone Joint Surg Am. 2006;88 Suppl 3:110-5.

Diniz, D.; Guedes, C., 2003, “Anemia Falciforme: Um Problema Nosso – Uma abordagem bioética sobre a nova genética”, In: Cadernos de Saúde Pública, 19(6), pp. 1761-1770.

Edward Y. C., Issada T., Khaled J. S. A. L.. Spontaneous Resolution of Osteonecrosis of the Femoral Head. The Journal of Bone and Joint Surgery - JBJS.ORG.Dezembro 2004;(86-A) :2594-9.

Ficat, P.; Arlet, J. Pre-radiologic stage of femur head osteonecrosis: diagnostic and therapeutic possibilities. Rv Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1973; 59:Suppl 1:26-38.

Fleury, M.K. Haplótipos do cluster da globina beta em pacientes com anemia falciforme no Rio de Janeiro: Aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Bra Anal Clin*, vol. 39(2): 89-93, 2007.

Gadia, J.A., et al.: Avaliação da dor, capacidade funcional e a amplitude articular em pacientes submetidos a artroplastia total do quadril. *Acta Ortopedic Brasil* 7 (4) out/dez 1999 p. 159-166.

Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Egrise D. Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol*. 2003;30:348-51.

Gangji, V.; et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *J. Bone Joint Surg*. 2004; 86A: 1153-1160.

Gangji, Valérie MD & Hauzeur, Jean-Philippe MD, PHD: Treatment of Osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous Bone-Marrow Cells. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. Volume 87-A (1) Supplement 1. p 106-112, March 2005.

Gonçalves.D.A & Peressoni .F.J & Pitanga .B.C.P .; *Disciplina de hematologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro,2004.*

Harris, W.H. Traumatic arthritis of the hip after deslocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *Jornal Bone Joint Surgery* 1969; vol 51. p. 737-755.

Hernigou, P., Bachir, D., Galacteros, F.. The Natural History of Symptomatic Osteonecrosis in Adults with Sickle-Cell Disease. *The Journal of Bone and Joint Surgery - JBJS.ORG.* 2003; (85) : 500-504.

Hernigou, P.; et al. Deformities of the hip in adults who have sickle cell disease and had avascular necrosis in childhood. *J Bone Joint Surg.*1991; 73:81–92.

Hernigou, P. Autologous bone marrow grafting of avascular osteonecrosis before collapse. *Rev Rhum (Engl Ed)* 62:650–651, 1995.

Hernigou, P.; Beaujean, F. Abnormalities in bone marrow of the iliac crest in patients with osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 79A:1047–1053, 1997.

Hernigou P, Bernaudin F, Reinert P, Kuentz M, Vernant JP: Bone marrow transplantation in sickle cell disease: Effect on osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 79A:1726–1730, 1997.

Hernigou, P. Growth factors released from bone marrow are promising tools in orthopedic surgery. *Rev Rhum (Engl Ed)* 65:79–84, 1998.

Hernigou, P.; Beaujean, F.; Lambotte, J.C. Decrease of mesenchymal stem cell pool in the upper femoral extremity of patients with osteonecrosis related to corticosteroid therapy. *J Bone Joint Surg* 81B:349–355, 1999.

Hernigou, P.; Beaujean, F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* 2002; 405: 14-23.

Hernigou, P.; et al. Fate of Very Small Asymptomatic Stage-I Osteonecrotic Lesions of the Hip. *The Journal of Bone and Joint Surgery-Dez* 2004; (86-A): 2589-2593.

Hernigou, P.; et al. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(7):1430-7.

Hernigou, P.; et al. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88:2565-72.

Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stemcell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:349-55.

Hernigou P: Autologous bone marrow grafting of avascular osteonecrosis before collapse. *Rev Rhum (Engl Ed)* 62:650–651, 1995.

Hernigou P: Growth factors released from bone marrow are promising tools in orthopedic surgery. *Rev Rhum (Engl Ed)* 65:79–84, 1998.

Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC: Decrease of mesenchymal stem cell pool in the upper femoral extremity of patients with osteonecrosis related to corticosteroid therapy. *J Bone Joint Surg* 81B:349–355, 1999.

Hernigou, P., Et al. Fate of Very Small Asymptomatic Stage-I Osteonecrotic Lesions of the Hip. *The Journal of Bone and Joint Surgery- JBJS.ORG.* Dezembro 2004; (86-A) : 2589-2593.

Insall, J.N., Joseph, D.M. & Msika, C.: High tibial osteotomy for varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 66: 1040-1048, 1984.

Insall, J.N., Aglietti, P. & Bullough, P.G.: "Osteonecrosis", in *Cirurgia de la Rodilla*, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1986. Vol. 18, p. 568-591.

James V. Luck, Jr. Comparing Two Articles on Osteonecrosis in Sickle Cell Disease. *The Journal of Bone & Joint Surgery - JBJS.ORG*. Dezembro 2006; (88-A): 2562-4.

Jacobs, M.A., Loeb, P.E. & Hungerford, D.S.: Core decompression of the distal femur for avascular necrosis of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 71: 583-587, 1989.

Katz, M.M., Hungerford, D.S. & Krackw, K.A.: Results of total knee arthroplasty after failed proximal tibial osteotomy for osteoarthritis. *J Bone joint Surg [Am]* 69: 225-233. 1987.

Kelman, G.J., Williams, G.W. & Colwell, C.W.: Steroid-related osteonecrosis of the knee. *Clin Orthop* 257: 171-176, 1990.

Kim YM, Rhyu KH, Lee SH, Kim HJ. Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent? *Clin Orthop Relat Res* 2003;406:123–8.

Korbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair—a new therapeutic concept? *N Engl J Med*. 2003;349:570-82.

Koshino, T.: The treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by high tibial osteotomy with and without bone-grafting or drilling of the lesion. *J Bone Joint Surg [Am]* 64: 47-58, 1982.

Lafforgue, P.: Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. The Journal of Bone and Joint Surgery- JBJS.ORG. Janeiro 2006; (73) : 500 – 7.

Lotke, P.A. & Ecker, M.L.: Current concepts review osteonecrosis of the knee. J Bone Joint Surg [Am] 70: 470-473,1988.

Loureiro, M.M., Rozenfeld, S: Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. Rev. Saúde Pública 2005;(6):943-9

Marcos K. F: Haplótipos do cluster da globina beta em pacientes com anemia falciforme no Rio de Janeiro: Aspectos clínicos e laboratoriais. RBAC, vol. 39(2): 89-93, 2007 Rev. Brasileira de Análises Clínicas

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília (DF): Anvisa; 2002. p.9-11.

Mont, M. A., Lynne C. J., David S. ungerford. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later. The Journal of Bone and Joint Surgery - JBJS.ORG. 2006; (88) : 1117-1132.

Muheim G.,Bohne W. H.:Prognosis in spontaneous osteonecrosis of the knee.Investigation by radionuclide scintimetry and radiography.J Bone Joint Surg [Br] 52: 605-612,1970.

Naoum PC, Alvarez F, Domingos CRB, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio Z, et al. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalência e distribuição geográfica. Rev Bras Patol Clin 1987;23(3):68-79.

Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003;19(4):1195-9.

Rozing, P.M., Insall, J. & Bohne. W.H.: Spontaneous osteonecrosis of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 62: 2-7, 1980.

Rudberg, U., Ahlback, S. & Uden. R.: Radiocolloid uptake in spontaneous osteonecrosis of the knee. *Clin Orthop* 287: 25-29, 1993.

Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75:145-6.

Steinberg, D. R., Et al. Determining Lesion Size in Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery - JBJS.ORG*.2006; (88) :27-34.

Truenta, J, Harrison, MHM, The normal vascular anatomy of the femoral head in Adult Man. *Journal of bone and joint surgery: Vol. 35 B, N. 3. August 1953:442-61.*

Trueta, J., Et al. The Normal Vascular Anatomy of the Femoral Head in Adult Man. *The Journal of Bone and Joint Surgery - JBJS. Agosto 1953;(35-B) : 442-461.*

Williams, J.L., Cliff, M.M. & Bonak Darpour, A.: Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Diagn Radiol* 107: 15-19, 1973.

Weissman, B. & Hussain, S.: Magnetic resonance imaging of the knee. *Rheum Dis Cin North Am* 17: 637-668, 1991.

Y. Catonné, M. Mukiqi Mukasa, J.-L. Rouvillain, D. Ribeyre. Manifestations Ostéo-Articulaires de la Drépanocytose. *Maîtrise Orthopédique* n° 135- juin 2004.

Young-Hoo K., Jun-Shik K. Histologic Analysis of Acetabular and Proximal Femoral Bone in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. The Journal of Bone and Joint Surgery - JBJS.ORG. 2004; (86): 2471-4.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)