

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RICARDO PINHEIRO DOS SANTOS BASTOS FILHO

TERAPIA CELULAR NA PSEUDO-ARTROSE

Niterói, Rj - Brasil

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

RICARDO PINHEIRO DOS SANTOS BASTOS FILHO

TERAPIA CELULAR NA PSEUDO-ARTROSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. JOSÉ MAURO GRANJEIRO

Co-orientador: Prof. VINÍCIUS GAMEIRO SCHOTT

Niterói, RJ - Brasil

2010

RICARDO PINHEIRO DOS SANTOS BASTOS FILHO

TERAPIA CELULAR NA PSEUDO-ARTROSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Clovis Orlando da Fonseca
Universidade Federal Fluminense**

**Prof. Gilberto Cardoso Peres
Universidade Federal Fluminense**

**Prof. Antônio Vitos de Abreu
Universidade Federal do Rio de Janeiro**

Niterói, RJ - Brasil

2010

Dedicatória:

Aos meus pais pelo exemplo de pessoas e profissionais que sempre me deram o incentivo e o amor para que eu buscasse o melhor de mim.

Para minha querida esposa que sempre me incentivou com muito amor e compreensão, além de participar junto de mim de todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal Fluminense

Ao Professor Vinícius Schott, Professor da disciplina de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal Fluminense, pela oportunidade oferecida no desenvolvimento desse projeto e pela grande amizade oferecida a mim.

Ao Professor José Mauro Granjeiro, pela orientação e paciência em todos os momentos.

À Dina, pelos esclarecimentos e ajuda prestada nas sucessivas etapas desse projeto

Ao Professor Gilberto Perez Cardoso, pelas suas brilhantes aulas e por me ajudar a ingressar no programa de pós-graduação.

Aos pacientes, que acreditaram na terapia proposta e sempre se puseram prestativos a qualquer solicitação.

EPIGRAFE

**“Que Deus me dê serenidade para aceitar as coisas que não posso mudar,
coragem para mudar as coisas que posso e sabedoria para distinguir
entre elas”.**

ReiholdNiebuhr

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aparelho de separação e concentração de células mesenquimais (Sepax).	2
Figura 2. Diagrama esquemático da cicatrização após uma lesão traumática aguda. O dano às células e matriz dá início a sequência de inflamação, reparação e remodelação. O processo de consolidação pode resultar na restauração do tecido original ou fibrose e falha.	4
Figura 3. Representação do potencial das células mesenquimais de se diferenciarem em células do tecido conjuntivo especializado. (Reproduzido de Albright, J.A., and Brand, R.A. (eds.): <i>The Scientific Basis Of Orthopaedics</i> , p.3. Norwalk, Appleton Lange, 1987.)	6
Figura 4. Eventos iniciais que se seguem após uma fratura diafisária. A. Desenho mostrando que o perióstee está rompido do lado oposto ao lado do trauma e pode continuar intacto do outro lado. Um hematoma é acumulado abaixo do perióstee e entre o foco da fratura. Encontra-se tecido medular e cortical necrótico perto da linha de fratura.. B. Uma imagem microscópica de uma fratura do fêmur de um rato três dias após o trauma, mostrando a proliferação do tecido de reparação periosteal. (Retirado de Einhorn TA. <i>The cell and molecular biology of fracture healing</i> . Clin Ortho 1998;335(Suppl):S7-S21,)	7
Figura 5. Reparo recente de uma fratura diafisária de osso longo. A. Desenho mostrando a organização do hematoma, formação óssea em regiões subperiosteais, e formação cartilaginosa em outras áreas. Células periosteais contribuem para este tipo de consolidação. Caso a fratura fosse tratada com uma fixação rígida existiria pouca evidência de calo ósseo. B. Fotografia microscópica de uma fratura de fêmur de rato nove dias após o trauma, mostrando formação de cartilagem e tecido ósseo em regiões (Retirado de Einhorn TA. <i>The cell and molecular biology of fracture healing</i> . Clin Ortho 1998;335(Suppl):S7-S21.)	7
Figura 6. Consolidação da fratura através da formação do calo ósseo. A. Desenho mostrando crescimento ósseo unido os fragmentos ósseos. Cartilagem permanece em regiões mais afastadas da nutrição capilar. Em muitos casos os capilares são envoltos por osso novo. Vascularização do osso cortical no foco de fratura. B. Fotografia microscópica de uma fratura do fêmur de rato vinte e um dias do trauma, mostrando a união dos fragmentos pelo calo ósseo. (Retirado de Einhorn TA. <i>The cell and molecular biology of fracture healing</i> . Clin Ortho 1998;335(Suppl):S7-S21,)	8
Figura 7. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia distal com 12 meses de evolução	9
Figura 8. Fratura exposta com importante lesão periosteal.	9
Figura 9. Classificação das pseudo-artroses: Hipertróficas, normotróficas e atróficas. (De Weber BG e Cech O, editores: <i>Pseudoarthrosis</i> , Berna, Suíça, 1976, Hans)	10
Figura 10. Imagem radiográfica de pseudo-artrose hipertrófica de tíbia distal.	10
Figura 11. Imagem radiográfica de pseudo-artrose atrófica.	11
Figura 12. Esquema do potencial de diferenciação de células tronco	14
Figura 13. Esquematização das agulhas para obtenção do aspirado de medula óssea	19
Figura 14. Esquematização da coleta do aspirado de medula óssea	19
Figura 15. Técnica de aspiração da medula óssea	19
Figura 16. Imagem radiográfica da infusão do aspirado de medula	20
Figura 17. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de fêmur. A) Pré-operatório. B) 4 meses pós-operatório.	

<i>Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total</i> _____	23
<i>Figura 18. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia distal. A)Pré-operatório. B) 4 meses pós-operatório.</i>	
<i>Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total</i> _____	23
<i>Figura 19. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia. A)Pré-operatório. B) 2 meses pós-operatório.</i>	
<i>Paciente submetido a infusão do aspirado de medula óssea tratado com Sepax®</i> _____	24
<i>Figura 20. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia. A)Pré-operatório. B) 5 meses pós-operatório.</i>	
<i>Paciente submetido a infusão do aspirado de medula óssea tratado com Sepax®</i> _____	24
<i>Figura 21. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia. A)Pré-operatório. B) 5 meses pós-operatório.</i>	
<i>Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total</i> _____	25
<i>Figura 22. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de fêmur 3 meses pós-operatório. Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total</i> _____	25

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1. Grupo I: Aspirado de medula óssea simples – perfil dos pacientes e avaliação da satisfação com o tratamento</i>	22
<i>Tabela 2. Grupo II: Sepax® - perfil dos pacientes e avaliação da satisfação com o tratamento</i>	23

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1	<u>INTRODUÇÃO</u>	<u>1</u>
2	<u>REVISÃO DA LITERATURA</u>	<u>3</u>
2.1	TECIDO ÓSSEO	3
2.2	PROCESSO DE CONSOLIDAÇÃO DAS FRATURAS	4
2.3	PSEUDO-ARTROSE DOS OSSOS LONGOS	8
2.3.1	DEFINIÇÃO E CAUSAS	8
2.3.2	CLASSIFICAÇÃO	10
2.3.3	TRATAMENTOS CONVENCIONAIS	11
2.4	CÉLULAS TRONCO	13
3	<u>HIPÓTESE</u>	<u>15</u>
4	<u>OBJETIVO</u>	<u>16</u>
5	<u>MATERIAIS E MÉTODOS</u>	<u>17</u>
5.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	17
5.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
5.3	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	17
5.4	TÉCNICA OPERATÓRIA	18
5.5	AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA	20
6	<u>RESULTADOS</u>	<u>22</u>
7	<u>DISCUSSÃO</u>	<u>26</u>
8	<u>CONCLUSÃO</u>	<u>29</u>
9	<u>PERSPECTIVAS FUTURAS</u>	<u>30</u>
10	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>31</u>

RESUMO

O estudo tem como objetivo analisar a segurança e a eficácia da infusão percutânea no foco da pseudo-artrose do aspirado de medula óssea total e da infusão de células mononucleares purificadas e concentradas usando o sistema (Sepax®). Foram tratados seis pacientes portadores de pseudo-artrose de tíbia ou de fêmur, dos quais quatro receberam a infusão do aspirado de medula óssea autóloga obtida da crista ilíaca e dois receberam o aspirado de medula óssea autóloga processada com Sepax®. Não foi alterado o método de fixação primária ou exposto o foco da pseudo-artrose em qualquer dos casos. O exame físico e a avaliação radiográfica foram realizados 2, 4 e 6 meses após o procedimento por um médico ortopedista. Após a consolidação da fratura o grau de satisfação do paciente foi avaliado utilizando uma escala de 0 a 10 comparando o pré e pós tratamento instituído. Não foi verificada qualquer complicação decorrente dos procedimentos em nenhum dos grupos. No primeiro grupo (aspirado total) a consolidação óssea foi obtida entre três e vinte e quatro semanas e, no segundo grupo (Sepax), foi observada a consolidação da pseudo-artrose em doze e dezesseis semanas. O grau de satisfação dos pacientes foi avaliado antes e após a consolidação óssea, tendo a média desses valores aumentado de 2,75 para 9 no grupo I e de 1 para 8,5 no grupo II ($p=0,0156$). Apesar do número reduzido de casos, o tratamento das pseudo-artrose com aspirado de medula óssea mostrou-se eficaz e seguro tanto para aspirado de medula óssea simples quanto para o aspirado tratado com aparelho de separação e concentração de células mononucleares. Estudo com casuística maior é o próximo passo para melhor compreender os limites e benefícios das técnicas.

Descritores: Pseudo-artrose, Células da Medula Óssea, Células Progenitoras, Tíbia, Fêmur, Consolidação da Fratura

ABSTRACT

This study was done to assess the safety and efficiency of cell therapy for pseudoarthrosis. Implant of the bone marrow aspirate was compared to mononuclear cells purified extemporaneously using the Sepax® equipment. Seven patients with nonunion of the tibia or femur were treated. Five received a percutaneous infusion of autologous bone marrow aspirated from the iliac crest, and two received autologous bone marrow mononuclear cells separated from the aspirate by Sepax®. The primary fixation method was unchanged, and the nonunion focus was not exposed. Physical examination and radiographies were done 2, 4 and 6 months after the treatment by the same physician. After the consolidation of the fracture the satisfaction of the patients was estimated using a 0 to 10 scale. No complications occurred as a result of the referred procedures. Bone consolidation was obtained in all cases within 3 to 24 weeks. The degree of patient satisfaction before and after bone consolidation was assessed, with the average value increasing from two to nine ($p=0.0156$). The proposed method is effective and safe for the treatment of nonunion of long bones regardless the stabilization method used.

Keywords: Nonunion, Bone Marrow Cells, Progenitor Cells, Tíbia, Femur, Fracture Healing

1 INTRODUÇÃO

Apesar de novos avanços tecnológicos no campo da cirurgia traumatológica, ainda é desafiador tratar um grupo de fraturas que apresentam alterações no processo de consolidação e culminam em pseudo-artrose. Estima-se que cerca de 5% das fraturas de ossos longos evoluem para esta disfunção do processo de consolidação¹.

A enxertia óssea autóloga tem sido a técnica cirúrgica mais utilizada para o tratamento dessa patologia. O osso esponjoso é utilizado por seu alto potencial osteoindutor e osteocondutor, sendo retirado mais comumente da crista ilíaca². Este continua sendo o padrão-ouro comparativamente a qualquer outro tipo de enxerto ou substituto ósseo, embora outras tecnologias venham sendo desenvolvidas, como o uso da proteína morfogenética óssea (BMP)³ para fusão espinal⁴. A desvantagem da técnica é a morbidade do sítio doador, com risco de complicações, tais como dor, lesões neurovasculares, fraturas, hematoma, infecção, hérnias, distúrbio de marcha, alterações estéticas, instabilidade da sacroilíaca e lesão uretral⁵⁻⁶.

A medula óssea fornece células mesenquimais e fatores de crescimento necessários para a consolidação óssea. A capacidade osteogênica da medula óssea foi primeiramente demonstrada em coelhos em 1869, por Goujon⁷. Enxerto de aspirado percutâneo de medula óssea é um tratamento minimamente invasivo, com efetividade comprovada por diversos autores no tratamento de pseudo-artroses atróficas, com poucas complicações relatadas⁸⁻¹².

A evolução dos dispositivos médicos aplicados à terapia celular de doenças crônicas e traumáticas é evidente nos últimos anos. Um exemplo é o sistema automatizado e fechado para a separação e a concentração da fração de células mononucleares obtidas do sangue periférico, do sangue do cordão umbilical ou do aspirado de medula óssea (Sepax®)¹³⁻¹⁵. Tal dispositivo visa maximizar o potencial terapêutico das células progenitoras adultas, minimizando o fator humano e aumentando a reprodutibilidade do processo de isolamento das células progenitoras hematopoiéticas e mesenquimais (Fig.1).



Figura 1. Aparelho de separação e concentração de células mesenquimais (Sepax).

A infusão do aspirado de medula óssea autóloga para tratamento de patologias como necrose asséptica de cabeça femoral e pseudo-artroses vem sendo realizado com grande sucesso, cuja eficácia parece estar relacionada à concentração de células progenitoras no enxerto. Foi demonstrado que a infusão de enxerto de medula óssea com mais de 1000 células progenitoras por centímetro cúbico não resultou em união e que mais de 30.000 células progenitoras no total são requeridas para o sucesso da terapia ¹⁶⁻²¹.

Contudo, estes pesquisadores afirmam não poderem saber, a partir das conclusões de seu estudo, se o mesmo número de células em um menor (ou maior) volume seria igualmente eficaz. Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar a segurança e a eficácia da técnica de infusão percutânea no foco da pseudo-artrose do aspirado de medula óssea autóloga simples e da infusão do aspirado tratado com o sistema de separação e concentração de células mononucleares Sepax®.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TECIDO ÓSSEO

As propriedades mecânicas do tecido ósseo já são bem conhecidas. Sua força de tensão se assemelha ao ferro, mas é três vezes mais leve e dez vezes mais flexível. Sua matriz consiste em componentes orgânicos e inorgânicos. Um sistema elaborado de lacunas, canais ou túneis permite a existência de células, vasos sanguíneos, linfáticos e tecido nervoso que penetram na matriz. Tudo isto faz do osso um tecido em constante atividade metabólica. Em muitas pessoas o osso aparenta ficar inerte e imutável por décadas, mas na verdade o tecido está em constante mutação em resposta a estímulos mecânicos e hormonais²². Em um período de vida do ser humano, o esqueleto é substituído diversas vezes em resposta a um melhor alinhamento decorrente de alterações de carga.

O osso maduro consiste em tecido medular hematopoético central suportado e circundado por tecido ósseo e periósteo. Apesar dos três componentes teciduais diferirem em composição, estrutura e função, eles de maneira nenhuma são independentes. A medula serve como fonte de células ósseas e vasos sanguíneos, que formam uma estrutura fundamental do sistema circulatório ósseo. Qualquer alteração da medula óssea pode afetar as atividades óssea e periosteal.

Osso é constituído de células mesenquimais com uma matriz extracelular abundante²²⁻²³.

A matriz contém minerais que dão ao tecido grande resistência para forças de compressão e flexão. Os componentes orgânicos da matriz óssea, principalmente o colágeno do tipo I, contribuem para resistência óssea, mas também dão ao osso a plasticidade que permite uma deformação sem que haja fratura.

A matriz óssea também contém diversas citocinas, entre elas fatores de crescimento que estimulam a formação óssea²²⁻²³. Estes fatores demonstram ter importante função no metabolismo normal e na consolidação de fraturas. O periósteo, constituído de duas camadas – Uma mais externa e fibrosa e uma mais interna, mais vascularizada e com mais células – recobre a superfície óssea e participa na consolidação de muitas fraturas. Nas crianças o periósteo apresenta-se mais espesso e com um suprimento vascular mais abundante. Talvez por esta diferença, o periósteo das crianças é muito mais ativo no processo de consolidação.

2.2 PROCESSO DE CONSOLIDAÇÃO DAS FRATURAS

Para o total entendimento das alterações no processo normal de consolidação óssea chamadas de pseudo-artrose e retardo de consolidação, o cirurgião ortopédico deve ter pleno conhecimento da biologia da consolidação. Deve-se dar preferência ao termo “consolidação” em detrimento de “cicatrização” quando nos referimos ao tecido ósseo. Isto porque o reparo deste tecido é feito sem a produção de cicatriz fibrosa sendo então a resultante final desse processo exclusivamente osso.

As características de uma fratura, do paciente e do tecido envolvido, impõem um limite ao potencial de consolidação, porém, dentro desse limite, o tratamento influencia a cura. O ortopedista tem, portanto, o objetivo de restaurar a estrutura e função do osso. Em uma fratura, a destruição celular e da matriz, iniciam uma resposta tecidual que inclui as fases de inflamação, reparação e remodelação. Estas fases não são eventos individualizados, mas sim uma sequência contínua de eventos celulares, matriciais e vasculares que se iniciam com a liberação de mediadores inflamatórios e terminam quando cessa a remodelação do tecido de reparação (Figura 2).

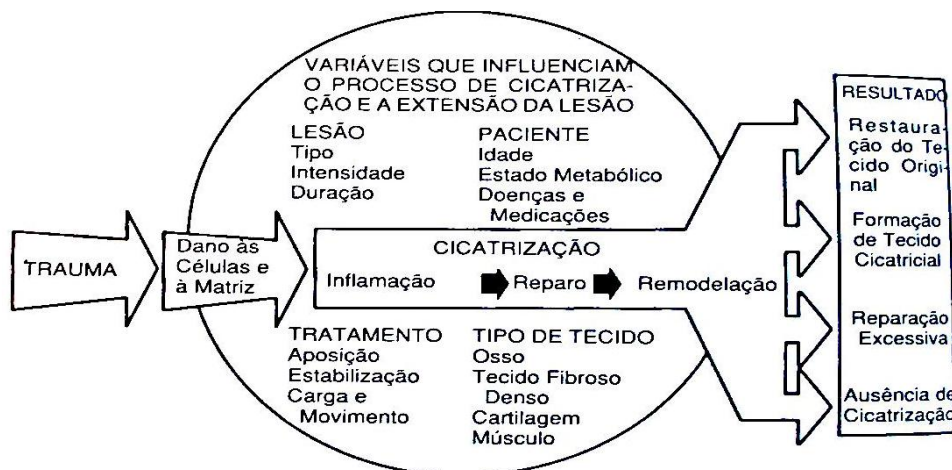


Figura 2. Diagrama esquemático da cicatrização após uma lesão traumática aguda. O dano às células e matriz dá início a sequência de inflamação, reparação e remodelação. O processo de consolidação pode resultar na restauração do tecido original ou fibrose e falha.

Inflamação – Inclui a liberação de mediadores inflamatórios, vasodilatação, exsudação de plasma e migração de células inflamatórias para o local do dano. Inicia-se imediatamente

após a lesão. A liberação de mediadores vasoativos a partir de tecido necrótico promove dilatação e aumento da permeabilidade vascular. O sangue que escapa dos vasos lesados forma um hematoma que se acumula dentro do canal medular, entre as extremidades da fratura e embaixo do periósteo elevado. A destruição dos vasos sanguíneos do osso priva os osteócitos da sua nutrição, deixando as extremidades imediatas da fratura sem células vivas. O periósteo e a medula gravemente danificados, bem como outros tecidos moles circunvizinhos, também contribuem para o material necrótico. Dentro do hematoma forma-se fibrina, e plaquetas fixam-se ao colágeno fibrilar, efetuando hemostasia. A organização desse hematoma usualmente é reconhecida como primeiro passo no reparo da fratura. Com a ativação do sistema de coagulação, aderência e agregação de plaquetas, estas liberam mediadores vasoativos potentes que incluem a serotonina, histamina e tromboxano A₂. As plaquetas são capazes de liberar também fatores de crescimento, especificamente fator beta de crescimento de transformação (TGF- β) e fator de crescimento derivado das plaquetas. Estes e mais outros fatores são capazes de influenciar na migração, proliferação de condrócitos, formação de cartilagem, proliferação de osteoblastos, síntese de osso, bem como a síntese de matriz.

Os leucócitos polimorfonucleares são as primeiras células inflamatórias a migrarem, seguidos de monócitos e linfócitos T. Células endoteliais dos vasos perto da lesão proliferam e formam novos capilares. Enzimas liberadas pelas células inflamatórias ajudam a remover tecido necrótico, e a liberação de fatores quimiotáticos e de crescimento a partir de monócitos e outras células inflamatórias ajudam a estimular a invasão vascular do tecido lesado, migração e proliferação das células mesenquimais que dão início ao processo de reparação.

Reparação- É a substituição do tecido necrótico ou lesado por proliferação celular e síntese de matriz nova. Células mesenquimais pluripotentes provavelmente de origem comum, diferenciam-se e produzem o tecido conhecido como calo da fratura. Podem formar tecido fibroso, cartilagem e eventualmente osso (Figura 3). Algumas dessas células originam-se nos tecidos lesados, enquanto outras migram para o local de lesão por vasos sanguíneos. Podem diferenciar-se em condrócitos, osteoblastos ou outros tipos celulares. O osso formado inicialmente na periferia da reação inflamatória por formação intramembranosa é denominado calo duro. O tecido novo que se origina nas regiões de baixa tensão de oxigênio no centro da reação inflamatória é principalmente cartilagem e é chamado calo mole. Osso gradualmente substitui a cartilagem através de ossificação endocondral, aumentando o calo duro e ampliando a estabilidade dos fragmentos de fratura. Embora a inflamação causada por uma

fratura obedeça a mesma sequência, a quantidade e composição do tecido de reparação podem diferir. Isto dependendo de a fratura ocorrer através de osso principalmente esponjoso na metáfise ou através de osso principalmente cortical na diáfise, de a fratura ser instável ou estável durante a reparação, e da extensão da destruição dos tecidos moles que rodeiam a fratura (figuras 4,5 e 6).

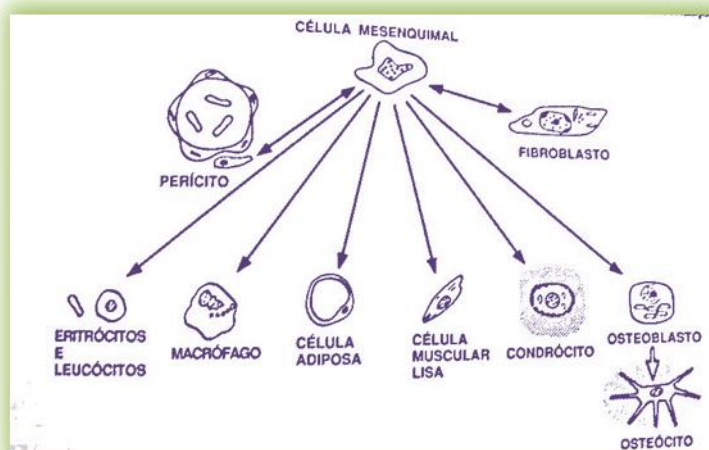


Figura 3. Representação do potencial das células mesenquimais de se diferenciarem em células do tecido conjuntivo especializado. (Reproduzido de Albright, J.A., and Brand, R.A. (eds.): The Scientific Basis Of Orthopaedics, p.3. Norwalk, Appleton Lange, 1987.)

Remodelação- A reparação de muitas lesões agudas produz uma quantidade excessiva de tecido celular e matriz mal organizada. A remodelação reforma o tecido de reparação, pela remoção e substituição de células e reorganização das macromoléculas da matriz. À medida que a remodelação progride, a densidade celular diminui, as células removem o excesso de matriz de reparação e frequentemente as fibrilas colágenas da matriz do tecido tornam-se mais orientadas ao longo das linhas de estresse.

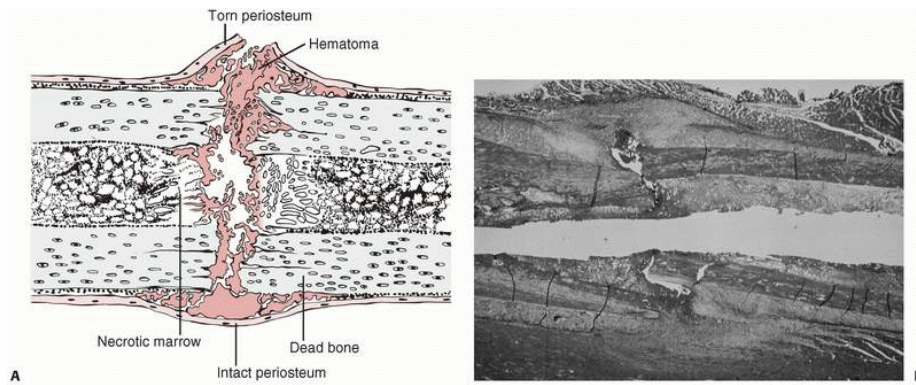


Figura 4. Eventos iniciais que se seguem após uma fratura diafisária. A. Desenho mostrando que o periósteo está rompido do lado oposto ao lado do trauma e pode continuar intacto do outro lado. Um hematoma é acumulado abaixo do periósteo e entre o foco da fratura. Encontra-se tecido medular e cortical necrótico perto da linha de fratura. B. Uma imagem microscópica de uma fratura do fêmur de um rato três dias após o trauma, mostrando a proliferação do tecido de reparação periosteal. (Retirado de Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. ClinOrtho 1998;335(Suppl):S7-S21.)

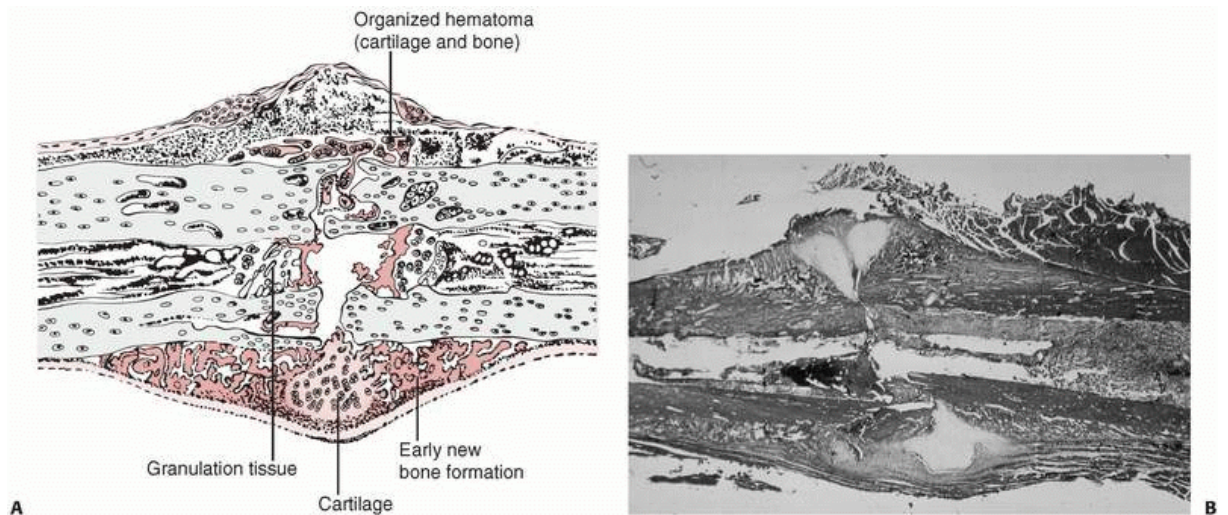


Figura 5. Reparo recente de uma fratura diafisária de osso longo. A. Desenho mostrando a organização do hematoma, formação óssea em regiões subperiosteais, e formação cartilaginosa em outras áreas. Células periosteais contribuem para este tipo de consolidação. Caso a fratura fosse tratada com uma fixação rígida existiria pouca evidência de calo ósseo. B. Fotografia microscópica de uma fratura de fêmur de rato nove dias após o trauma, mostrando formação de cartilagem e tecido ósseo em regiões (Retirado de Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. ClinOrtho 1998;335(Suppl):S7-S21.)

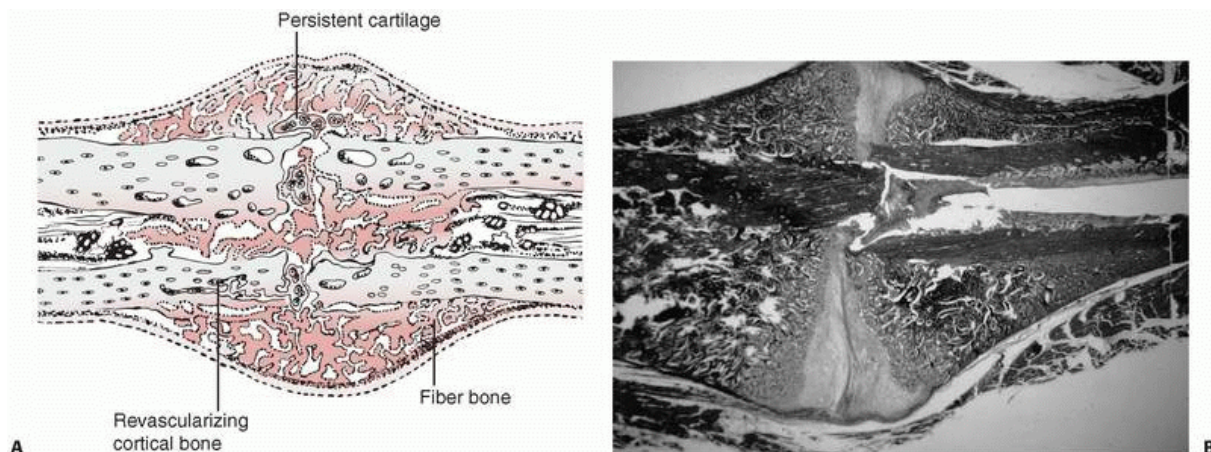


Figura 6. Consolidação da fratura através da formação do calo ósseo. A. Desenho mostrando crescimento ósseo unido os fragmentos ósseos. Cartilagem permanece em regiões mais afastadas da nutrição capilar. Em muitos casos os capilares são envolvidos por osso novo. Vascularização o osso cortical no foco de fratura. B. Fotografia microscópica de uma fratura do fêmur de rato vinte e um dias do trauma, mostrando a união dos fragmentos pelo calo ósseo. (Retirado de Einhorn TA. *The cell and molecular biology of fracture healing*. *Clin Ortho* 1998; 335(Suppl):S7-S21.)

2.3 PSEUDO-ARTROSE DOS OSSOS LONGOS

2.3.1 DEFINIÇÃO E CAUSAS

Podemos considerar como completo o processo de consolidação óssea quando inexistir no local da lesão e não há mobilidade no foco de fratura. As radiografias devem confirmar os achados clínicos mostrando continuidade entre os fragmentos ósseos, podendo ou não haver calo exuberante (figura 7).

Existe ainda muita discussão e falta uma definição satisfatória para o termo pseudo-artrose. Para o diagnóstico, deve-se ter evidências clínicas ou radiográficas de que o processo de consolidação óssea cessou permanentemente, sendo totalmente improvável que a consolidação da fratura ocorra sem que alguma intervenção seja feita. Clinicamente observa-se dor e mobilidade no foco da fratura e ao exame radiológico nota-se esclerose das extremidades ósseas, surgimento de cartilagem recobrimdo os extremos ósseos envolvidos por uma pseudo-cápsula fibrosa, análoga a cápsula articular. Em 1986 a FDA (Food and Drug Administration) definiu pseudo-artrose como “estabelecida quando um mínimo de 9 meses se passaram da lesão ou a fratura não exibir sinais progressivos de consolidação por 3 meses”. Mas este critério não pode ser aplicado a todas as fraturas. Dependendo de sua localização e arquitetura, uma fratura pode ser considerada como em pseudo-artrose muito antes, como por exemplo uma fratura do colo femoral que pode ser considerada pseudo-

artrose após 3 meses sem consolidação.



Figura 7. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia distal com 12 meses de evolução

Diversas variáveis interferem no processo de consolidação: a localização da fratura no osso, o fluxo sanguíneo no local da fratura que garante o aporte de substâncias que determinam a velocidade do metabolismo regional, a exposição da fratura (aberta ou fechada), o grau de lesão tecidual determinado pelo trauma, a idade e o estado nutricional do paciente e o uso de drogas, entre elas o álcool e o fumo.

Podemos identificar três causas que determinam o surgimento de uma pseudo-artrose. A primeira é chamada pseudo-artrose congênita. A segunda é a mobilidade dos fragmentos ósseos fraturários, impedindo o processo natural reparatório. O terceiro e último é o déficit vascular, ou seja, a deficiência no aporte sanguíneo e portanto de oxigênio e substâncias fundamentais para o processo de consolidação, sendo este fatos muito relacionado à energia que ocasionou o trauma e seu conseqüente dano ao suprimento vascular do osso (figura 8).



Figura 8. Fratura exposta com importante lesão periosteal.

2.3.2 CLASSIFICAÇÃO

Segundo Weber e Cech, as pseudo-artroses podem se classificadas em 3 tipos de acordo com sua fisiopatologia (Figura 9)

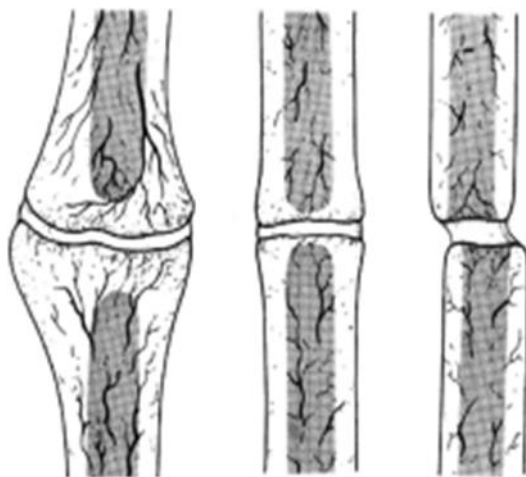


Figura 9. Classificação das psudo-artroses: Hipertróficas, normotróficas e atróficas. (De Weber BG e Cech O, editores: *Pseudoarthrosis*, Berna, Suíça, 1976, Hans)

Hipertófica ou em “pata de elefante” - Pseudo-artrose decorrente de deficiência de fatores mecânicos de estabilização. Ocorre com a formação de calo ósseo abundante em torno do foco de fratura (figura 10).



Figura 10. Imagem radiográfica de pseudo-artrose hipertrófica de tíbia distal.

Normotrófica ou em “pata de cavalo” - Componente mecânico e biológico.

Atrófica ou em “ponta de lápis” - decorrente de fatores biológicos. Não existe

formação de calo ósseo (Figura 11).



Figura 11. Imagem radiográfica de pseudo-artrose atrófica.

2.3.3 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

De acordo com o tipo de pseudo-artrose e perfil do paciente, vários métodos podem ser utilizados no tratamento.

A estabilização do foco da fratura, seja com placa de compressão ou haste intramedular fresada e bloqueada, é o método mais eficaz para se tratar a pseudo-artrose hipertrófica. Permite a calcificação da cartilagem fibrosa, que será penetrada por novos vasos, formando a ponte óssea e remodelação do local da pseudo-artrose²⁴. Enxertia óssea não é habitualmente necessária. A ressecção do foco da pseudo-artrose hipertrófica e a abertura do canal medular são consideradas erros, já que se remove tecido ósseo vivo que está pronto para promover a consolidação.

Imobilização com gesso, combinada com ondas de choque extracorpóreas ou ultrassom também podem ser úteis. A preferência atual entretanto, consiste no método operatório que estabilize o foco da pseudo-artrose, além de corrigir desvios e permitir a reabilitação funcional.

O tratamento da pseudo-artrose atrófica requer, além da estabilização, a adição de agentes indutores e condutores da consolidação, isto é, estímulo biológico.

2.3.3.1 Descorticação

Utilizada para aumentar a resposta biológica, criando um leito vascularizado. Trata-se de técnica com aplicação diafisária, pois, quando feita na área metafisária, pode levar à

restrição da função articular. Deve ser realizada de forma circunferencial ao redor da diáfise, para permitir a correção das deformidades axial e rotacional, sem promover a desvascularização local.

2.3.3.2 Auto-enxerto esponjoso

Biologicamente é superior ao aloenxerto e aos substitutos ósseos disponíveis atualmente, uma vez que tem as vantagens de ser osteogênico (fonte de células viáveis), osteoindutor (recrutamento de células mesenquimais locais) e osteocondutor (andaime para crescimento de osso neoformado)²⁵.

As áreas doadoras mais utilizadas são a crista ilíaca posterior (maior fonte), anterior, o grande trocanter, o fêmur distal e a tíbia proximal.

Como desvantagens do auto-enxerto esponjoso estão as morbidades relacionadas com a sua coleta, com dor e perda sanguínea.

2.3.3.3 Distração do calo ósseo

Este método pode ser utilizado em casos de perda óssea segmentar maior que 6 centímetros. Pode ser doloroso e não é isento de complicações; requer, portanto, um compromisso mútuo entre paciente e médico. Tem como vantagem o fato de que as partes moles sofrem distração juntamente com o calo ósseo, minimizando a necessidade de reconstrução adicional de partes moles²⁶. Após a ressecção do tecido ósseo esclerótico, faz-se corticotomia na região metafisária.

Em casos assépticos ou com infecção de baixo grau, a corticotomia é feita ao mesmo tempo da ressecção óssea inicial. Em se tratando de pseudo-artrose francamente infectada, a corticotomia é realizada uma semana após o desbridamento. Cerca de dez dias após a corticotomia, é iniciada a distração do calo neoformado com velocidade de 1 milímetro por dia, dividida em quatro vezes igualmente distribuídas.

O uso de haste intramedular associada à fixação externa para distração do calo, pode reduzir o período de utilização do fixador, mas deve ser evitada em casos de infecção prévia ou em atividade.

2.3.3.4 Enxerto ósseo vascularizado livre

Utilizado para falhas ósseas menores que 6 centímetros. Como áreas doadoras, prefere-se a utilização da fíbula e crista-ilíaca. São mais adequados para o úmero e o ante-

braço devido ao seu diâmetro limitado, o que torna seu uso restrito no fêmur. Na tíbia, deve-se considerar a enxertia dupla.

2.3.3.5 Estabilização interna

Compressão interfragmentária com placa e parafuso. É o princípio de fixação mais utilizado para a estabilização da pseudo-artrose. As placas devem ser posicionadas no lado da tensão que corresponde à convexidade óssea. Nos casos de falha óssea da cortical medial principalmente no fêmur, a placa em onda²⁷ pode ser utilizada, interpondo-se enxerto ósseo entre a placa e a cortical lateral.

Encavilhamento intramedular. A fresagem do local da pseudo-artrose confere firmeza à osteossíntese e a estabilidade rotacional é obtida através do bloqueio da haste, quando necessário. A compressão axial é conferida pela carga e permitida pelo bloqueio dinâmico. O tecido ósseo oriundo da fresagem do canal medular funciona como enxerto.

2.3.3.6 Métodos externos

Advogada por Sarmiento, a órtese funcional com sustentação de peso pode ser utilizada nas pseudo-artroses tibiais²⁸. Tem pouca eficácia em pseudo-artrose já estabelecidas.

A osteotomia da fíbula está indicada quando este osso estiver consolidado, causando desvio em varo da tíbia ou impedindo a pistonagem óssea, necessária para a consolidação.

Os fixadores externos podem ser utilizados também em casos em que não houve perda óssea significativa, pois permitem a compressão do foco da pseudo-artrose, promovendo a consolidação óssea.

Como podemos observar, contamos com uma série opções para o tratamento das pseudo-artroses. Estes tratamentos são, de maneira geral, bastante invasivos ao paciente.

2.4 CÉLULAS TRONCO

Células tronco são primitivas, não especializadas e com duas principais características: Capacidade infinita de divisão e possibilidade de se diferenciar em linhagens distintas de células maduras (Fig. 12). Existem dois tipos principais de células tronco: As embrionárias e as não embrionárias ou adultas. As embrionárias são pluripotentes, enquanto as adultas são multipotentes. Os dois tipos de células tronco adultas obtidas na medula óssea são as hematopoéticas e as mesenquimais. As mesenquimais são encontradas na medula óssea e também no músculo, membrana sinovial, líquido amniótico, placenta, derme, periósteo,

sangue periférico e tecido adiposo. Estas células são capazes de diferenciar-se em osso, tendão, cartilagem, ligamento e outros tecidos de origem mesenquimal²⁹⁻³⁴.

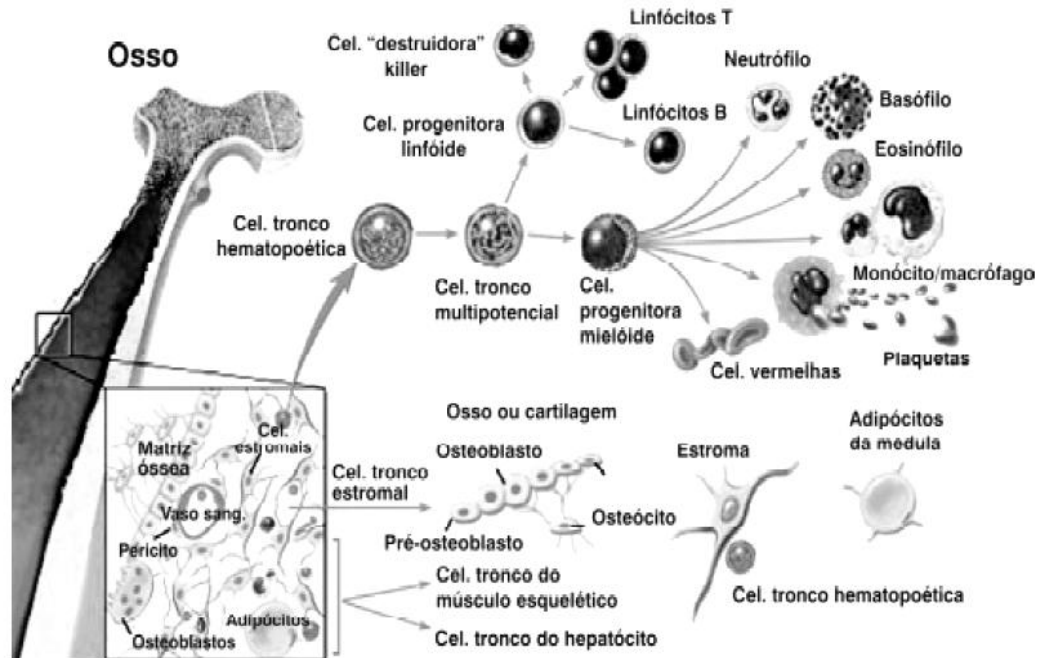


Figura 12. Esquema do potencial de diferenciação de células tronco

3 HIPÓTESE

As técnicas de infusão do aspirado de medula óssea simples ou tratado com aparelho de separação e concentração de células mononucleares são métodos eficazes e seguros para o tratamento de pseudo-artrose de ossos longos.

4 OBJETIVO

O estudo tem como objetivo analisar a segurança e a eficácia da infusão percutânea no foco da pseudo-artrose do aspirado de medula óssea total e da infusão de células mononucleares purificadas e concentradas usando o sistema (Sepax®).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense sob o número 64/00. Os sujeitos da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando sua participação no estudo.

Foram incluídos indivíduos com idade superior a 18 anos, portadores de pseudoartrose não infectada de ossos longos com espaço entre os fragmentos de até 10 milímetros nas radiografias simples em duas incidências (ântero-posterior e perfil), tratados ou não com alguma forma de fixação.

Foram excluídos indivíduos que apresentavam perdas ósseas ou diástase maior do que 10 milímetros, ausência de cobertura cutânea do foco de fratura, deformidade angular ou encurtamento que necessitasse de tratamento, pacientes com infecção no local ou outras comorbidades que contra-indicassem o procedimento cirúrgico.

5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma pseudo-artrose está estabelecida quando a consolidação óssea cessa permanentemente e não irá ocorrer a não ser que alguma intervenção seja feita. Desta forma o poder do teste intervencional é muito alto o que faz com que o número de amostra necessário para se obter um intervalo de confiança de 95% é de sete indivíduos.

5.3 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Portadores (n=6) de pseudo-artrose do fêmur e da tíbia estabilizados (aparelho gessado, haste intramedular ou fixador externo) foram tratados no Hospital Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense no período entre junho de 2008 e fevereiro de 2009. A idade dos pacientes variou de 21 a 59 anos.

Cinco pacientes eram do sexo masculino e um era do sexo feminino. Três tinham história de tabagismo, nenhum era diabético e nenhum estava em uso de agente farmacológico que afetasse o metabolismo ósseo. Cinco tinham a tíbia e um tinha o fêmur como osso envolvido. Entre as pseudo-artroses de tíbia, duas estavam estabilizadas com fixador externo, duas com aparelho gessado e uma não apresentava qualquer tipo de fixação, estando este

paciente deambulando com duas muletas e sem carga no membro acometido. A pseudo-artrose de fêmur estava estabilizada com haste intramedular. Cinco pacientes apresentavam pseudo-artrose decorrente de fratura exposta. Estes foram tratados cirurgicamente, nas primeiras 24 horas após o trauma, com lavagem mecânico-cirúrgica, desbridamento e fixação da fratura. O tempo de pseudo-artrose variou entre 6 e 34 meses, (Tabela 1 e 2). Quatro pacientes selecionados aleatoriamente foram submetidos ao procedimento com aspirado de medula óssea total e injeção no foco da pseudo-artrose (grupo I). O grupo II foi formado também de maneira aleatória por dois pacientes os quais o aspirado total foi processado no Sepax® para a separação e a concentração das células mononucleares e posterior injeção no foco de pseudo-artrose. Nenhum dos pacientes teve conhecimento de qual procedimento seria realizado no dia da cirurgia nem no acompanhamento pós-operatório.

5.4 TÉCNICA OPERATÓRIA

A técnica utilizada para retirada do aspirado foi similar à descrita para procedimentos oncológicos e hematológicos para transplante de medula óssea¹¹⁻¹². Os pacientes foram posicionados em decúbito ventral após anestesia raquimedular. Uma agulha de aspiração de medula óssea 11G X 10 cm (Figura 13) foi introduzida manualmente na crista ilíaca posterior. A medula foi aspirada com seringa heparinizada até um volume entre 2 e 4 ml (Figura 14 e 15). A agulha foi reposicionada após cada punção para evitar a aspiração de sangue venoso. As aspirações foram continuadas, utilizando a mesma penetração na pele ou mudando o local quando necessário. O material aspirado era colocado em um recipiente heparinizado. Uma quantidade entre 100 e 110 ml foi obtida para cada paciente.

Após a obtenção do material da medula óssea, uma agulha similar foi posicionada no foco da pseudo-artrose e sua posição confirmada por controle de imagem (Figura 16). Foram escolhidas para a enxertia a região posterior da tíbia e a região lateral do fêmur. Em quatro pacientes, o aspirado foi injetado em volumes de 15 a 20 ml de cada vez, até que um total de 100 ml fosse introduzido no foco da pseudo-artrose. Em outros dois pacientes, o aspirado total (100 ml) foi processado no sistema Sepax® para isolamento e concentração de células mononucleares progenitoras e 20 ml foi infundido no foco da pseudo-artrose.

O foco de fratura não foi exposto por acessos em nenhum dos casos.

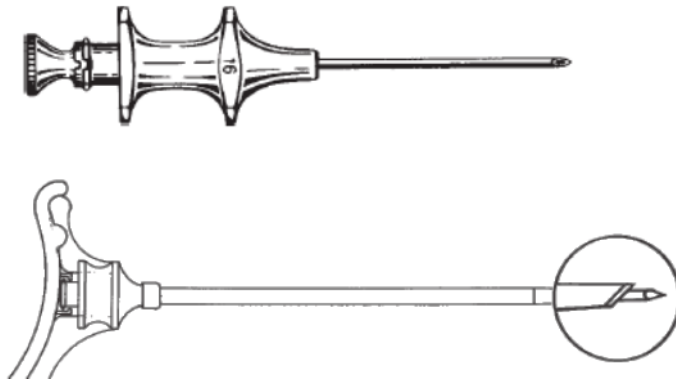


Figura 13. Esquematização das agulhas para obtenção do aspirado de medula óssea

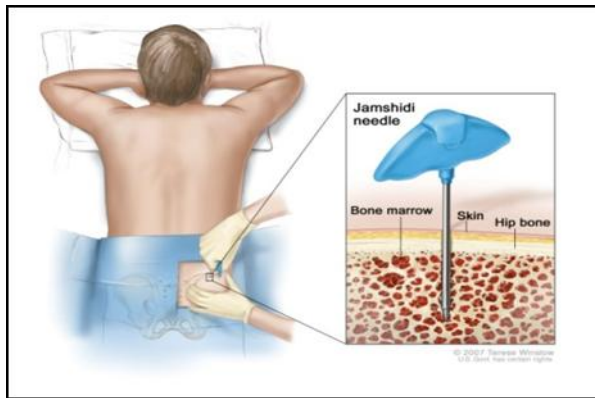


Figura 14. Esquematização da coleta do aspirado de medula óssea



Figura 15. Técnica de aspiração da medula óssea



Figura 16. Imagem radioscópica da infusão do aspirado de medula

5.5 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Todos os pacientes foram acompanhados utilizando o mesmo protocolo durante o pós-operatório, através de entrevista, exame físico e avaliação radiográfica, realizados 2, 4 e 6 meses após o procedimento por um médico ortopedista que desconhecia o procedimento realizado (grupos I e II).

O exame físico avaliou dor, sensação de estabilidade, capacidade de deambulação com duas, uma ou sem muletas. Os critérios clínicos incluíam tolerância à carga total e ausência de dor à palpação no local da fratura. O exame radiográfico utilizou incidências ântero-posterior, lateral e oblíqua. Apenas foi permitida carga parcial após o aparecimento do calo ósseo e com sinais de estabilidade ao exame físico.

O tratamento foi considerado bem sucedido quando observamos o aparecimento do calo ósseo ao exame radiográfico, franca estabilidade ao exame clínico e ausência de dor à deambulação com carga total. Foi avaliado e registrado qualquer efeito colateral decorrente do procedimento. O protocolo clínico definido estabelecia que, se o paciente não apresentasse sinais de consolidação óssea seis meses após o procedimento, seria indicada uma segunda intervenção para promovê-la, situação considerada falha do tratamento.

Na entrevista realizada após a observação da consolidação óssea questionou-se o grau de satisfação do paciente, o qual comparava seu membro acometido antes e depois do procedimento através de graduação numérica. Utilizou-se uma escala de 0 a 10¹⁸, na qual 0 significa satisfação mínima e 10 representa satisfação máxima. As médias e desvios padrão obtidos, independente do tratamento ao qual o paciente foi submetido, foram submetidos ao *Wilcoxonmatched-pairsigned-rankstest*, considerando a diferença significativa se p valor menor que 0,05.

6 RESULTADOS

Nenhum dos pacientes apresentou complicações anestésicas. Não ocorreu queda na saturação de oxigênio, arritmia ou alteração na pressão arterial durante os procedimentos. Não houve casos de síndrome compartimental após a injeção do aspirado de medula óssea. Nenhum paciente apresentou hematoma ou dor crônica no local da injeção.

A consolidação óssea foi obtida em todos os pacientes (figura 17 A e B; figura 18 A e B; figura 19 A e B; figura 20 A e B; figura 21 A e B; figura 22).

No grupo I foi observado calo ósseo nas radiografias entre 03 e 24 semanas, com média de 13,8 semanas.

No grupo II o calo ósseo foi observado nos exames radiográficos entre 12 e 16 semanas com média de 14 semanas.

A média dos valores do grau de satisfação dos pacientes subiu de 2,75 para 9 no grupo I e de 1 para 8,5 no grupo II (Tabela 1 e 2, $p=0,0156$ – *Wilcoxonmatched-pairssigned-rankstest*).

Tabela 1. Grupo I: Aspirado de medula óssea simples - perfil dos pacientes e avaliação da satisfação com o tratamento

Paciente	Osso acometido	Tempo de pseudoartrose (meses)	Tempo de consolidação (semanas)	Grau de satisfação <u>antes</u> da cirurgia	Grau de satisfação <u>após</u> a cirurgia
I	Fêmur	14	24	5	8
II	Tíbia	06	03	3	10
IV	Tíbia	34	16	3	9
V	Tíbia	08	12	0	9
Médias:		15,5	13,75	2,75	9

Tabela 2. Grupo II: Sepax - perfil dos pacientes e avaliação da satisfação com o tratamento

Paciente	Osso acometido	Tempo de pseudoartrose (meses)	Tempo de consolidação (semanas)	Grau de satisfação antes da cirurgia	Grau de satisfação após a cirurgia
III	Tíbia	17	16	0	8
VI	Tíbia	17	12	2	9
Médias:		17	14	1	8,5

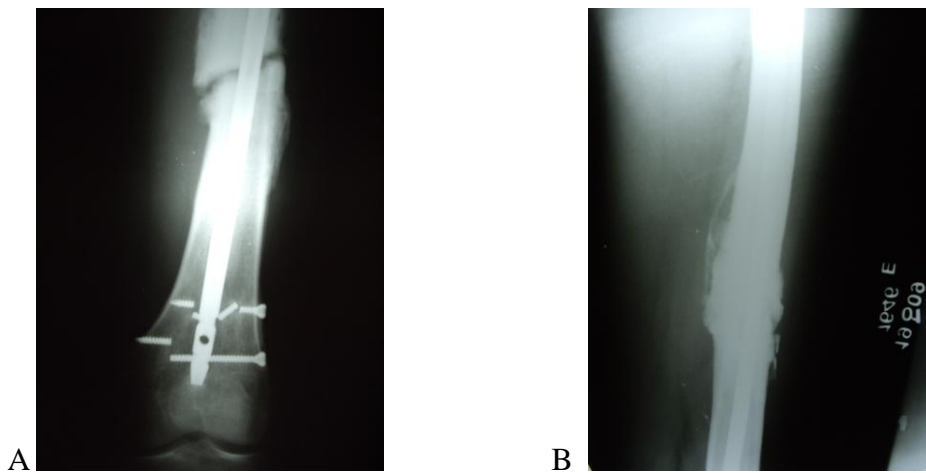


Figura 17. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de fêmur. A)Pré-operatório. B) 4 meses pós-operatório. Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total

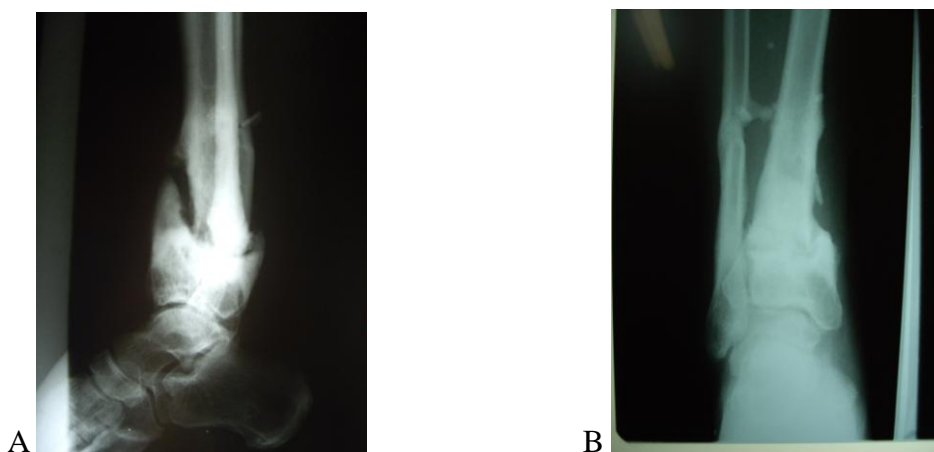


Figura 18. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia distal. A)Pré-operatório. B) 4 meses pós-operatório. Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total

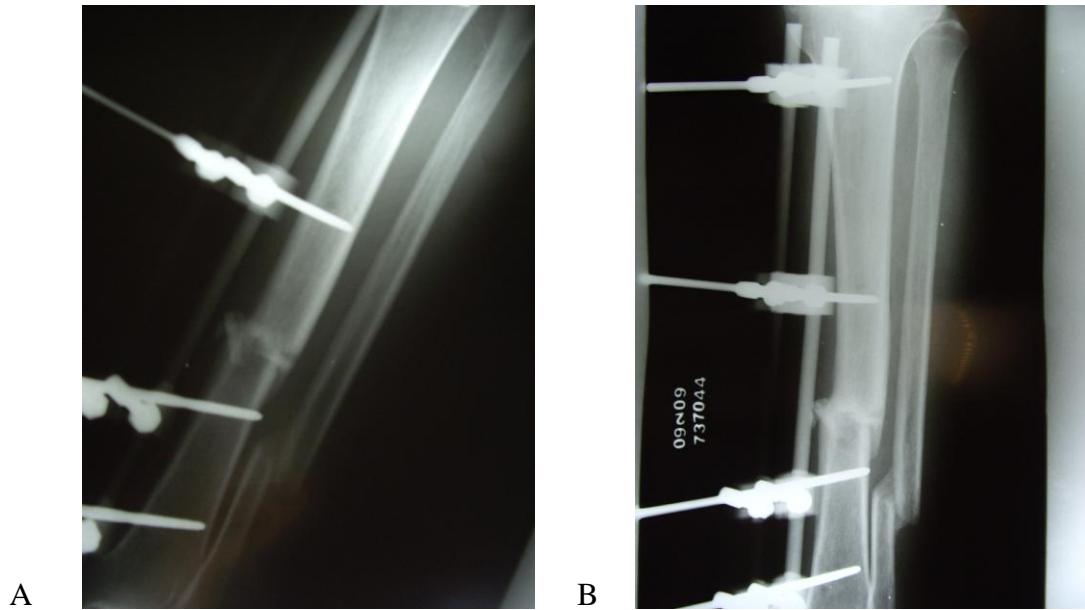


Figura 19. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia. A)Pré-operatório.B) 2 meses pós-operatório. Paciente submetido a infusão do aspirado de medula óssea tratado com Sepax®

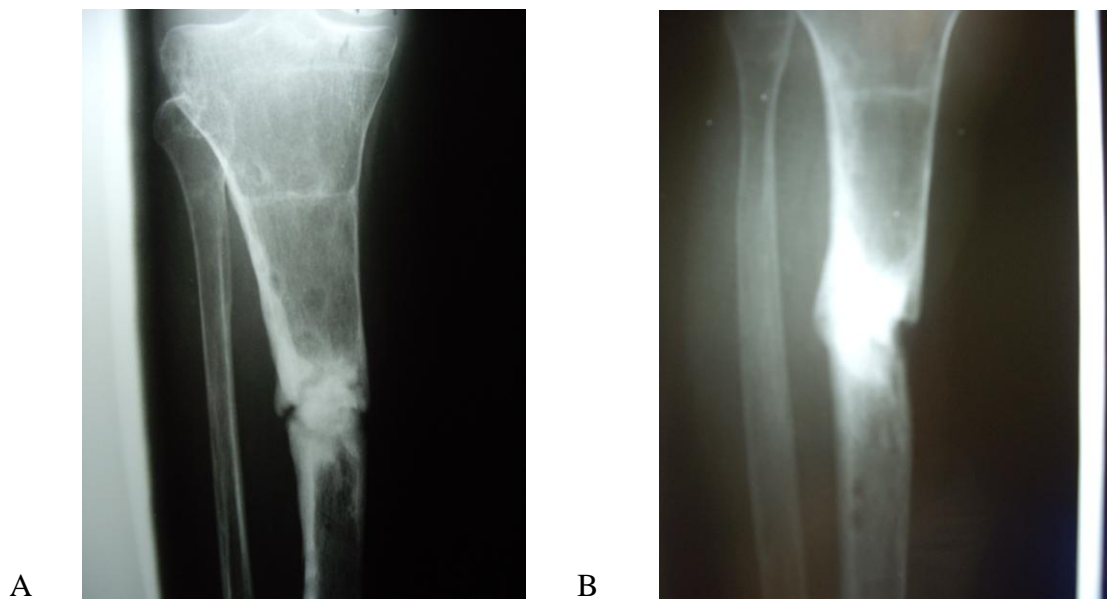


Figura 20. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia. A)Pré-operatório.B) 5 meses pós-operatório. Paciente submetido a infusão do aspirado de medula óssea tratado com Sepax®

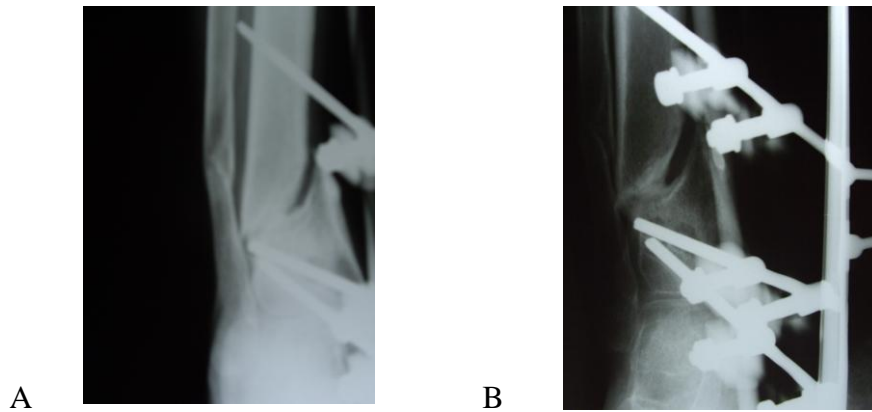


Figura 21. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de tíbia. A)Pré-operatório.B) 5 meses pós-operatório. Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total



Figura 22. Imagem radiográfica de pseudo-artrose de fêmur 3 meses pós-operatório. Paciente tratado com infusão de aspirado total de medula óssea total

7 DISCUSSÃO

O tratamento das disfunções do mecanismo de consolidação do esqueleto humano constitui um importante desafio para o cirurgião ortopédico. A aspiração de medula óssea do ilíaco e sua infusão no foco da pseudo-artrose vem a ser uma forma menos invasiva e uma alternativa para o tratamento dessa patologia. Healey, em estudo anterior demonstrou remissão da pseudo-artrose em 5 de 8 pacientes em circunstância crítica (ressecção de sarcoma e quimioterapia) após infusão percutânea de medula óssea¹⁹.

O presente estudo confirma que a infusão de aspirado de medula óssea total ou processada no Sepax® é uma forma de abordagem segura para o tratamento das pseudo-artroses de ossos longos, uma vez que não foram observadas complicações locais ou sistêmicas. Uma possível complicação seria a embolia pulmonar durante a injeção do aspirado de medula óssea bruta devido ao volume e presença de material gorduroso injetado. Esta complicação não foi observada quando injetamos volumes maiores de medula óssea nos pacientes onde o aspirado não foi tratado com Sepax®. Esta observação é sustentada também pelo fato de não ser observado embolia gordurosa em fraturas fechadas de ossos longos que têm potencial de sangramento muito maior do que o volume injetado no foco de pseudo-artrose no presente estudo. Hernigou, em estudo anterior também demonstrou a segurança desse procedimento no tratamento de 60 pseudo-artroses atróficas de tíbia, não observando caso de embolia gordurosa²⁰. Ele atribui a ausência desta complicação por ter filtrado o aspirado da medula, separando e desprezando gordura durante o processo de separação e concentração celular. De 60 pacientes tratados, Hernigou obteve 53 casos de consolidação. Ele considera significativa correlação entre o sucesso do tratamento com o número de células progenitoras no aspirado²¹. É válido mencionar que a média obtida para o aspirado de medula óssea puro varia de 12 a 1224 células progenitoras/cm³. Como podemos observar, a variação da concentração de células progenitoras é muito grande. Esta variação depende essencialmente da quantidade do sangue periférico no aspirado medular, salientando a qualidade de procedimento de aspiração como crítico para o sucesso da terapia. Além disso, diversos fatores externos também influenciam nesta concentração para um mesmo volume de aspirado de medula. Entre estes fatores estão o tabagismo, o uso de medicações que alteram a produção de células hematopoéticas, o estado nutricional do paciente, entre outros.

No presente estudo foi demonstrada a consolidação das pseudo-artroses em todos os casos, independentemente do uso ou não do sistema Sepax®. Este resultado confirma a

eficácia da técnica⁹⁻¹² com o sistema Sepax[®]. A diminuição do volume injetado pelo processamento Sepax[®] é relevante no procedimento onde a introdução de mais de 100 ml de aspirado pode ser impeditiva, como é o caso da terapia da necrose de cabeça de fêmur³⁵, em reparo ósseo de pacientes menores ou ossos de menor tamanho. Teoricamente, encontramos como desvantagem a este sistema o fato de que a injeção de hemácias com a liberação posterior do ferro pode ser condição adversa à proliferação celular, como observada *in vitro*.

No método de infusão de aspirado puro da medula óssea, a injeção de granulócitos, eliminados no processamento Sepax[®], pode ajudar na prevenção da osteomielite (observações preliminares, não publicadas).

Ainda não é possível determinar o mecanismo exato de indução da formação do calo ósseo pela infusão do aspirado. A consolidação óssea ocorreu mesmo sem a remoção do tecido fibroso interposto na fratura, uma vez que nenhum paciente teve o foco de pseudo-artrose exposto por incisão. Podemos supor que a formação óssea deveu-se à diferenciação das células progenitoras injetadas em osteoblastos ativos, resultando na formação de matriz óssea, e não à diferenciação do tecido fibroso interposto no foco da pseudo-artrose em osso. O tecido fibroso denso pode reter as células injetadas e funcionar como arcabouço tridimensional para ossificação. Acreditamos também que o sucesso do tratamento dos pacientes do grupo I deve-se a ação de substâncias osteoindutoras como fatores de crescimento e na ação inflamatória causada pelas hemácias existentes no aspirado de medula total. Esta ação inflamatória teria influência na reativação biológica do processo de consolidação óssea que se encontrava estagnado. Ainda pudemos constatar que o método de estabilização (aparelho gessado, haste intramedular e fixador externo) da fratura provavelmente não interferiu no resultado final, sendo a infusão percutânea do aspirado de medula óssea a única intervenção realizada. Assim, para cada paciente, manteve-se o mesmo método de fixação a infusão das células autógenas. Estudos posteriores com um maior número de pacientes serão necessários para se confirmar esta observação.

O estudo demonstrou uma grande diferença de facilidade e viabilidade para a execução dos dois métodos. Os pacientes do grupo I tiveram seus tempos cirúrgicos muito menores do que os pacientes do grupo II. No grupo II, após a aspiração da medula óssea, os pacientes ainda esperavam o processamento no aparelho de Sepax[®] e o intervalo entre o final do procedimento de aspiração, até a infusão no foco de pseudo-artrose era em torno de uma hora, tornando o procedimento bastante cansativo para os pacientes e equipe cirúrgica.

Apesar de ambos serem métodos minimamente invasivos ao paciente, é

imprescindível para a realização do procedimento um aparelho de fluoroscopia para o correto posicionamento da agulha no momento da infusão no foco de pseudo-artrose. A indisponibilidade deste aparelho é um grande fator limitante a estes procedimentos.

Notamos que, no atendimento ambulatorial, os pacientes com esta patologia tem, em geral, baixo nível econômico, social, e sobre tudo, baixa escolaridade. Por este motivo, o acompanhamento foi dificultado e a necessidade de se realizar um procedimento pouco invasivo e eficaz, aumenta ainda mais a importância dos resultados obtidos com essa técnica.

Um aspecto muito importante observado neste estudo foi a grande elevação na percepção da qualidade de vida dos pacientes, independente do tratamento realizado, refletindo o impacto desse tipo de tratamento na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

8 CONCLUSÃO

A enxertia percutânea de células mesenquimais progenitoras provenientes da medula óssea é um método efetivo e seguro para o tratamento da pseudo-artrose de ossos longos, capaz de imprimir grande melhoria na percepção da qualidade de vida dos pacientes afetados. Não observou-se diferenças evidentes entre os tratamentos empregados, aspirado total e aspirado tratado com aparelho de Sepax®, independentemente do método de estabilização utilizado. É uma alternativa de tratamento minimamente invasiva que apresenta excelente alternativa para o tratamento de pseudo-artroses de ossos longos. Estudo com casuística maior é o próximo passo para melhor poder comparar a efetividade entre as duas técnicas descritas.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

O desenvolvimento de diferentes técnicas envolvendo terapia celular abre inúmeras possibilidades dentro da área médica. Novos biomateriais, plasma rico em plaquetas (PRP), células tronco mesenquimais e outras substâncias, antes conhecidas apenas a nível celular, estão sendo estudadas e vem tendo cada vez mais espaço na área clínica.

Futuramente, a medicina clínica e cirúrgica deve depender cada vez menos de materiais sintéticos e será baseada muito mais no estímulo e aceleração da proliferação e crescimento celular para regeneração de tecidos danificados.

Estas novas tecnologias médicas ganham maior importâncias em especialidades que dependem demais de materiais de órteses e próteses, na maioria das vezes metálicos, como no caso da ortopedia. Fraturas, por séculos são tratadas com placas e parafusos. Processos degenerativos articulares, chamados de artrose, hoje, são resolvidos com substituições protéticas. Tais tratamentos, apesar dos avanços tecnológicos dos implantes, são sujeitos a inúmeras complicações, desde a agressividade dos acessos cirúrgicos, até processos infecciosos decorrentes de um corpo estranho dentro do organismo.

Com o desenvolvimento da terapia celular, seria possível tratar uma fratura com uma “cola biológica”, ou aliviar o sofrimento de um paciente com artrose grave com o estímulo a proliferação de células cartilaginosas.

Como podemos ver, as possibilidades são infinitas e é possível revolucionar o tratamento das mais diversas patologias de todas as áreas da medicina.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reis FB, Neto JSH, Pires RES. Pseudoartrose. Rev Bras Ortop. 2005; 40, 3: 79-88.
2. Conway JD. Autograft and nonunions: morbidity with intramedullary bone graft versus iliac crest bone graft. Orthop Clin North Am. 2010;41:75-84..
3. Granjeiro JM, Oliveira RC, Bustos-Valenzuela JC, Sogayar MC, Taga R. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use. Braz J Med Biol Res. 2005;38:1463-73.
4. Papakostidis C, Kontakis G, Bhandari M, Giannoudis PV. Efficacy of autologous iliac crest bone graft and bone morphogenetic proteins for posterolateral fusion of lumbar spine: a meta-analysis of the results. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Sep 1;33(19):E680-92.
5. Goulet JÁ, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield MLVH. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. Clin Orthop Res. 1997; 339: 76-81.
6. Kim DH, Rhim R, Li L, Martha J, Swaim BH, Banco RJ, Jenis LG, Tromanhauser SG. Prospective study of iliac crest bone graft harvest site pain and morbidity. Spine J. 2009;9:886-92.
7. Goujon E. Recherches expérimentales sur les propriétés physiologiques de la moelle des os. J Anat Physiol. 1869; 6: 399-412.
8. Connolly J, Guse R, Lipello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone-marrow preparation. J Bone Joint Surg Am. 1989; 71: 684-91.
9. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. Clin Orthop Relat Res. 1991; 266: 259-70.
10. Healey JH, Zimmerman PA, McDonnell JM, Lane JM. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. Clin Orthop Relat Res. 1990; 256: 280-85.
11. Garg NK, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. Acta

- OrthopScand. 1993; 64: 671-72.
12. Paley D, Young MC, Wiley AM, Fornasier VL, Jackson RW. Percutaneousbonemarrowgraftingoffracturesandbonydefects. An experimental study in rabbits. ClinOrthopRelat Res. 1986; 208: 300-12.
 13. Aktas M, Radke TF, Strauer BE, Wernet P, Kogler G. Separationofadultbonemarrowmononuclear cellsusingtheautomatedclosedseparation system Sepax. Cytotherapy. 2008; 10 (2): 203-11. PubMed PMID: 18368599.
 14. Lapierre V, Pellegrini N, Bardey I, Malugani C, Saas P, Garnache F et al. Cord blood volume reductionusinganautomated system (Sepax) vs a semi-automated system (Optipress II) and manual method (hydroxyethylstarchsedimentation) for routinecordblood banking: a comparativestudy. Cytotherapy. 2007; 9 (2): 165-69. Erratum in: Cytotherapy. 2007; 9 (5): 514. PubMed PMID: 17453968.
 15. Rodríguez L, Azqueta C, Azzalin S, García J, Querol S. Washingofcordbloodgraftsafterthawing: highcellrecoveryusinganautomatedandclosed system. Vox Sang. 2004; 87 (3): 165-72. PubMed PMID: 15569068.
 16. Thomas ED. Bonemarrowtransplantation. In Bach FJ, Good R., eds. ClinicalImmunobiology. New York: Academic Press. 1978; 1- 32.
 17. Thomas ED, Storb R. Technique for humanmarrowgrafting. Blood. 1970; 36: 501-15.
 18. Faucett SC, Genuario JW, Tosteson AN, Koval KJ. Isprophylacticfixation a cost-effectivemethodtoprevent a future contralateral fragility hip fracture? J Orthop Trauma. 2010;24:65-74.
 19. Healey JH, Zimmerman PA, McDonnell JM, Lane JM. Percutaneousbonemarrowgraftingofdelayedunionandnonunion in cancerpatients. ClinOrthopRelat Res. 1990;256:280-5.
 20. Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, Manicom O, Beaujean F, Rouard H. Percutaneousautologousbone-marrowgrafting for nonunions. Surgicaltechnique. J Bone Joint SurgAm. 2006;88 Suppl 1 Pt 2:322-7.
 21. Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, Manicom O, Beaujean F, Rouard H. Percutaneousautologousbone-marrowgrafting for nonunions. Influenceofthenumberandconcentrationofprogenitor cells. J Bone Joint Surg. 2005; 87A: 1430- 37.
 22. Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, et al. Bonebiology. Part II.

- Formation, form, modeling, and remodeling. *J Bone Joint Surg* 1995;77A:1276-1289.
23. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, et al. Bone biology. Part I. Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *J Bone Joint Surg* 1995;77A:1256-1275.
 24. Schenk RK, Muller ME, Willenegger H. Experimental histological contribution to the development and treatment of pseudoarthrosis. *Hefte Unfallheilkd.* 1968; 94: 15-24.
 25. Goldberg VM, Stevenson S, Shaffer JW. Bone and cartilage allografts: biology and clinical applications. In: *Biology of autografts and allografts*. AAOS. 1989.
 26. Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bull Hosp Joint Dis Orthop Inst.* 1988. 48: 1.
 27. Ring D, Jupiter JB, Sanders RA. Complex nonunion of fractures of the femoral shaft treated by wave plate osteosynthesis. *J Bone Joint Surg.[Br].* 1997. 79: 289-294.
 28. Sarmiento A. Functional treatment of long bone fractures. Abstract, SICOT XIV World Congress, Kyoto, Japan. 1978.
 29. Betre H, Ong SR, Guilak F, Chilkoti A, Fermor B, Setton LA. Chondrocytic differentiation of human adipose-derived adult stem cells in elastin-like polypeptide. *Biomaterials.* 2006;27:91-9.
 30. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg.* 1994;21:429-35.
 31. Patel PN, Gobin AS, West JL, Patrick CW Jr. Poly(ethylene glycol) hydrogel system supports preadipocyte viability, adhesion, and proliferation. *Tissue Eng.* 2005;11:1498-505.
 32. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143-7.
 33. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science.* 1997;276:71-4.
 34. Shin H, Temenoff JS, Bowden GC, Zygorakis K, Farach-Carson MC, Yaszemski MJ, Mikos AG. Osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells cultured on Arg-Gly-Asp modified hydrogels without dexamethasone and beta-glycerol phosphate. *Biomaterials.* 2005;26:3645-54.
 35. Daltro GC, Fortuna VA, Araújo MAS, Lessa PIF, Batista-Sobrinho UA, Borojevic R. Tratamento de osteonecrose da cabeça femoral com

células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta Ortop Bras.* 2008; 16: 23-8.

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](#)