



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA - ICS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
COLETIVA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

IJACIÁ DE CARVALHO RIBEIRO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O GASTO COM O
TRATAMENTO CONVENCIONAL E O GASTO COM O
IMPLANTE DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS, NOS
PACIENTES COM PSEUDARTROSE DA TÍBIA, NA
PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA- UFBA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA - ICS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
COLETIVA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O GASTO COM O TRATAMENTO CONVENCIONAL E O GASTO COM O IMPLANTE DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS, NOS PACIENTES COM PSEUDARTROSE DA TÍBIA, NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

IJACIÁ DE CARVALHO RIBEIRO

Orientador: Prof. Dr. Gildásio Daltro

Projeto de Dissertação submetido ao Programa de Pós-graduação do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), como parte dos requisitos exigidos para o Mestrado Profissional em Saúde Coletiva com concentração em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

R484e Ribeiro, Ijaciá de Carvalho.

Estudo comparativo entre o gasto com o tratamento convencional e o gasto com o implante de plasma rico em plaquetas, nos pacientes com pseudartrose da tíbia, na perspectiva do Sistema Único de Saúde / Ijaciá de Carvalho Ribeiro. – Salvador: I.C.Ribeiro, 2021.

48 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Gildásio Daltro.

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Fraturas da Tíbia. 2. Complicações de Faturas. 3. Pseudoartrose. 4. PRP.
I. Título.

CDU 616.718.5



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva**

Ijaciá de Carvalho Ribeiro

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O GASTO COM O TRATAMENTO CONVENCIONAL E GASTO COM O IMPLANTE DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS, NOS PACIENTES COM PSEUDARTROSE DA TÍBIA, NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 26 de novembro de 2020

Banca Examinadora:

Prof. Gildásio de Cerqueira Daltro – FMB/UFBA

Prof. Mário Castro Carreiro – FMB/UFBA

Prof. Marcio Santos da Natividade – ISC/UFBA

Prof. Ademario Galvão Spínola - ISC/UFBA

**Salvador
2020**

RESUMO

As fraturas, principalmente as decorrentes de acidentes de trânsito, e suas complicações, representam uma importante condição que tem acarretado custos crescentes para o SUS, tanto no tratamento primário, quanto nos cuidados com os seus agravos. Um deles, a pseudoartrose, entidade da ortopedia já bastante conhecida, é uma complicação das fraturas onde o osso não apresenta características de consolidação. Diante de um cenário, em que se observa o aumento de custos hospitalares no tratamento cirúrgico das fraturas, assim como gastos de previdência embutidos no custeio de pensões e aposentarias, resultando em perda da atividade laboral com grande repercussão na economia do país, resolvemos realizar um ensaio clínico comparando o gasto do tratamento cirúrgico convencional para pseudoartrose da tíbia, utilizando-se de placas e parafusos, haste intramedular ou fixadores externos, com o uso de uma nova tecnologia: a injeção de plasma rico em plaquetas no foco da referida lesão, em pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

Palavras chaves: fraturas da tíbia, complicações de fraturas, pseudoartrose, PRP.

ABSTRACTY

Fractures, especially those resulting from traffic accidents, and their complications, represent an important condition that has led to increasing costs for SUS, both in primary treatment and in the care of their injuries. One of them, pseudarthrosis, a well-known entity in orthopedics, is a complication of fractures where the bone does not present consolidation characteristics. Faced with a scenario, in which the increase in hospital costs in the surgical treatment of fractures is observed, as well as pension expenses embedded in the cost of pensions and retirements, resulting in loss of work activity with great repercussion in the country's economy, we decided to carry out a clinical trial comparing the expense of conventional surgical treatment for tibial pseudoarthrosis, using plates and screws, intramedullary nail or external fixators, with the use of a new technology: the injection of platelet-rich plasma in the focus of the referred lesion, in patients treated by the Unified Health System.

Keywords: tibial fractures, fracture complications, pseudoarthrosis, PRP.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS E FIGURAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
3-JUSTIFICATIVA	36
4. OBJETIVOS	36
5. METODOLOGIA	37
5.1. TIPO DE ESTUDO	37
5.2. AMOSTRA	37
5.2. 1- SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	37
5.2.1.1- TIPOS DE PARTICIPANTES	37
5.2.1.2- TIPOS DE INTERVENÇÃO	37
5.2.1.3- TIPOS DE CONTROLE/COMPARAÇÃO	37
5.2.1.4- TIPOS DE DESFECHO	37
5.2.1.5- CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	37
A- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
B- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
5.3. AMOSTRAGEM	37
5.3.1- PLANO DE RECRUTAMENTO	37
5.3.2- PLANO DE ACOMPANHAMENTO	39
5.3.3- PROCEDIMENTOS	40
5.3.3.1. VISITAS DE SEGUIMENTO	40
5.4. PLANO DE COLETA DE DADOS	40
5.5. “CROSSOVER”	41
5.6. ASPECTOS BIOÉTICOS	41
5.7. RISCOS POTENCIAIS	41
5.8. BENEFÍCIOS POTENCIAIS	42
5.9. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA	42
5.10. GRUPOS DE PARTICIPANTES	42

5.11. ESTIMATIVAS DE GASTOS	42
5.12. ASPECTOS ÉTICOS	43
6. RESULTADOS	43
7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÃO	46
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1: Pseudartrose da tíbia. Radiografias em AP e Perfil.

Figura 2 : Pseudartrose hipertrófica e hipotrófica.

Figura 3 : Figura 3. Materiais de osteossíntese

Figura 4: Aspirado de medula óssea para transplante de células mononucleares.

Figura 5 : Plasma Rico em Plaquetas.

Figura 6: Classificação do estágio 1 de Cauchoix

Figura 7 : Classificação do estágio 2 de Cauchoix.

Figura 8 : Classificação do estágio Cauchoix 3.

Figura 9: Fratura aberta por esmagamento, com descolamento subcutâneo.

Figura 10: Injeção de PRP no foco da pseudartrose.

TABELAS

Tabela 1 - Classificação das fraturas de perna aberta de Cauchoix suplementadas por Duparc.

Tabela 2- Classificação de Gustilo, que inclui três etapas em sua primeira versão.

Tabela 3- Os estágios I e II permanecem inalterados, o estágio III é subdividido em três subgrupos.

Tabela 4- Classificação de Tscherne.

Tabela 5- Classificação das lesões das partes moles de Tscherne de acordo com lesão da pele.

Tabela 6- Fases do atendimento sequencial ao politraumatizado.

Tabela 7- Ensaios clínicos utilizando o tratamento com PRP em Ortopedia³⁴.

Tabela 8- Comparação entre casos tratados com PRP e terapias convencionais

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SUS: Sistema Único de Saúde

CMMO: Células Mononucleares da Medula Óssea

ECMMO: Enxerto de Células Mononucleares da Medula Óssea

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PRP : Plasma Rico em Plaquetas

TACCMO : Transplante Autólogo com Células Mononucleares da Medula Óssea

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1. INTRODUÇÃO

A promulgação da Constituição Federal de 1988 colocou o direito à saúde dos brasileiros como obrigação do Estado e, para tanto, o Sistema de Único de Saúde (SUS) foi criado. A Lei de número 8080/90 define que o SUS é o "conjunto de ações e serviços de saúde prestado por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público". Desde a sua criação o SUS presta atenção à saúde dos cidadãos brasileiros de maneira irrestrita, contudo é clara a percepção que existem vazios de cobertura e dificuldades crescentes, sobretudo quando observamos questões relativas ao financiamento e os custos do SUS.

Segundo uma Emenda Constitucional 29 de setembro de 2000, o financiamento do SUS é de responsabilidade das três esferas governamentais. Desse modo, o pagamento dos prestadores de serviços de saúde é feito por cada esfera governamental responsável pelo processo de gestão. Tendo em mente as restrições orçamentárias que os Estados brasileiros enfrentam recorrentemente, o papel de distribuir os recursos de forma equânime é um grande desafio. Além dos custos com os atores que trabalham no atendimento à população, o SUS, o maior programa de ação social do mundo, também custeia os materiais cirúrgicos.

Existe no SUS uma tabela unificada dos procedimentos que são disponibilizados e pagos de maneira igualitária em todo território brasileiro e o controle dos custos é feito a partir dos sistemas de informação em saúde implantados no SUS. O Sistema de Informações Hospitalares (SIH) é responsável por fornecer os dados relativos aos internamentos hospitalares, bem como os procedimentos realizados durante esse período, desse modo, a partir da tabela única de valores, são repassados os recursos para as unidades de origem. Todo esse processamento de dados é feito pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), órgão do Ministério da saúde.

Contudo, o avanço da medicina, a implementação constante de novas tecnologias para cuidados com os doentes, bem como o aumento do número de morbidades que são decorrentes de agravos ou doenças, que hoje apresentam maiores taxas de sobrevida e crescente incidência, vem aumentando os custos para o Sistema Único em Saúde. Nesse panorama, as fraturas decorrentes de acidentes de trânsito e suas complicações, representam uma importante condição que, nos últimos anos, tem acarretado custos crescentes para o SUS, tanto no tratamento primário, quanto nos cuidados com as suas complicações. É preciso atentar também para o alto custo para a Previdência Social, uma vez que adultos jovens estão deixando de trabalhar por conta destas

lesões e assim acabam por necessitar do auxílio doença e nos casos mais graves, da aposentadoria por invalidez.

Diante desse cenário, em que se observa o aumento de custos hospitalares no tratamento cirúrgico das fraturas, assim como gastos de previdência embutidos no custeio de pensões e aposentarias, resultando em perda da atividade laboral com grande repercussão na economia do país, resolvemos realizar um ensaio clínico comparando o gasto do tratamento cirúrgico convencional para pseudoartrose da tíbia, utilizando-se de placas e parafusos, haste intramedular ou fixadores externos, com o uso de uma nova tecnologia: a injeção de plasma rico em plaquetas no foco da referida lesão, em pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. PSEUDOARTROSE

A pseudartrose é uma entidade da ortopedia já bastante conhecida e é considerada como a complicação das fraturas onde o osso não apresenta características radiográficas de consolidação. Observa-se na figura 1 uma radiografia com sinais de esclerose nos fragmentos fraturários, franca falta de consolidação e alteração no calo ósseo (MAHENDRA; MACLEAN, 2007; WECHMANN *et al.*, 2018). Alguns autores acrescentam a esse quadro radiográfico, a necessidade de constatação de que a fratura não apresenta consolidação e que não há evidência de evolução do processo de consolidação. (GRANDI; ELIAS; SKAF, 2007). Existe ainda o conceito conferido em 1986, pela *Food and Drug Administration* (FDA) que definiu pseudartrose “quando um mínimo de 9 meses se passarem da lesão ou da fratura sem exibir sinais progressivos de consolidação por 3 meses consecutivos”. Contudo, este critério não deve ser aplicado em qualquer fratura, considerando a irrigação e as características biológicas de cada osso, a pseudartrose pode se instalar em 1/3 desse tempo.

As causas mais prováveis para o surgimento da pseudartrose são : a pseudartrose congênita, a mobilidade dos fragmentos ósseos fraturários, impedindo o processo natural reparatório, e o déficit vascular (insuficiência no aporte nutricional quando o processo de consolidação mais demanda nutrientes, deficiência no aporte sanguíneo e, portanto, de estímulo biológico para o processo de consolidação), sendo este fato muito relacionado à energia do trauma e seu consequente dano ao tecido endotelial vascular. (HEBERT, SK *et al.*, 2017; REIS, FB; PIRES, R, 2005; TARALLO *et al.*, 2012; WAJDI *et al.*, 2018).

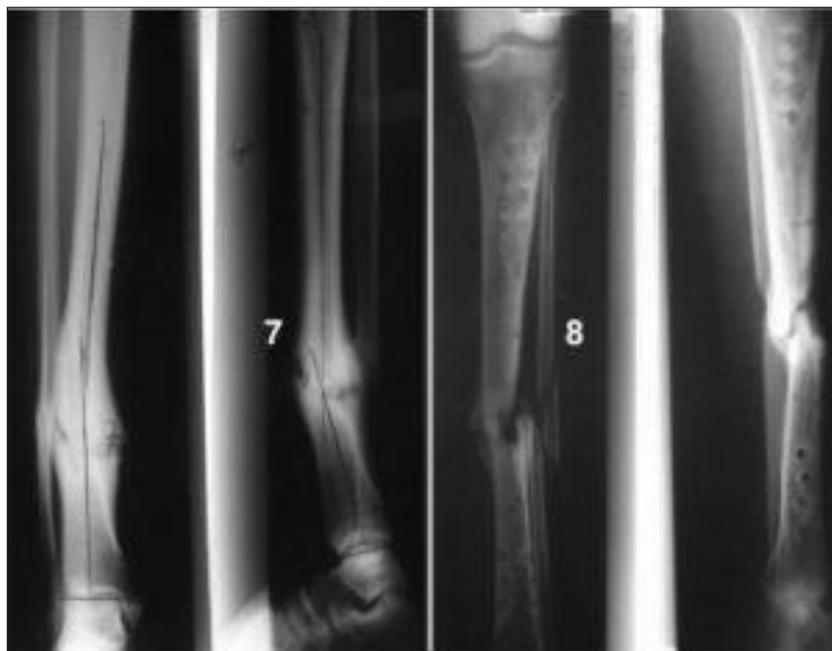


Figura 1. Pseudartrose da tíbia. Radiografias em AP e Perfil

Existem dois tipos de pseudartrose: hipertróficas ou hipervasculares e atróficas ou avasculares (Figura 2). No caso das lesões hipertróficas os fragmentos fraturários possuem vascularização terminal, entretanto a movimentação excessiva no foco da fratura atua como fator limitante do processo de consolidação. Já no caso das lesões hipotróficas não há suprimento sanguíneo adequado nos fragmentos fraturários para garantir a consolidação óssea efetiva. (HEBERT, SK et al., 2017; RAFKIN; CHIMENTI BT; WILKINS RM, 2003; RODRIGUEZ-COLLAZO; URSO, 2015).

Esta complicação ainda se apresenta como um grande desafio para o cirurgião, devido a sua difícil resolução, morbidade para o paciente e custos para os sistemas de saúde. A prevalência desta desordem no processo de consolidação é de 5 a 10% em todas as fraturas. (REIS, FB; PIRES, R, 2005). A tíbia é o local de maior ocorrência desta complicação e invariavelmente exige diversas cirurgias na tentativa de melhorar o quadro funcional dos doentes.

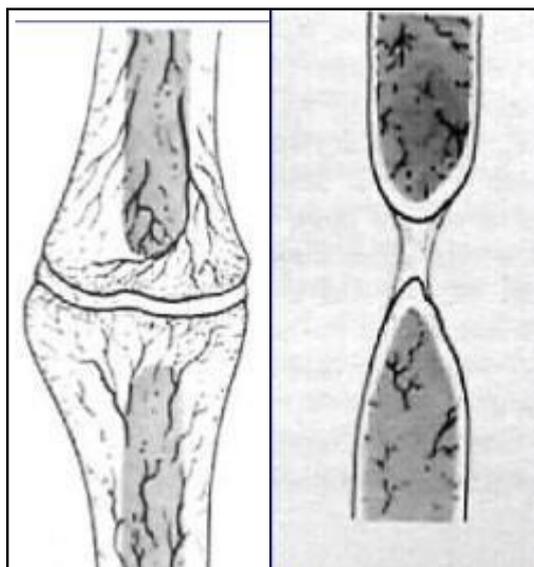


Figura 2. Pseudartrose hipertrófica e hipotrófica

São diversas as indicações terapêuticas para a pseudartrose. Frequentemente o acesso cirúrgico para fixação e enxertia óssea é a técnica de escolha. Esta técnica visa acrescentar velocidade ao processo de consolidação débil que resultou na pseudartrose. (GRANDI, JE; ELIAS, N; SKAF, AY; GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C, 2008). Existem ainda tratamentos mais modernos, baseados na inovação tecnológica que a ortopedia vem passando nos últimos anos. O estímulo biológico do osso tem sido incentivado com uso de proteína morfogenética óssea (BMP), de Células Mononucleares da Medula Óssea Autóloga (CMMO) ou de Plasma Rico em Plaquetas (PRP)(CENNI et al., 2010; DALTRO et al., 2018; GIANAKOS et al., 2015; MENESES et al., 2016). Nos casos de lesões hipertróficas, o tratamento visa a melhora da estabilização da fratura com uso de haste intramedular, tutor externo ou osteossíntese com placa e parafuso. O uso dos biomateriais tem se tornado cada vez mais comum nos casos de pseudartrose hipotrófica uma vez que o podem ajudar os componentes no processo.

2.2. TRATAMENTOS PARA PSEUDOARTROSE

A primeira atitude para o tratamento da pseudartrose é identificar a sua etiopatogenia. Naquelas lesões viáveis, basta o alinhamento dos fragmentos fraturários e uma osteossíntese estável. Já para aquelas inviáveis, frequentemente são necessárias ações adjuvantes que visam garantir aporte biológico a lesão óssea (KOJIMA, 2008).

A maioria dos casos de pseudartrose tem tratamento baseado atualmente, no uso de uma fixação interna por métodos de placa e parafuso, haste intramedular ou fixadores externos do tipo Ilizarov (Figura 3). Frequentemente faz-se a cruentização do foco da pseudartrose, na tentativa de estimular a biologia do tecido, e posteriormente é feita a osteossíntese buscando a estabilidade adequada para que o processo de consolidação se desenvolva.

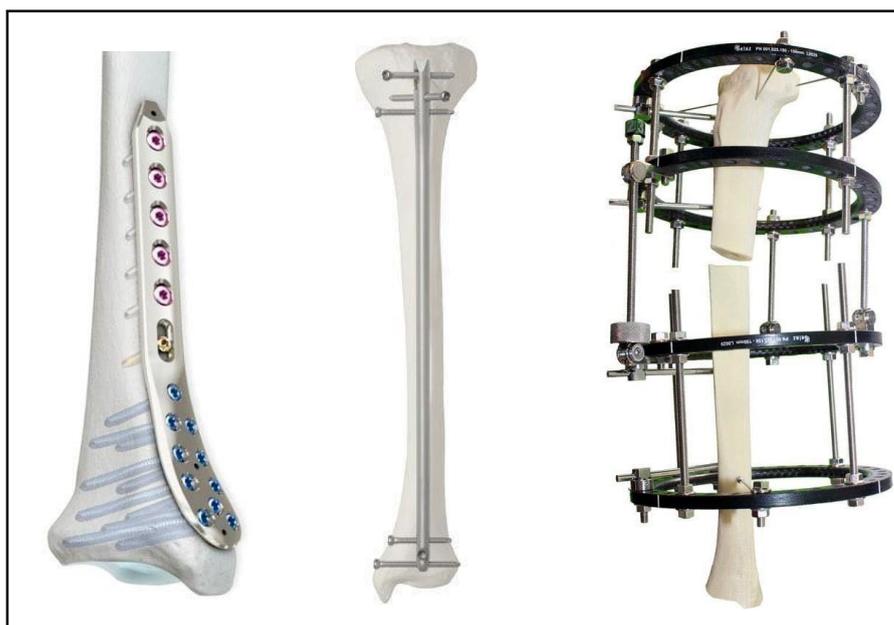


Figura 3. Materiais de osteossíntese

Recentemente uma onda de inovação tecnológica gerou o surgimento de novas técnicas de bioengenharia e de uma série de biomateriais que têm sido utilizados nos tratamentos ortopédicos. Eles são produtos que visam reverter as lesões dos tecidos, reconstruir a anatomia e atuar como elementos adjuvantes nas reações fisiológicas do corpo humano. Estes elementos podem ter origem animal, sintética ou natural com modificações moleculares. (CAO; HENCH, 1996). Bioquimicamente os biomateriais substitutos ósseos atuam em dois fenômenos, a osteocondução que é caracterizada pela facilitação da formação de vasos e a impregnação celular, devido a estrutura porosa passiva do biomaterial e a osteoindução que é caracterizada pela neoformação óssea a partir do recrutamento de células mesenquimais do tecido adjacente, que secundariamente diferencia-se em osteoblastos (KATTI, 2004; WANG; YEUNG, 2017).

Para além destas possibilidades terapêuticas, existem técnicas mais avançadas que estão em desenvolvimento e validação. O uso de células tronco mesenquimais é uma técnica promissora que têm favorecido os bons prognósticos dos casos de pseudartrose. Estas células tronco são progenitoras multipotentes, que podem dar origem ao tecido conjuntivo, linhagem originária do tecido ósseo. Este tipo de células foi isolado por aderência ao plástico na década de sessenta a partir da medula óssea de animais adultos e desde então seu uso tem ganhado força na medicina.

No Brasil o transplante de células da medula óssea (Figura 4) foi liberado pelo ministério da saúde desde 1998 pela portaria 3761/GM de 20 de outubro para o tratamento de neoplasias hematológicas e, desde então, os avanços são acentuados. Outra aplicação para as células mononucleares derivadas da medula óssea é a sua aplicação no tratamento que visa reconstruir os tecidos lesionados, devolvendo a função dos órgãos afetados, conseqüentemente reduzindo a morbimortalidade das doenças e os custos para os sistemas de saúde.



Figura 4. Aspirado de medula óssea para transplante de células mononucleares

O tratamento da pseudartrose disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde, atualmente é baseado em três princípios: o uso de fixação interna por placas e parafusos, o uso de haste intramedular bloqueada, ou o uso de fixador externo do tipo Ilizarov. Cada uma dessas técnicas

e materiais apresentam custos diferentes e estão disponíveis de forma desigual nos serviços médicos de ortopedia do Brasil. Embora a forma de internamento para utilização de cada uma destas possibilidades gerem o mesmo custo para o SUS, os valores pagos pelos materiais são distintos. Há que observar, que o tratamento da pseudartrose habitualmente é feito através de internamentos consecutivos, reabordagens cirúrgicas e troca de material de osteossíntese, haja vista o grau de gravidade desta complicação e a dificuldade de resolução do quadro, gerando custo acumulativos para SUS.

2.3. INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DAS PSEUDARTROSES

A revolução tecnológica que a medicina mundial passa nos últimos quarenta anos, aponta para o uso de novas formas de tratamento para doenças de todos os órgãos e sistema do corpo humano. Presenciamos a implementação de drogas mais potentes, materiais mais resistentes, técnicas cirúrgicas mais apuradas e há uma década os biomateriais têm apontado como uma solução viável na substituição de estruturas do corpo humano ou no auxílio para que seja possível a resolução de situações que até pouco tempo não tinham desfecho satisfatório.

Nesse cenário, as pseudartroses ganharam importantes aliados para o seu tratamento. Está descrito na literatura médica o uso de derivados do tecido sanguíneo, do tecido hematopoiético, do tecido adiposo e até mesmo biomateriais heterólogos, com resultados satisfatórios. Entre esses, destaca-se o uso do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para o tratamento das pseudartroses. Este derivado do tecido sanguíneo tem apresentado resultados que levam menos tempo para o desfecho e resolução definitiva para as falhas ósseas, com menor custo para os sistemas de saúde.



Figura 5. Plasma Rico em Plaquetas

O PRP (Figura 5) é um derivado sanguíneo utilizado em diversas áreas da medicina com o objetivo de reparar tecidos. Para gerar a reparação do tecido ósseo nas pseudoartroses, o principal mecanismo é a produção de fatores de crescimento reparadores, que induzem a produção de citocinas e fatores de crescimento tecidual, além de suprimir a cascata inflamatória presente na lesão, proporcionando um ambiente favorável ao reparo do tecido ósseo. A vantagem deste método é a possibilidade de, ao invés de submeter o paciente a nova abordagem cirúrgica para troca de material de síntese, com mais dias de internamento e de convalescença, em apenas uma abordagem menos invasiva, solucionar o quadro crônico de pseudartrose com a injeção do PRP.

O PRP é um concentrado de plaquetas obtido por processo de centrifugação e consequente separação dos elementos do sangue periférico (EVERTS et al., 2006; LANA et al., 2017). Na ortopedia, o seu uso é descrito desde a década de 70 nas mais diversas lesões do sistema músculo esquelético. Um dos principais efeitos positivos do uso de PRP na ortopedia é a redução do tempo de reparo das lesões, além de redução da dor, graças à sua atuação como regulador positivo dos processos de osteocondução, osteoindução e sinalização celular parácrina (TAYAPONGSAK et al., 1994).

A obtenção do plasma rico em plaquetas é baseada na diferença de densidade dos elementos do sangue, via centrifugação. Esse processo pode ser realizado através de diversos protocolos estabelecidos na literatura. Normalmente a concentração de plaquetas no sangue varia de 150.000/ μL a 350.000/ μL , com média de 200.000/ μL . O plasma é considerado rico em plaquetas

quando apresenta mais de 1.000.000 de plaquetas por μL de plasma. Comparado ao sangue normal, o PRP contém uma concentração 3 a 5 vezes maior de fatores que influenciam a cicatrização de tendões, ligamentos, músculos, cartilagem e ossos (EVERTS et al., 2006; JOLANTA KORSAK et al., 2013)

Outro ponto importante para a utilização do PRP é a necessidade de ativação da coagulação que é tradicionalmente realizada com trombina bovina ou uso de cálcio. Esta ativação causa a degranulação com liberação dos fatores de crescimento (DURAMAZ et al., 2018; FOSTER et al., 2009; GIANAKOS et al., 2015). De modo geral, os fatores de crescimento são mediadores biológicos naturais que atuam sinergicamente na regulação da divisão, quimiotaxia, diferenciação e metabolismos celulares envolvidos no processo de reparo tecidual. Atualmente foram identificados uma grande quantidade de fatores de crescimento secretados pelas plaquetas, entre eles destaca-se o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial (EGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento de fibroblasto básico ($\text{TGF}\beta$), fator de crescimento beta de transformação ($\text{TGF}\beta$) e fator de crescimento insulina-like (IGF-I)(CENNI et al., 2010; FOSTER et al., 2009; JENSEN et al., 2004).

Os primeiros trabalhos descritos na literatura com o uso de PRP para consolidação da fratura, datam do final dos anos 1990 e início dos anos 2000, quando foram realizadas infiltrações percutâneas de PRP no foco das pseudoartroses com consolidação óssea em 50% dos pacientes. Um outro estudo realizado em pseudoartrose congênita da perna, a combinação de PRP com células mononucleares da medula óssea, obteve aceleração do processo de consolidação óssea, demonstrando a eficácia e também a segurança da técnica (EVERTS et al., 2006; JUNGBLUTH et al., 2010).

O tratamento de complicações graves de fraturas expostas com perda de massa óssea há muito tempo resulta em amputação. Com o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e o advento dos antibióticos, novas perspectivas surgiram. Profissionais ousados lançaram os fundamentos da cirurgia restauradora e reconstrutiva, oferecendo uma abordagem terapêutica funcional e uma alternativa feliz à prótese.

Esse entusiasmo cirúrgico foi acompanhado por uma preocupação legítima em priorizar a variedade de traumas encontrados para fornecer uma representação simplificada e ordenada, permitindo assim a classificação e a memorização. Por último, mas não menos importante, a

maioria das classificações foi elaborada para estabelecer o fator prognóstico das lesões dos tecidos moles no decurso de fraturas expostas e para identificar orientações terapêuticas.

2.4. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TRAUMA ORTOPEDICO

2.4.1. LEMBRETE HISTÓRICO DAS CLASSIFICAÇÕES DAS FRATURAS DA PERNA ABERTA

Os conceitos de classificação dos danos nos tecidos evoluíram com o tempo. Grandes correntes de reflexão, ricas em ensino, nasceram das principais classificações que nos parece essencial revisar para fins didáticos e em sua versão original.

"Discussões recentes destacaram a pontualidade e os desafios do tratamento de fraturas da perna aberta. Ao lado das fraturas banais com aberturas pontuais ou lineares da pele, observamos cada vez mais fraturas fragmentadas complicadas por lesões graves das partes moles e da cobertura da pele. Assim começou em 6 de novembro de 1957 uma comunicação à Academia de Cirurgia intitulada: "Tratamento de fraturas da perna aberta", cujos autores são J. Cauchoix, J. Duparc e P. Boulez . O prognóstico para o desenvolvimento dessas fraturas foi, portanto, claramente identificado como intimamente ligado ao grau de envolvimento dos tecidos moles. Esses autores foram os primeiros a formular uma classificação das fraturas da perna aberta, incorporando parâmetros como o tamanho da perda cutânea e o grau de contusão tecidual. Embora inicialmente destinado ao membro inferior (Tabela I), foi utilizado em todo o sistema músculo-esquelético. Como uma verdadeira herança do trauma, ainda está firmemente ancorada na cultura cirúrgica francesa.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DAS FRATURAS DE PERNA ABERTA DE CAUCHOIX SUPLEMENTADAS POR DUPARC.

Tipo I (fig. 1)	Ferida sem descolamento ou contusão que pode ser suturada sem tensão (abertura pontual). Visão precoce, prognóstico comparável ao das fraturas fechadas.
Tipo II (fig. 2)	Risco de necrose cutânea secundária, principalmente em relação à tibia após sutura. Pedaços de vitalidade duvidosa, descolamentos de pele.

Tipo III (fig. 3)	<p>Perda de substância cutânea pré-tibial na frente ou próximo ao local da fratura, de origem traumática ou após excisão cirúrgica de um retalho desvitalizado.</p> <p>IIIa: bancos cutâneos vivos, possível cicatrização</p> <p>IIIb: perda extensa de substância, com probabilidade de evoluir para necrose secundária.</p>
--------------------------	---

Gustilo, sobre um estudo sobre fraturas expostas de ossos longos, introduziu em 1976 noções decisivas como a energia do trauma (mecanismos de lesão agrícola ou balística ...), o grau de contaminação tecidual e o caráter lesões vasculares agravantes (Tabela II). Em 1984, o mesmo autor voltou ao tipo III de sua classificação para subdividi-la, refiná-la, levando em consideração a natureza histológica dos tecidos (Tabela III) e especificar que a codificação definitiva não era realmente eficaz somente após o corte inicial. Essa classificação é amplamente utilizada na literatura anglo-saxônica, refere-se a trabalhos científicos. No entanto, e apesar de sua distribuição internacional, ainda é objeto de discussão, não leva em consideração a localização da fratura, trata-se exclusivamente de ossos longos, enfim e acima de tudo, alguns autores conseguiram demonstrar que sua interpretação poderia incluir diferenças de apreciação de acordo com os operadores.

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO DE GUSTILO, QUE INCLUI TRÊS ETAPAS EM SUA PRIMEIRA VERSÃO.

Tipo I	Fratura exposta com ferida <1 cm de comprimento e limpa
Tipo II	Fratura exposta com uma laceração de mais de 1 cm de comprimento, sem danos extensos aos tecidos moles, retalhos ou avulsão.
Tipo III	Uma fratura segmentar aberta, uma fratura aberta com danos extensos nos tecidos moles ou uma amputação traumática. Lesões por arma de fogo, lesões em fazendas, qualquer fratura exposta com lesões vasculares que requerem reparo.

TABELA 3 - OS ESTÁGIOS I E II PERMANECEM INALTERADOS, O ESTÁGIO III É SUBDIVIDIDO EM TRÊS SUBGRUPOS.

Tipo IIIA	Cobertura adequada de tecido mole de um osso fraturado, apesar de extensa laceração ou retalhos de tecido mole, ou trauma de alta energia, independentemente do lado da ferida.
Tipo IIIB	Lesão extensiva dos tecidos moles com remoção periosteal e exposição óssea. Isso geralmente está associado à contaminação maciça.
Tipo IIIC	Fratura exposta associada a uma lesão arterial que requer reparo, independentemente do cerco da ferida ou lesão dos tecidos moles.

Tscherne e Oestern propuseram, em 1984, uma classificação que compreende quatro estágios de gravidade de 0 a III (Tabela IV) declinou em duas versões, fratura aberta ou fechada, o que lhes permite introduzir o conceito de complicações potenciais, como necrose e abertura secundária, prejudiciais ao desenvolvimento da fratura. Esquemáticamente, a noção progressiva da lesão (que inclui síndromes de compartimento) seria comparável a um adesivo de óleo que se espalharia a partir do epicentro do trauma, independentemente do grau de invasão da pele. O estágio da fratura associado ao qualificador aberto ou fechado possibilita a classificação da lesão (Tabela V).

TABELA 4 - CLASSIFICAÇÃO DE TSCHERNE.

Tipo 0	Danos mínimos nos tecidos moles. Violência indireta. Fratura simples. Exemplo: fratura por torção da tíbia em esquiadores.
Tipo I	Abrasão superficial ou contusão causada por pressão interna. Configuração de fratura leve a moderadamente grave. Exemplo: fratura-luxação da pronação da articulação do tornozelo com lesão de tecidos moles sobre o maléolo medial.
Tipo II	Abrasão profundamente contaminada associada à contusão localizada da pele ou dos músculos. Síndrome do compartimento iminente. Configuração de fratura grave. Exemplo: fratura segmentar "amortecedor" da tíbia.
Tipo III	Contusão ou esmagamento extenso da pele. Os danos musculares subjacentes podem ser graves. Degloving subcutâneo. Síndrome do compartimento descompensado. Lesão vascular e / ou nervosa grave associada. Configuração de fratura grave ou triturada.

TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES DAS PARTES MOLES DE TSCHERNE DE ACORDO COM LESÃO DA PELE.

Classificação	Pele (aberta + fechada -)	Danos nos tecidos moles
----------------------	----------------------------------	--------------------------------

Fr. C(losed)-0 Fr. C-I	- - - - + + +	- + ++ +++ + ++ +++
Fr. C-II		
Fr. C-III		
Fr. O(pen)-I Fr. O-II		
Fr. O-III		

O sistema de classificação de lesões das partes moles do grupo AO oferece uma alternativa ainda mais bem-sucedida, com o objetivo de complementar, se necessário, a classificação de fraturas ósseas longas do mesmo grupo AO. São retidos três itens: lesões da cobertura cutânea (tegumento aberto ou OI), lesões músculo-tendíneas (MT) e lesões neurovasculares (NV), sendo esta a mais relevante por individualizar com precisão as lesões vasculares e, principalmente, neurológica (quadros VI e VII). Observe que as lesões das partes moles sem a entrada da pele também são consideradas tegumento fechado ou CI. Para cada item, cinco pontuações são mantidas. Essa classificação muito detalhada é mais descritiva do que redutiva, portanto, uma fratura exposta pode vir de qualquer pontuação de cada item (IO-MT-NV) ou de 125 possibilidades diferentes. Essa complexidade, que, no entanto, torna possível aproximar-se o máximo possível das diferentes situações encontradas, dificulta a utilização na prática cotidiana, sendo obviamente de interesse para estudos científicos.

2.4.2. INTERESSE DE UMA CLASSIFICAÇÃO

O trauma é o ponto de partida de um processo de reparo lento, intimamente ligado à natureza histológica dos tecidos, às consequências funcionais de sua destruição, mesmo parcial, ao ambiente biológico e à qualidade do tratamento, com carga cirúrgica, incluindo o corte inicial. Os conceitos de avaliação das lesões evoluíram e não estão mais limitados ao estabelecimento do prognóstico evolutivo de uma possível contaminação do foco, mas insistem na noção de perda de substância pluritissular do sistema músculo-esquelético, entendida como um grupo de entidades anatômicas que participam de movimentos voluntários, como caminhar. Se considerarmos a extremidade da perna como um órgão real, a oposição clássica entre as partes qualificadas pelo termo genérico de estrutura mole e óssea, objeto de todas as atenções, em particular graças ao suporte radiográfico e às técnicas de osteossíntese disponível, é um atalho excessivamente simplista.

A cirurgia restauradora de membros é uma cirurgia de movimento; se a perda de substância puder ser individualizada anatomicamente, não poderá, de forma alguma, ser

dissociada das consequências funcionais a jusante (pé) e a montante (articulações acima). Este "dano colateral" pesará durante a reabilitação final e a sua negligência é uma causa de falha. O atrito multi-tecido de fraturas expostas é uma lesão em evolução, uma história clínica sempre única, cujos parâmetros se multiplicam conforme desejado, cria o leito da infecção e, finalmente, compromete o futuro funcional do membro.

A classificação de Gustilo estabeleceu uma correlação entre o grau de dilapidação do tecido mole e as complicações sépticas; no entanto, erradicar a infecção e consolidar a fratura não é mais um fim em si. De fato, que crédito deve ser dado ao resultado cosmético de uma cura exemplar de um esmagamento de uma perna aberta em um pé rígido, distrófico e doloroso, com dedos em garras?

Parece difícil congelar a classificação de um membro em ruínas em uma única observação, por mais completa que seja e, para o cirurgião "reconstrutivo", a lesão observada não pode ser limitada a nenhuma fórmula numérica que estabeleça um prognóstico estatístico. Por todas essas razões, atualmente é aceito que uma fratura exposta deve ser classificada após o primeiro corte (ou até o segundo dos mais graves), realizada ou supervisionada na sala de cirurgia por um profissional experiente. No entanto, e isso pode ser visto como uma razão de sua sustentabilidade, o uso da classificação de Cauchoix durante a fase de comunicação pré-operatória não deixa de ser interessante, apenas para sua simplicidade de uso e sua função de alerta da equipe (fig. 6, 7 e 8)



Figura6 - Classificação do estágio 1 de Cauchoix.



Figura 7. Classificação do estágio 2 de Cauchoix.

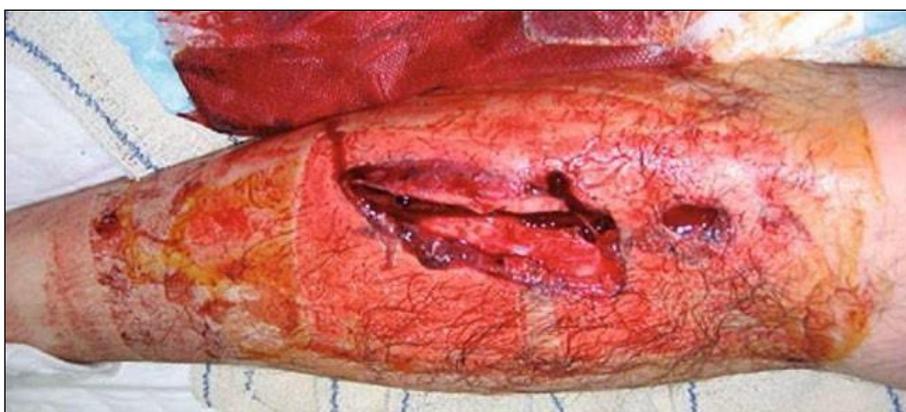


Figura 8. Classificação do estágio Cauchoix 3.

Então devemos abandonar essas classificações? Certamente não, porque, dada a complexidade dessas lesões e sua natureza evolutiva desconcertante para os mais graves, elas continuam sendo a única base para o raciocínio construtivo, com a condição de não considerá-las como um vetor de certeza. Pensamos que classificar uma fratura exposta equivale a realizar uma verdadeira operação intelectual baseada em "ver" e "saber", o que permitirá ao cirurgião reconstrutor apropriar-se da lesão, formar uma opinião e dar a essa perda da substância toda a sua dimensão no espaço (abordagem anatômica), no tempo (abordagem funcional) e isso para um determinado indivíduo (abordagem humanista).

A ação de "ver" consiste em estudar apenas uma ferida que está imediatamente disponível para observação e em coletar os fatos e apenas os fatos, emprestando o rigor de um relatório além da iconografia. Se origina do campo da percepção e consiste em descrever metodicamente a lesão

observada, o registro dessas informações deve ser objeto de uma classificação, como vimos anteriormente. Esse gerenciamento contábil peculiar da lesão é apenas o primeiro passo no processo analítico. A principal vantagem dessa abordagem, que exige sólidos conhecimentos anatômicos e biológicos, é que ela é acessível aos mais jovens e é particularmente educacional. Assim, a simples análise da pele, cobrindo, por sua superfície, sua sensibilidade e sua gama de reações à agressão, sempre muito visuais (de hematomas a necrose), é um excelente testemunho do mecanismo lesional da fratura (fig. 9).



Figura 9. Fratura aberta por esmagamento, com descolamento subcutâneo.

Essa reflexão requer uma análise sequencial da "dinâmica" da ferida, desde a observação inicial até as diversas áreas e curativos, a análise de exames adicionais (imagem, bacteriologia) e a entrevista com o paciente. Esse conhecimento, enriquecido pela experiência, torna possível classificar informações, desconsiderar certos fatos para manter outros e formular as conclusões desse julgamento analítico.

2.5. TRATAMENTO INICIAL DE FRATURAS EXPOSTAS

Uma fratura na perna aberta é evidência de trauma brutal, que geralmente é uma lesão de vários tecidos que pode afetar a função do membro. Qualquer que seja o estágio de abertura, continua sendo uma emergência cirúrgica, exigindo uma equipe treinada. Em vez de "fratura na perna aberta", o termo "trauma na perna aberta" levaria mais em conta o aspecto potencialmente pluritissular de tais lesões, sem fixar o cirurgião em um único elemento, o osso, em detrimento dos cuidados, por exemplo, com a pele.

A abertura imediatamente chama a atenção para um elemento prognóstico potencialmente sério: a comunicação da tíbia com o exterior. Mas a avaliação não deve parar nesta piscada furtiva. Deve buscar por palpação protegida um descolamento subcutâneo e sua extensão em particular e julgar a contusão associada, que também pode existir durante fraturas fechadas. A ausência de um paralelismo estrito entre as lesões ósseas e dos tecidos moles prova até que ponto não há estereótipo: uma grande deterioração cutânea e muscular pode estar associada a uma simples fratura transversal da tíbia, como se estivesse oculta uma fratura extremamente cominuída, atrás de uma simples abertura da pele.

Lesões que vão além da estrutura estrita do plano ósseo podem afetar todas as estruturas em graus variados: pele, fáscia, músculos ou mesmo os elementos vasculares; e são eles que farão o prognóstico da fratura exposta.

Vários preceitos seguem a partir deste preâmbulo.

- O manejo de todas as estruturas lesionadas durante uma fratura exposta, seja aguda ou secundária, deve permanecer uma preocupação constante. Além disso, várias situações clínicas associam a pele e os ossos no espectro da lesão e o manejo terapêutico: fraturas observadas em emergência ou aquelas terríveis, observadas aos 15 dias - 3 semanas, pseudoartrose infectada, infecção crônica no osso consolidado, exceto necrose sem fratura, que expõe um osso saudável e que apresenta problemas específicos.

- A condição da pele e o estado vascular têm precedência para consolidação sem infecção.

- O objetivo do tratamento será duplo: proporcionar osteossíntese da fratura e um revestimento na fratura, ambos "estáveis".

- Basear sua indicação terapêutica em uma boa avaliação clínica dos danos, radiografias e fotografias para a equipe de trauma. Como o hematoma perfratral e os fatores osteoindutores são liberados pela abertura durante o acidente, o risco de não união é maior, principalmente se estiver associado à perda de substância óssea cavitária ou mesmo segmentar. Uma fratura na perna aberta deve, portanto, ser considerada uma não-união "programada", que será integrada imediatamente na estratégia e no prognóstico.

O tratamento das fraturas expostas se caracteriza como uma emergência ortopédica e deve ser incluído no atendimento do politraumatizado preconizado pelo ATLS. Todos os esforços, devem inicialmente, ser voltados para garantir a sobrevivência do paciente devendo-se fazer o ABCDE do trauma. No paciente politraumatizado, por causa de uma importante resposta

imunológica, o tratamento deve ser sequenciado em quatro partes (tabela 1). O tratamento de fraturas expostas se inicia no pronto socorro. Após a chegada do paciente à sala de emergência, e tão logo termine a fase de estabilização clínica, deve-se proceder ao exame ortopédico, documentar os achados em prontuário, se possível com fotos, e proteger a área de exposição com curativo estéril. Deve ser feita a profilaxia antitetânica, a depender do status vacinal do paciente e do grau de contaminação da lesão da área de cobertura do ferimento. Tão logo se consiga acesso venoso deve-se iniciar profilaxia antibiótica.

TABELA 6- FASES DO ATENDIMENTO SEQUENCIAL AO POLITRAUMATIZADO

FASES
Fase 1 – Ressuscitação (primeiras horas)
Fase 2 – Estabilização (uma a 48 horas). Controle de danos
Fase 3 – Regeneração (após segundo dia)
Fase 4 – Reconstrução e reabilitação (semanas)

Estabilizado clínica e hemodinamicamente o paciente deve ser levado ao centro cirúrgico para o tratamento da fratura. Inicialmente cobre-se a lesão externa e procede-se à assepsia e antisepsia de todo o membro. Após isso, a lesão externa é descoberta e se necessário ampliado, para melhor visualização dos tecidos profundos. Procede-se à irrigação com soro fisiológico simples, normalmente com volume ao redor de 10 litros, que pode ser aumentado conforme a necessidade, até que não sejam mais observados debris e sujidades. Esse processo visa a diminuir o número absoluto de bactérias contaminantes e retirar as sujidades não passíveis de retirada manual. Algumas fraturas, por causa do seu alto grau de contaminação inicial, exigem novo debridamento em até 48 horas do primeiro procedimento de limpeza cirúrgica, o chamado *second-look* da lesão.

Após a limpeza cirúrgica e o debridamento dos tecidos, procede-se à estabilização da fratura. O restauro do comprimento e do alinhamento do membro, bem como a reconstrução da superfície articular envolvida e a proteção das partes moles, é objetivo dessa etapa. A fixação definitiva imediata da fratura pode ser feita na urgência se houver condições locais e sistêmicas, ou seja, ausência de lesão de partes moles ou contaminação excessiva e ausência de instabilidade clínica, abordagem conhecida como *early total care*. Porém, revisões mais recentes da literatura mostram que o debridamento seguido de fixação definitiva na urgência pode ser feito após esse período sem haver aumento na incidência de infecção.

Nos casos em que a fixação definitiva não é possível, a fixação externa tem se demonstrado como o método de fixação que melhor se adapta à estabilização das fraturas expostas em ossos longos, incluído no contexto do chamado *damage control*. É uma forma rápida e pouco invasiva de proporcionar estabilidade e restauro do alinhamento e do comprimento do membro, contribui para a diminuição de resposta inflamatória relacionada ao trauma, evita danos subsequentes às partes moles e permite fácil acesso à ferida, tanto para curativos quanto para procedimentos cirúrgicos de cobertura da pele.

A cobertura da pele é outro tópico controverso nas fraturas expostas. Existe como opção o fechamento primário imediato, ou retardado por 48 a 72 horas. A primeira opção pode ser feita em ferimentos pequenos e pouco contaminados, desde que não haja tensão em suas bordas, risco de contaminação por anaeróbios e que a administração de antibióticos tenha sido feita em até 12 horas da fratura. O fechamento por segunda intenção, pouco feito, recentemente tem apresentado melhores resultados, graças ao advento dos sistemas a vácuo. Fechamento com o uso de enxertos ou retalhos também pode ser usado. O desenvolvimento de técnicas de rotação de retalhos locais e a difusão das técnicas de retalho microcirúrgicos tiveram grande impacto no prognóstico das fraturas expostas, uma vez que permitiram cobertura estável e de boa qualidade e diminuíram, assim, os índices de infecção e aumentaram as taxas de consolidação das fraturas.

2.6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das fraturas expostas muitas vezes não é simples. Clinicamente, este diagnóstico pode ser feito pela observação do segmento fraturado pós trauma, contudo em casos com diagnóstico difícil, como em lesões puntiformes sem evidente exposição óssea, gotas de gordura, provenientes da medula óssea, presentes no sangue que saem da lesão cutânea podem indicar o diagnóstico. Radiograficamente, enfisema de subcutâneo nas radiografias simples ou imagem sugestiva da presença de gás junto ao foco de fratura podem contribuir para o diagnóstico.

2.7. EXPECTATIVAS

O tratamento das fraturas expostas com perdas ósseas continua avançando. Entre as expectativas estão o desenvolvimento do uso de biomateriais e células mesenquimais que aumentem as taxas de sucesso da regeneração tecidual, de consolidação, a difusão do uso de enxertos provenientes de banco de tecidos, o desenvolvimento de substitutos ósseos, de fatores

de crescimento que diminuem os entraves e o tempo necessário para o tratamento de pacientes com fraturas expostas que os restitua a suas funções sociais e laborativas em um menor tempo.

2.7.1. CONSIDERAÇÕES BIOMOLECULARES DA TERAPIA CELULAR EM ORTOPEDIA

2.7.1.1. CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

As células-tronco têm a dupla característica: de se diferenciar em diversos tecidos e de se renovar, mantendo seu caráter de célula-tronco. As células-tronco mesenquimais (CTMs) são progenitores multipotentes que dão à luz e permitem a cura de tecidos conjuntivos presentes no aparelho motor: ossos (osteoblastos), cartilagem (condrócitos), tendões (tenócitos) e também tecido adiposo (adipócitos) e estroma medular com diferenciação vascular muscular lisa. Dentro do osso esponjoso, eles são encontrados no mesmo ambiente das células-tronco hematopoiéticas. Menos assertivamente, eles dão origem a células musculares sarcoméricas (esqueléticas e cardíacas), células endoteliais e até células de origem não mesodérmica. As CTMs foram isoladas por adesão plástica na década de 1960 por Friedenstein da medula óssea de animais adultos. As células aderentes geram colônias clonais de células fibroblásticas. As células que causam essas colônias são chamadas de "fibroblastos unitários formadores de colônia" (CFU-F) e são consideradas MSCs. A diferenciação da CSM em osteoblastos é a mais antiga. *In vitro*, é observado apenas com meios específicos e certos fatores de crescimento. Os mecanismos dessa diferenciação estão sendo analisados.

A principal fonte de CTM é a medula óssea. As CTM estão presentes na fração mononuclear das células espinhais. A frequência de MSCs (ou CFU-F) é de 1/104 a 1/105 células mononucleares, ou em média 1 / 20.000 células nucleadas. Essa frequência diminui com a idade. É difícil isolar MSCs de outras células nucleadas. Na maioria das vezes, as CTMs são isoladas por cultura de células mononucleares, graças à sua propriedade de adesão ao plástico. Outras células, como macrófagos e células endoteliais, aderem ao plástico, o que requer um certo tempo de cultura e / ou passagens sucessivas para fazê-los desaparecer. Ainda não há marcadores de membrana específicos de "nível clínico" que permitam que sejam classificados para aumentar sua concentração para fins terapêuticos. Entretanto, as CTMs podem ser definidas por sua adesão ao plástico em condições padrão de cultura, uma expressão de antígenos de superfície específicos

(CD105 +, CD73 +, CD90 +, CD45-, CD45-, CD34-, CD14-, CD79 α - e HLA-DR-) e a capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblasto.

Se a medula óssea continua sendo o material de escolha inicial para a cultura das CTMs, isso foi demonstrado em quase todos os tecidos. Assim, alguns deles se tornam alternativas potenciais à medula óssea como fonte de CTM, como tecido adiposo. Para o tratamento de atrasos na consolidação, pseudoartrose, perda de substâncias ósseas de pequeno volume, a intervenção de referência permanece como o autoenxerto esponjoso, sozinho ou associado à técnica descrita por Masquelet, principalmente no caso de um problema infeccioso associado. Um enxerto ósseo vascularizado (fíbula na maioria das vezes) também pode ser usado. Essas técnicas incluem uma morbidade significativa, tanto no local da amostragem do enxerto quanto no local da operação, uma vez que o procedimento deve ser realizado com uma lareira aberta. O uso de CTMs em humanos para fins terapêuticos pode ser considerado nos ossos longos e, portanto, na tíbia de:

- CTM da medula óssea, coletadas e reinjetadas, com ou sem concentração, com ou sem biomaterial;
- CSM cultivado e reinjetado, com ou sem biomateriais,
- da CSM cultivada em biomateriais, sendo o todo reimplantado.

Os métodos de uso variam dependendo da perda ou não da substância óssea. O tratamento de problemas de consolidação sem perda de substância óssea foi, evidentemente, a primeira indicação dessas novas estratégias.

O uso de células nucleadas e, portanto, CTMs da medula óssea, realizadas por punção medular e reinjetadas percutaneamente no local da fratura, evitando as complicações da amostragem e abordagem cirúrgica relacionadas à autoenxerto esponjoso, já é antigo. Connolly, em 1989, mostrou em animais uma correlação positiva entre a capacidade osteogênica da medula e sua concentração celular. Essa técnica foi aprimorada em 1997 por Hernigou que, após a centrifugação da medula colhida, reinjeta apenas a porção que contém as células nucleadas.

Em 2005, em uma série de 60 não-uniões assépticas da tíbia, Hernigou mostrou uma relação entre consolidação e número de células osteoprogenitoras injetadas. A taxa de consolidação foi de 88% e estava relacionada à injeção de mais de 1.500 células progenitoras por cm³, o que correspondia à injeção de 55.000 \pm 17.500 células e a um volume médio injetado de 20 cm³. Assim, demonstra a vantagem de concentrar a medula para obter um número suficiente de células durante a injeção em um volume menor. A concentração tornou possível injetar 3 a 5

vezes mais células osteoprogenitoras do que na ausência de concentração. No entanto, o tratamento foi feito para uma pseudoartrose, após vários meses de evolução. A fim de diminuir o tempo necessário para consolidar fraturas expostas e reduzir o risco de não união, o método descrito por Hernigou (injeção concentrada de medula autóloga) poderia ser usado antes do início da não união. O trabalho prospectivo multicêntrico começou sobre esse tema em 2007. O uso de medula óssea e, portanto, de CTM, com um biomaterial ou uma matriz, é pouco relatado na literatura. A medula pode ser usada sem concentração.

Ateshrang tratou 15 pseudoartroses infectadas da tíbia, depois de ter resolvido o problema infeccioso, usando aloenxertos esponjosos injetados com medula óssea para realizar um transplante inter-tibiofibular. A taxa de sucesso de infecção foi de 93% e de consolidação de 73%. A medula pode ser concentrada. Dallari, em um estudo prospectivo sobre osteotomias de abertura tibial, comparando três métodos de preenchimento da perda de substância com fragmentos esponjosos liofilizados, isolados ou associados a um gel de plaquetas, com medula óssea autóloga concentrada, mostrou um melhor preenchimento da perda de substância pela associação de fragmentos esponjosos liofilizados e um gel de plaquetas com medula óssea autóloga concentrada.

A existência de uma relação entre o número de CTMs utilizadas e a consolidação, por um lado, e o baixo número de CTMs presentes na medula óssea, por outro lado, levou ao uso de CTMs autólogas da medula óssea, cultivadas para fins de expansão antes de reiniciá-las. Essa abordagem é o assunto de algumas publicações sobre consolidação não sindical ou atrasada.

Kitoh mostrou, em uma série retrospectiva de 56 alongamentos de membros, de acordo com o método Ilizarov em 20 pacientes, que o grupo que recebeu a injeção no regenerado de CTMs autólogas, cultivou-se por 3 semanas em um meio ativando o a diferenciação osteoblástica, com plasma rico em plaquetas, teve um tempo de consolidação significativamente menor ($27,1 \pm 6,89$ dias / cm) do que o grupo controle ($36,2 \pm 10,4$ dias / cm). Ele encontrou (em 2009) um índice de consolidação mais favorável para o fêmur do que para a tíbia, sugerindo que, além do suprimento de CTM, a qualidade da vascularização e as partes moles da região também poderiam ter uma influência.

Kim, em um estudo prospectivo em 64 fraturas de ossos longos fechadas com atraso na consolidação randomizados em dois grupos, mostrou que a injeção de CTMs cultivadas ex vivo, em um meio indutor de diferenciação osteoblástica, foi acompanhada por 2 meses de " formação de calos significativamente maior do que no grupo controle. Bajada relatou um caso de não união

da tibia tratado com sucesso por decorticação e CTM cultivadas combinadas no intraoperatório com grânulos de CaSO₄.

Preencher uma perda de substância óssea é uma situação mais difícil devido à necessidade de manter as células no lugar, associando-as a um suporte. Esse suporte ou matriz deve idealmente ser biocompatível, osteocondutor e osteoindutor, se possível absorvível para ser substituído pelo osso, e com uma macro e microporosidade interconectada para permitir a revascularização e circulação de fluidos.

Wright randomizou 90 pacientes com um cisto ósseo simples em dois grupos de tratamento, comparando a injeção de acetato de metilprednisolona e a injeção autóloga não concentrada de medula óssea. Os esteróides tiveram uma melhor taxa de cicatrização (42%) do que a medula óssea (23%), sugerindo que as células da medula óssea em uma cavidade sem matriz podem não contribuir significativamente para a cicatrização. Zamzan obteve 82% de cura em 28 cistos tratados por aspiração e uma a três injeções por via percutânea de medula óssea autóloga. O preenchimento da perda óssea com medula autóloga não concentrada associada a matrizes ósseas desmineralizadas foi descrito.

Tiedeman usou medula óssea combinada com uma matriz óssea desmineralizada para compensar perdas de substâncias ósseas em 39 pacientes, com resultados comparáveis a um autoenxerto ilíaco. Park comparou o tratamento de 23 cistos ósseos do calcâneo, ao ar livre, combinando medula óssea autóloga com cavacos ósseos alogênicos ou por injeção percutânea de medula óssea e pó ósseo desmineralizado. Os resultados foram semelhantes, com a vantagem da baixa morbidade associada ao tratamento percutâneo.

Existem poucos relatos de experiência humana em cultivo de CTM em biomaterial, seguidos de implante cirúrgico. De fato, com as duas fontes atualmente disponíveis de CTMs (medula óssea e tecido adiposo), o número de CTMs inicialmente presentes não nos permite considerar o uso clínico direto para o reparo de grandes perdas de substância óssea. Portanto, é obrigatório passar por um estágio ex vivo de expansão em cultura. A cultura celular certamente pode ser otimizada, escolhendo suportes adequados.

Atualmente, poucos centros têm esse conhecimento para CSMs. Vários parâmetros podem intervir nessa cultura. O meio de cultura não deve, na medida do possível, conter qualquer produto de origem animal ou humana. Vários elementos demonstraram, in vitro, que poderiam promover a proliferação e diferenciação das CTMs: uma certa pressão, por perfusão do meio de cultura, uma condição superficial do biomaterial com certas características de alívio no nível

mícron e nanométrico, o uso de ultra-som ou ondas eletromagnéticas. O uso de fatores de crescimento também pode ajudar na diferenciação e proliferação. O impacto desses fatores nas células finais e no tecido ósseo criado deve ser avaliado *in vivo* antes de qualquer aplicação em seres humanos.

Quarto, em 2001, publicou os três primeiros casos de perda de substância óssea (4 a 7 cm) em três pacientes (tíbia, úmero e ulna) tratados com CSM autólogo cultivado e depois reimplantado em associação com um cilindro de hidroxiapatita macroporosa. A consolidação foi alcançada nos três casos e os resultados ainda eram satisfatórios aos 6,5 anos, mas o biomaterial, essencialmente não absorvível, ainda era visível. No mesmo ano, Vacanti relatou a substituição de uma falange distal do polegar por células do perióstio e cultivadas *ex vivo*, depois injetadas em um bloco de coral macroporoso e depositado sob uma aba no final do polegar, sem qualquer contato com o tecido ósseo. O resultado funcional foi satisfatório e a biópsia revelou osso lamelar e tecido endocondral calcificado.

O próximo passo, após a implantação de células cultivadas associadas a um biomaterial no momento da implantação, é cultivar essas células *ex vivo* no biomaterial, por vários dias ou semanas, antes da implantação. A implantação do biomaterial, no qual as células se proliferaram e se diferenciaram, no local de operação coloca o problema de sua vascularização. De fato, como qualquer enxerto esponjoso, mesmo autólogo, ocorrerá necrose celular para células que não estão em contato direto com um tecido bem vascularizado. O design do biomaterial deve levar esse aspecto em consideração.

Morishita relatou três casos de preenchimento de uma perda de substância após curetagem de um tumor ósseo benigno (incluindo dois casos de metáfise tibial) por CTMs cultivadas 2 semanas sozinhas, depois 2 semanas em grânulos e blocos de hidroxiapatita e depois implantada nas cavidades. O resultado em um seguimento mínimo de 29 meses mostrou osteointegração satisfatória do implante composto.

Até que essas muitas questões sejam resolvidas, a abordagem proposta por Warnke em 2004 é uma alternativa atraente para perdas de importantes substâncias ósseas. Ele relata um caso de reconstrução da mandíbula por um retalho composto associando músculo, células da medula nucleada e biomaterial. Primeiro, uma grade de titânio moldada para as dimensões da perda de substância é preenchida com grânulos de hidroxiapatita misturados com células da medula nucleada e BMP-7. Este material compósito está incluído no músculo dorsal. Na 7ª semana, uma

aba livre da espinha dorsal grande que compreende o material compósito é levada ao nível da perda de substância. O acompanhamento dos pacientes revelou a integração do material compósito.

2.7.1.2. PLASMA RICO EM PLAQUETAS

Nos últimos anos diversos estudos têm demonstrado o potencial terapêutico do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) na regeneração de tecidos moles, cartilagem e ósseo .

O plasma rico em plaquetas é um concentrado de plaquetas autógenas, obtido através de processo de centrifugação e separação dos elementos do sangue pelo gradiente de densidade das células e demais componentes. A técnica de obtenção do PRP foi desenvolvida na década de 70, é relativamente simples e tem sido utilizada em práticas de medicina reconstrutiva em ortopedia.

No Brasil, o uso terapêutico do PRP, considerado um hemoderivado por se tratar de plasma concentrado, é autorizado pelo Ministério da Saúde segundo a Resolução RDC - N° 73, do dia 3 de Agosto de 2000. Essa resolução dispõe sobre o programa nacional de sangue e hemoderivados, no qual regula-se o uso e disponibilidade do plasma fresco congelado excedente para uso terapêutico no território nacional.

O PRP é constituído por trombina, cloreto de cálcio e plaquetas. Os dois primeiros componentes são importantes ativadores das plaquetas. Uma vez ativadas as plaquetas secretam fatores de crescimento e citocinas que atuam diretamente na cicatrização tecidual.

Os fatores de crescimento são mediadores biológicos naturais que atuam sinergicamente na regulação da divisão, quimiotaxia, diferenciação e metabolismos celulares envolvidos no processo de reparo tecidual. Diversos fatores de crescimento podem ser secretados pelas plaquetas, entre eles destaca-se o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial (EGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento de fibroblasto básico (TGF β), fator de crescimento beta de transformação (TGF β) e fator de crescimento insulina-like (IGF-I).

O PDGF é um dos principais fatores envolvidos no processo de reparo ósseo. Ele é sintetizado nos grânulos alfa das plaquetas e são responsáveis pelo aumento no número de células reparadoras locais, promoção de angiogênese, regulação da atividade fibroblástica e osteoclástica, quimiotaxia de monócitos e macrófagos, ativação da colagenase e diferenciação dos osteoblastos no local da lesão. O TGF- β também participa na formação óssea, aumentando a taxa de proliferação de células progenitoras de osteoblastos e da modulação da formação osteoclástica.

O uso de PRP em estudos pré-clínicos mostrou-se eficaz na promoção da cicatrização de tecidos ósseos, promovendo a regeneração de fraturas não consolidadas de ossos longos em coelhos e a formação óssea de implantes dentários em cães. O PRP não só atua na ativação dos osteoblastos como também é capaz de estimular a proliferação e diferenciação de condroblastos in vitro e in vivo, sendo essa capacidade um importante fator na correção de uma má consolidação óssea.

Atualmente o PRP é aplicado para o tratamento clínico de lesões agudas e crônicas de ligamentos, lesões musculares, tendinopatias, reconstruções cirúrgicas orais e maxilofaciais, lesões degenerativas de joelho, fraturas e pseudoatrose (Tabela 2) .

Tabela 7: Ensaios clínicos utilizando o tratamento com PRP em Ortopedia.

Autores e Ano	Diagnóstico	Desenho	Nível de Evidência	Resultados	Críticas
Mishra et al., 2006	Tendinite Crônica de cotovelo	Coorte, 15 pacientes com injeção de PRP	Nível 2, 5 controles	Diminuição da dor em 2 anos (mensurado por escala visual de dor)	Pequena amostra randomizadas, não cego, 3 a 5 controles deixaram o estudo 8 semanas após o tratamento
Sanchez et al., 2007	Lesão no tendão de Aquiles	Estudo de caso controlado, 6 pacientes	Nível 3, 6 controles, retrospectivo	Melhora no ROM e na rotura precoce e atividade com o PRP entre 4-7 semanas	Pequena amostra, não randomizado
Savarino et al., 2006	Cicatrização óssea em HTOs para genuvaro	Estudo de caso controlado e Randomizado com 5 pacientes com enxerto ósseo e PRP	Nível 4, 5 controles de enxertia óssea, com ou sem PRP	Não teve diferença clínica ou funcional, análise histológica mostrou aumento de osteoblastos no grupo tratado com PRP.	Pequena amostra

Dallari et al., 2007	Cicatrização óssea em HTOs para genuvaro	Estudo prospectivo randomizado controle :grupo A, fragmentos ósseos com gel de plaquetas (n = 11), grupo B, fragmentos ósseos, BMC, e plaquetas gel (n = 12)	Nível 1,10 controles tratados com fragmentos ósseos apenas	Biópsias de 6 semanas após cirurgia mostrou aumento de osteóides osteoblastos nos grupos A e B; diferenças radiográficas diminuiu com o tempo; nenhuma diferença clínica em 1 ano entre os grupos	Pequena amostra
Kitoh et al., 2007	Cicatrização óssea em distração osteogênese para alongamento de membro e de curta estatura	Comparação, retrospectiva, Caso-controle; na terceira semana os pacientes receberam injeção de células mononucleares expandidas combinadas ou não com PRP (n = 32)	Nível 3, 60 casos em estudo retrospectivo do grupo controle	Cura média para pacientes tratados com BMC e PRP foi de 34± 4d /cm; no grupo controle a média foi 73,4± 27d/cm (P =0,003)	Pequeno tamanho da amostra, não randomizado, confusão de viés (BMC ou PRP de trabalho),
Carreon et al., 2005	Cicatrização óssea em lesões na coluna vertebral	Coorte retrospectivo para avaliar as taxas de pseudoartrose em pacientes (n=76) com enxerto ósseo da crista ilíaca autólogo aumentado com gel de plaquetas	Nível 4, 76 pacientes selecionados aleatoriamente (pacientes que foram combinados com enxertia óssea com ou sem gel de plaquetas)	Taxa de não união óssea foi de 25% no grupo tratado com gel de plaquetas e 17% no grupo controle (P =0,18, não significativo)	Pequeno tamanho da amostra, estudo retrospectivo, não randomizado
Sánchez et al., 2009	Cicatrização óssea em pseudoartrose	Série de casos retrospectivos; 16 pseudoartroses não hipertróficas tratados com cirurgia e PRGF ou injeções percutânea de PRGF para estimular (n = 3) sem cirurgia	Nível 4, sem grupo controle	Taxa de cura de 84% após o tratamento; não ficou claro se o PRGF fez diferença	Pequeno tamanho da amostra, não retrospectivo, não randomizado

3. JUSTIFICATIVA

O pós trauma representa um grave problema de saúde pública em todo o mundo. O tratamento depende da utilização de materiais específicos e implante cirúrgico de material de osteossíntese com um alto custo médio por paciente e uma taxa de complicação relacionada a infecção em torno de 13%, independentemente da técnica cirúrgica utilizada.

A técnica de preparação do PRP é simples, com custo reduzido e não oferece riscos de rejeição, uma vez que é isolada a partir da própria fração sanguínea do paciente. O uso de PRP no Brasil tem sido adotado por ortopedistas pelas evidências do potencial terapêutico na osteogênese e condrogênese de tecidos lesionados. Os biomateriais utilizados (proteínas morfogenéticas, gel de hidroxapatita, celulose bacteriana) buscam efetivar os princípios de osteoindução, osteocondução pela ação osteoblástica e regeneração tecidual através da ativação dos fibroblastos de uma maneira mais rápida e eficiente.

Nossa equipe médica possui experiência prévia na aplicação do tratamento proposto em pacientes com fraturas graves pós trauma, possui o conhecimento e treinamento adequado sobre os procedimentos de coleta de células da medula óssea, de preparação do PRP, uso de biomateriais, do implante cirúrgico convencional e de células da medula óssea.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL:

- Avaliar o gasto do tratamento da pseudoartrose da tíbia, através do uso de injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) comparando com o tratamento convencional oferecido pelo SUS.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever e analisar estatisticamente os principais achados quanto ao tempo total de internação hospitalar, número de dias sem atividade laboral e custo hospitalar comparando a terapia com PRP ao tratamento convencional.
- Avaliar a reabilitação dos pacientes portadores de pseudoartrose submetidos ao tratamento com PRP em comparação ao tratamento convencional dando destaque a recuperação da função laboral pós trauma.

5. METODOLOGIA

5.1- TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico controlado, desenvolvido no HUPES, que utilizou como amostra pacientes que apresentaram fratura de tíbia, fizeram cirurgia para fixá-la, porém evoluíram com pseudoartrose.

5.2- AMOSTRA

5.2.1- SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

5.2.1.1. Tipos de participantes

Pacientes portadores de fratura da tíbia com diagnóstico de pseudoartrose, de ambos gêneros, com faixa etária entre 19 e 76 anos, atendidos em um ambulatório de Ortopedia do HUPES- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos em Salvador - Bahia. Adotou-se também como critérios para considerar e analisar a presente terapêutica com PRP, a população, intervenção, controle ou comparação e desfecho.

5.2.1.2- Tipos de intervenção

Uso de PRP (plasma rico em plaquetas) como nova terapia no tratamento de pseudoartrose da tíbia.

5.2.1.3- Controle ou comparação

Uso de PRP (plasma rico em plaquetas), comparado com o tratamento cirúrgico convencional (uso de fixadores, placas e parafusos, hastes, cirurgias sucessivas, mais dias de internamento e de convalescência) em portadores de fratura da tíbia, com diagnóstico de pseudoartrose, de ambos gêneros.

5.2.1.4- Tipos de desfecho

Primários: falha do tratamento não cirúrgico com o PRP - realização da forma de tratamento cirúrgico convencional.

Secundários: tempo total de internação hospitalar, número de dias sem atividade laboral, número de dias com febre, número de dias com dor, óbito, tempo de recuperação após tratamento, custo hospitalar, efetividade da terapia com PRP, aptidão após tratamento para o trabalho /

recuperação para a função laboral. Mortalidade geral e específica, taxas de reinternação por motivos relacionados à pós trauma.

5.2.1.5. CRITERIOS DE ELEGIBILIDADE

A- CRITERIOS DE INCLUSÃO

Foram adotados os seguintes critérios para selecionar pacientes aptos para o presente estudo:

- 1) Com evidência clínica e radiológica de pseudartrose pós trauma
- 2) Pacientes maiores de 18 anos
- 3) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente ou por seu representante legal na impossibilidade de assinatura do termo pelo paciente, autorizando sua participação no estudo.

B- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que foram considerados não aptos para participarem no presente estudo e, portanto, excluídos do estudo apresentaram os seguintes critérios de exclusão:

- 1) Uso crônico de corticoides e imunossupressores;
- 2) Abuso ou dependência alcoólica pelos critérios do DSM IV.
- 3) Sorologia positiva para HIV, Hepatites B ou C.
- 4) Qualquer outra comorbidade que a critério do investigador impossibilite a inclusão do paciente no estudo.
- 5) Foram excluídos do estudo os pacientes menores de idade, que não possuíam radiografia, que apresentavam infecção no sítio cirúrgico, portadores de comorbidades que contraindiquem o procedimento e pacientes com passado de cirurgia prévia para tratamento da pseudartrose ou que, a critério do investigador principal, impossibilite a inclusão do paciente no estudo.
- 6) Deformidade angular ou encurtamento pré-existente que necessite de tratamento;

5.3. AMOSTRAGEM

5.3.1. PLANO DE RECRUTAMENTO

Os pacientes foram identificados e selecionados pelos ortopedistas investigadores, durante sua rotina assistencial.

Após verificação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes elegíveis foram convidados a participar do estudo e receberam o TCLE para leitura, retirada de dúvidas com os investigadores e posterior assinatura, caso concordassem em participar. Os pacientes foram então encaminhados para o centro de ortopedia do Hospital Universitário para inclusão no protocolo de pesquisa.



Figura 10. Injeção de PRP no foco da pseudartrose.

5.3.2. PLANO DE ACOMPANHAMENTO

Foram coletadas informações sobre comorbidades, dados demográficos, tratamento inicial da fratura, além de avaliação do tipo (aberta ou fechada) e local de fratura.

Foram solicitados como exames iniciais: Radiografias na projeção ântero-posterior e lateral e tomografia computadorizada. Os pacientes também foram submetidos a exames tais como hemograma completo, coagulograma, bioquímica e PCR para afastar a presença de infecção, a não ser que tais exames tenham sido feitos recentemente no intervalo de até 1 mês. As visitas de acompanhamento ocorreram antes do procedimento e em 1, 3 e 6 meses após a

enxertia de PRP, pela equipe de ortopedia. As radiografias na projeção ântero-posterior e lateral foram repetidas a fim de avaliar o aparecimento e a progressão do calo ósseo.

5.3 .3 PROCEDIMENTOS

5.3.3.1. VISITAS DE SEGUIMENTO

As visitas de acompanhamento ocorreram antes do procedimento e em 1, 3 e 6 meses após a injeção de PRP, pela equipe de ortopedia. Foram repetidas radiografias simples nas projeções ântero-posterior e lateral a fim de avaliar o aparecimento e a progressão do calo ósseo.

5.4. PLANO DE COLETA DE DADOS

Para avaliação clínica e de qualidade de vida foi desenvolvida uma base de dados eletrônica para armazenamento das informações coletadas durante momento da visita ortopédica.

5.5. “CROSSOVER”

Ao final de 6 meses de acompanhamento, após a realização de todos os exames (invasivos e não invasivos) definidos no protocolo, aqueles pacientes que não obtivessem o resultado favorável com o tratamento com PRP, seriam submetidos a tratamento com cirurgia convencional e acompanhado por mais 6 meses

5.6. ASPECTOS BIOÉTICOS

Este projeto foi desenhado de acordo com os termos estabelecidos pela Resolução 466/12 que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

O princípio da autonomia foi seguido através da aplicação de um Termo de Consentimento em linguagem leiga, acessível a pacientes de baixa escolaridade, conciso, de forma que o paciente pudesse lê-lo completamente sem enfado, mas abrangendo todos os procedimentos que foram empregados durante o estudo, bem como seus potenciais riscos e benefícios. Também foi descrito os direitos e deveres do paciente e dos pesquisadores, a garantia de acesso aos investigadores principais do estudo e ao CEP e a confidencialidade das informações prestadas.

5.7. RISCOS POTENCIAIS

Apesar das múltiplas publicações de séries de casos empregando tratamento semelhante ao que foi proposto neste projeto, os riscos em longo prazo são desconhecidos.

Até o momento, nenhum evento adverso grave relacionado ao procedimento de PRP ou uso de biomateriais foi relatado na literatura. Eventos que podem ser antecipados são hematoma e dor no local da punção, bem como indução de osteomielite como consequência de contaminação da ferida. Entretanto, a equipe envolvida neste projeto é pioneira no transplante de células da medula óssea no Brasil, com ampla experiência acumulada, tanto no tratamento de pacientes com Anemia Falciforme, quanto na avaliação e acompanhamento de pacientes, através de projetos de pesquisa, sem qualquer evento adverso grave observado até o momento.

5.8. BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Diante da comprovação da não inferioridade da PRP em relação ao tratamento convencional esta terapia pode ser indicada como alternativa ao tratamento de pacientes pós trauma, com a vantagem de ser um procedimento menos invasivo que uma cirurgia convencional, de menor risco por ser menos cruento, exigir menor tempo anestésico, de menor tempo de internação e de menor custo, por evitar a necessidade de implante de materiais de osteossíntese.

5.9. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

Para análise de segurança dos procedimentos foram monitoradas as taxas de infecção da ferida, encurtamento do membro, amputação, síndrome compartimental confirmada por cirurgia e lesão neurovascular com prejuízo funcional do membro e qualquer outro evento adverso que ameace a vida ou cause disfunção permanente ao paciente. Também foram avaliadas as taxas de mortalidade geral e específica bem como o tempo de permanência hospitalar e as taxas de reinternação por motivos relacionados ao pós trauma.

5.10. GRUPO DE PARTICIPANTES

Foram incluídos no presente estudo 46 pacientes portadores de fratura da tíbia com diagnóstico de pseudartrose de ambos os gêneros, com faixa etária entre 19 e 76 anos em um ambulatório de Ortopedia do HUPES- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos em Salvador - Bahia. As radiografias e os prontuários destes indivíduos foram analisadas para o diagnóstico de pseudartrose.

5.11. ESTIMATIVA DE GASTOS

Para esse estudo, foram considerados como gastos das cirurgias, os valores pagos pela AIH para tratamento da pseudartrose, somados aos valores dos materiais de síntese. Já no caso do tratamento com PRP, que não tem gasto previsto na tabela do SUS, foram somados ao valor da

AIH, o valor da centrífuga e tubos de ensaio (valores que foram divididos pelo número de pacientes do estudo) e dos outros materiais necessários como seringas e ativador. Os dados relativos aos gastos dos procedimentos realizados pelo SUS foram obtidos pelo acesso ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS, disponibilizado via web como site oficial do Governo Federal (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Foram buscados os códigos de procedimento que eram pertinentes ao internamento para tratamento da pseudartrose da tibia e os códigos adequados para os materiais disponíveis nos três métodos, sendo eles placa e parafuso, haste intramedular bloqueada e fixador externo do tipo Ilizarov.

Para estabelecer o gasto do procedimento do uso de PRP no tratamento da pseudartrose, foi utilizado o mesmo código (04.08.05.086-1) da tabela SUS para o internamento do doente e para os valores relativos aos materiais de consumo no procedimento cirúrgico, utilizamos os códigos referentes a cada material disponível.

5.12. ASPECTOS ETICOS

Este trabalho foi desenhado de acordo com os termos estabelecidos pela Resolução 466/12 que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

O princípio da autonomia foi seguido através da aplicação de um Termo de Consentimento em linguagem leiga, acessível a pacientes de baixa escolaridade, conciso, de forma que o paciente pudesse lê-lo completamente, abrangendo todos os procedimentos empregados no estudo, bem como seus potenciais riscos e benefícios. Também estava descrito os direitos e deveres do paciente e dos pesquisadores, a garantia de acesso aos investigadores principais do estudo e ao CEP e a confidencialidade das informações prestadas. O projeto desta pesquisa foi submetido e aprovado pelo CEP do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. CAE: 72236317200000049

Este estudo não envolveu armazenamento de amostras biológicas e nem colaboração estrangeira. Esta pesquisa também não previu pedido de patente.

6. RESULTADOS

A amostra deste estudo foi composta por 46 pacientes, sendo esses compostos por quarenta pessoas (87%) do sexo masculino e seis (13%) do sexo feminino.

Na tabela 8, podemos fazer uma comparação entre os casos tratados com PRP e os dados históricos que temos das terapias convencionais. Nesse estudo, com o uso do PRP, o índice de infecção foi zero, além de evidenciar nos resultados que o número de mortes e/ou sepse também foi nulo. O tempo de internamento foi 1/3 do tempo médio necessário para recuperação dos pacientes submetidos à terapia convencional. O surgimento do calo ósseo ocorre em metade do tempo, quando comparado à terapia convencional, o que nos evidencia um menor tempo afastado das atividades laborais e de lazer.

Tabela 8: Comparação entre casos tratados com PRP e terapias convencionais

	Tratamento com PRP	Terapia convencional
Índice de Infecção	0	3%
Calo ósseo	30 dias	60 a 90 dias
Pseudoartrose (tipo)	Hipertrófico	Hipotrófico
Tempo de internação	01 dia	03 dias
Tempo afastado das atividades	30 dias	90 dias
Rejeição cirúrgica	0	Até 60%

A Autorização de Internação Hospitalar (AIH) utilizada como base para obtenção dos valores gastos com despesas hospitalares neste trabalho, está representada na tabela do SUS sob o código “04.08.05.086-1 - Tratamento cirúrgico de pseudartrose / retardo de consolidação / perda óssea da diáfise tibial”. Para este tipo de internação o valor estabelecido pela tabela é de R\$769,41 (Setecentos e sessenta e nove reais e quarenta e um centavos), sendo R\$573,86 (quinhentos e setenta e três reais e oitenta e seis centavos) destinados ao pagamento de “Serviço Hospitalar” e R\$195,55 (cento e noventa e cinco reais e cinquenta e cinco centavos) destinados ao pagamento de “Serviço Profissional”.

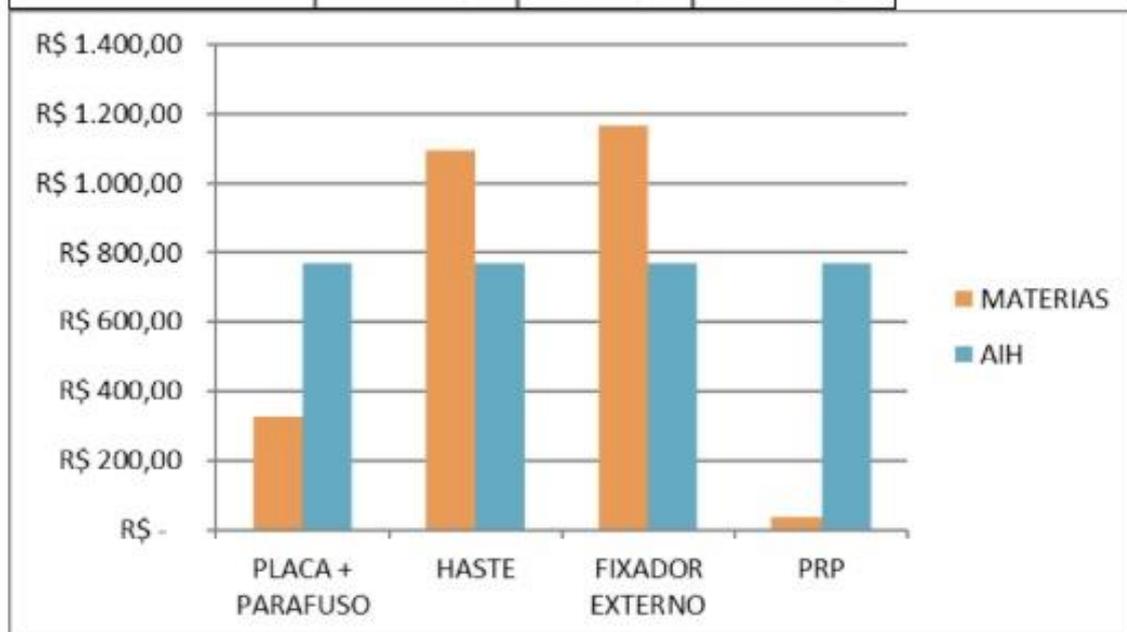
No que se refere ao valor dos materiais utilizados no tratamento convencional a técnica de osteossíntese utilizando placa de compressão e parafuso, sob código 07.02.03.093-7, é estabelecido pelo SUS em R\$325,69 (trezentos e vinte e cinco reais e sessenta e nove centavos). Nos casos onde são utilizadas hastes bloqueadas, o código utilizado é 07.02.03.052-0 e o valor custeado é de R\$ 1.096,39 (mil e noventa e seis reais e trinta e nove centavos). A terceira opção de tratamento, com o uso de fixador externo circular do tipo Ilizarov, código 07.02.03.038-4, tem o valor custeado em R\$ 1.163,90 (mil cento e sessenta e três reais e noventa centavos).

Deste modo, em um internamento para procedimento cirúrgico na tentativa de resolução de uma pseudartrose da diáfise da tibia, o valor pago pelo SUS ao prestador do serviço para o

tratamento convencional, para o uso de placa de compressão e parafuso é de R\$1095,10 (mil e noventa e cinco reais e dez centavos), haste intramedular bloqueada R\$1865,80 (mil oitocentos e sessenta e cinco reais e oitenta centavos) e para o fixador externo circular do tipo Ilizarov é de R\$1933,31 (mil novecentos e trinta e três reais e trinta e um centavos).

Para a realização de técnica de enxertia do PRP, é necessário apenas a utilização de uma centrífuga de laboratório (R\$1500,00), que será de compra única e reutilizada por todos procedimentos subsequentes podendo, portanto, ao longo do tempo, ter seu valor diluído por cada procedimento realizado. No caso deste estudo dividimos o valor da centrífuga por 46 que foi o número de pacientes que fizeram uso desta tecnologia no estudo. Usamos ainda, 4 tubos de ensaio para a centrífuga (R\$3,00/unidade) e Cloreto de Cálcio (R\$0,02/5mL) como ativador. Ainda são utilizadas três seringas de 20mL (R\$1,00/cada) para coleta do sangue periférico e injeção percutânea do PRP. Desse modo somando-se o valor pago pelo SUS para o tratamento da pseudartrose, com o custo total deste procedimento chegamos a um valor total de R\$804,41 (oitocentos e quatro reais e quarenta e um centavos).

	MATERIAS	AIH	TOTAL
PLACA+PARAFUSO	R\$ 325,69	R\$ 769,41	R\$ 1.095,10
HASTE	R\$ 1.096,39	R\$ 769,41	R\$ 1.865,80
FIXADOREXTERNO	R\$ 1.163,90	R\$ 769,41	R\$ 1.933,31
PRP	R\$ 35,00	R\$ 769,41	R\$ 804,41



Procedimento cirúrgico convencional

- Autorização de Internação Hospitalar (AIH - tabela do SUS sob o código “04.08.05.086-1)

- Para este tipo de procedimento o valor da AIH estabelecido pela tabela SUS é de R\$769,41 (Setecentos e sessenta e nove reais e quarenta e um centavos).

> Valor dos materiais utilizados no tratamento convencional (osteossíntese):

1- Placa de compressão e parafusos, sob código 07.02.03.093-7, é estabelecido pelo SUS em R\$325,69

2- Hastes bloqueadas, o código utilizado é 07.02.03.052-0 e o valor custeado é de R\$ 1.096,39

3-A terceira opção de tratamento, com o uso de fixador externo circular do tipo Ilizarov, código 07.02.03.038-4, tem o valor custeado em R\$ 1.163,90

Procedimento com PRP

- Uma centrífuga de laboratório (R\$1500,00), que será de compra única e reutilizada por todos procedimentos subsequentes
- 4 tubos de ensaio para a centrífuga (R\$3,00/unidade)
- Cloreto de Cálcio (R\$0,02/5mL) como ativador.
- Três seringas de 20mL (R\$1,00/cada) para coleta do sangue periférico e injeção percutânea do PRP.

Desse modo somando-se o valor da AIH pago pelo SUS para o tratamento da pseudartrose, com o custo dos materiais utilizados para a injeção do PRP, o gasto total deste procedimento é de R\$804,41 (oitocentos e quatro reais e quarenta e um centavos).

7. DISCUSSÃO

Nos pacientes deste trabalho, que foram submetidos a aplicação de PRP, foi observada resposta radiográfica (surgimento de calo ósseo) em aproximadamente a metade do tempo, se comparados à média histórica dos indivíduos tratados com o tratamento convencional para a pseudoartrose. Essa evidência por si só, justifica a utilização do PRP como rotina no tratamento das pseudartroses. Além disso, é notório o fato de que, uma vez consolidada a falha óssea, não haverá a necessidade de novos internamentos para tentativas de reparo ósseo como é observado frequentemente nos pacientes tratados com osteossíntese convencional.

O tempo de internamento nos pacientes desta casuística foi menor naqueles abordados com implante de PRP, por se tratar de um procedimento com menor morbidade se comparado com o uso de placas, parafusos, hastes ou fixadores externos que são procedimentos com maior tempo cirúrgico, vias de acesso mais extensas, cruentizações maiores e maior perda de tecidos adjacentes ao foco da pseudartrose.

Outra vantagem do uso do PRP sobre os materiais de osteossíntese é a não rejeição do material implantado, por se tratar de um produto autólogo. O uso de materiais biocompatíveis apresenta-se como um caminho inevitável dentro da medicina regenerativa. Esses biomateriais representam um método viável com menor probabilidade de causar complicações relacionadas à rejeição ou infecção no tratamento de lesões do tecido músculo esquelético. Dessa forma, é notório que ao longo prazo esses pacientes, abordados com estas novas técnicas irão representar um menor custo para o SUS, uma vez que com abordagens menos invasivas e com uso menor de material cirúrgico, o tempo de permanência hospitalar e probabilidade de retorno para novas tentativas de tratamento irão acontecer com menor frequência.

8. CONCLUSÃO

O uso do Plasma Rico em Plaquetas no tratamento da pseudartrose da tíbia, se mostrou um método mais barato e eficaz, quando comparado aos métodos de tratamento convencional através do uso de placas, parafusos, hastes ou fixadores externos, contribuindo assim para a redução dos gastos a curto e longo prazo, para o Sistema Único de Saúde e para o sistema Previdenciário no Brasil. Os resultados deste estudo apontam que essa nova tecnologia pode ser uma alternativa viável no tratamento da pseudoartrose, fomentando, inclusive, a realização de outros estudos com um número maior de pacientes.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) American College of Surgeons/Committee of Trauma. National Trauma Data Bank annual report 2005, dataset version 5.0. Chicago: American College of Surgeons Committee on Trauma; 2005.
- 2) BRASIL, M. DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 2.480, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2004**, 2004.
- 3) BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidência da República, [2016]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Acesso dia 31/03/2020.
- 4) CAO, W.; HENCH, L. L. Bioactive materials. **Ceramics international**, v. 22, n. 6, p. 493–507, 1996.
- 5) CENNI, E. et al. Platelet-rich plasma impairs osteoclast generation from human precursors of peripheral blood. **Journal of Orthopaedic Research**, p. n/a-n/a, 2010.
- 6) Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clinical orthopaedics and related research*. May 1991(266):259-270.
- 7) Daltro, G.C. Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com Células Progenitoras Autólogas em Anemia Falciforme. *Acta Ortopédica Brasileira*, v.16, p. 23-27,2008
- 8) DALTRO, G. et al. Use of autologous bone marrow stem cell implantation for osteonecrosis of the knee in sickle cell disease: a preliminary report. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 1, dez. 2018.
- 9) DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS - DATASUS. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>. Acesso dia 31/03/2020.
- 10) EMENDA CONSTITUCIONAL Nº 29, DE 13 DE SETEMBRO DE 2000. Altera os arts. 34, 35, 156, 160, 167 e 198 da Constituição Federal e acrescenta artigo ao Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para assegurar os recursos mínimos para o financiamento das ações e serviços públicos de saúde. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc29.htm. Acesso em: 31/03/2020.
- 11) DURAMAZ, A. et al. Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 28, n. 1, p. 131–137, jan. 2018.
- 12) EVERTS, P. A. et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. **The Journal of extracorporeal technology**, v. 38, n. 2, p. 174, 2006.
- 13) Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. Nov 2009;37(11):2259-2272. Duplicado

- 14) GIANAKOS, A. et al. Platelet-Rich Plasma in the Animal Long-Bone Model: An Analysis of Basic Science Evidence. **Orthopedics**, v. 38, n. 12, p. e1079–e1090, 1 dez. 2015.
- 15) GRANDI, JE; ELIAS, N; SKAF, AY. Fratura diafisária fechada de tíbia no adulto. 2007.
- 16) Grandi J. E., Elias N., Y. SA. Fratura diafisária fechada de tíbia no adulto. Projeto Diretrizes. 2007. www.projetodiretrizes.org.br. duplicada.
- 17) GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C. Fratura fechada traumática subtrocantária do fêmur no adulto. ago. 2008.
- 18) GUSTILO, R. B.; ANDERSON, J. T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 58, n. 4, p. 453–458, jun. 1976.
- 19) Gustilo RB, Gruninger RP, Davis T. Classification of type III (severe) open fractures relative to treatment and results. *Orthopedics*. Dec 1987;10(12):1781-1788.
- 20) Gustilo RN, Mendoza RM, Willians DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma*. 1984;24(8):742-746.
- 21) HEBERT, SK et al. **Ortopedia e Traumatologia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. v. 1
- 22) HERNIGOU, P.; DALTRO, G.; HERNIGOU, J. Correction to : Hip osteonecrosis: stem cells for life or behead and arthroplasty? **International Orthopaedics**, v. 42, n. 8, p. 2009– 2009, ago. 2018.
- 23) HERNIGOU, P. H. et al. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions: influence of the number and concentration of progenitor cells. **JBJS**, v. 87, n. 7, p. 1430–1437, 2005.
- 24) Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, Manicom O, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. Sep 2006;88 Suppl 1 Pt 2:322-327.
- 25) Hernigou P, Poignard A, Manicom O, Mathieu G, Rouard H. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *The Journal of bone and joint surgery*. Jul 2005;87(7):896-902.
- 26) Hernigou P, Beaujean F. [Pseudarthrosis treated by percutaneous autologous bone marrow graft]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1997;83(6):495-504.
- 27) Hernigou P, Daltro G. C, Mukasa M. M, Manicom O. Percutaneous Implantation of Autologous Bone Marrow Osteoprogenitor Cells as Treatment of Bone Avascular Necrosis Related to Sickle Cell Disease. *The Open Orthopaedics Journal*, v.2,p.75-78,2008.
- 28) JENSEN, T. B. et al. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation an experimental study in dogs. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 22, n. 3, p. 653–658, maio 2004.
- 29) JOLANTA KORSKAK et al. Concentration of Platelet Derived-Growth Factors in Concentrates Used to Regenerate Injured Bone Tissue. v. 15, n. 5(6), p. 379–88, jun. 2013.

- 30) JUNGBLUTH, P. et al. Platelet-rich plasma on calcium phosphate granules promotes metaphyseal bone healing in mini-pigs. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 28, n. 11, p. 1448–1455, nov. 2010.
- 31) KATTI, K. S. Biomaterials in total joint replacement. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 39, n. 3, p. 133–142, dez. 2004.
- 32) LEI 8080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm. Acesso dia 31/03/2020.
- 33) *MAHENDRA, A.; MACLEAN, A. D. Available biological treatments for complex non-unions. **Injury**, v. 38, p. S7–S12, 2007.
- 34) MENESES, J. V. L. et al. Autologous stem cell-based therapy for sickle cell leg ulcer: a pilot study. **British Journal of Haematology**, v. 175, n. 5, p. 949–955, dez. 2016.
- 35) Moses S. DSM-IV. ©2010, Family Practice Notebook, LLC 1994; p. 181-183. Available at: <http://www.fpnotebook.com/psych/exam/AlchlAbsDsmIvCtrr.htm>. Accessed Jan 23, 2011
- 36) RAFKIN; CHIMENTI BT; WILKINS RM. **Percutaneous treatment of long bone non-unions the use of autologous bone marrow and allograft bone matrix.pdf** Orthopedics, maio 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755223>>
- 37) Reis FB NJ, Pires RES. Pseudoartrose. Rev Bras Ortop. 2005;40:79-88.duplicada
- 38) RODRIGUEZ-COLLAZO, E. R.; URSO, M. L. Combined use of the Ilizarov method, concentrated bone marrow aspirate (cBMA), and platelet-rich plasma (PRP) to expedite healing of bimalleolar fractures. **Strategies in Trauma and Limb Reconstruction**, v. 10, n. 3, p. 161–166, nov. 2015.
- 39) SANCHEZ, M. et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 23, n. 1, p. 52–59, 2009.
- 40) Sanchez M, Azofra J, Anitua E, et al. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. Med Sci Sports Exerc. Oct 2003;35(10):1648-1652.
- 41) Sanchez M, Anitua E, Cugat R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. J Orthop Trauma. Jan 2009;23(1):52-59.
- 42) TABELA DO SUS SOB O CÓDIGO 04.08.05.086.1- AIH- GASTOS HOSPITALARES. Disponível em: <https://icismep.mg.gov.br/wp-content/uploads/2018/10/TABELA- cirurgias-BD-v1.pdf>. Acesso dia 31/03/2020.
- 43) TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS E OPM DO SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE Grupo: 07 - ORTESES PROTESES E MATERIAIS ESPECIAIS. Técnica de osteossíntes utilizando placa de compressão e parafuso sob o código 07.02.03.093-7. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090217115710.pdf>. Acesso dia 31/03/2020.
- 44) TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS, ÓRTESES, PRÓTESES E MATERIAIS ESPECIAIS DO SUS. **Publicado em:** 10/09/2018 17h15 – **Atualizado**

em: 20/02/2020 14h09. Disponível em: <https://www.trf3.jus.br/natjus/tabela-de-procedimentos-medicamentos-orteses-proteses-e-materiais-especiais-do-sus/>. Acesso dia 31/03/2020.

- 45) TARALLO, L. et al. Treatment of the ulna non-unions using dynamic compression plate fixation, iliac bone grafting and autologous platelet concentrate. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 22, n. 8, p. 681–687, dez. 2012.
- 46) TAYAPONGSAK, P. et al. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 52, n. 2, p. 161–165, 1994.
- 47) WAJDI, B. et al. Pseudarthrosis of the Calcaneus: Advantages of Regenerative Medicine in the Management of a Rare Entity, A Case Report and Review of Literature. **The Open Orthopaedics Journal**, v. 12, n. 1, p. 141–146, 30 mar. 2018.
- 48) WANG, W.; YEUNG, K. W. K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. **Bioactive Materials**, v. 2, n. 4, p. 224–247, dez. 2017.
- 49) WECHMANN, M. et al. The effect of smoking on posttraumatic pseudoarthrosis healing after internal stabilization, treated with platelet rich plasma (PRP). **Open Medicine**, v. 13, n. 1, p. 425–432, 21 set. 2018.