



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA – PPGBIOTEC**

THIAGO RHANGEL GOMES TEIXEIRA

**TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DA MEDULA ÓSSEA NA
REGENERAÇÃO ÓSSEA EM CRIANÇAS COM OSTEONECROSE SECUNDÁRIA
A DOENÇA FALCIFORME**

Salvador
2024

THIAGO RHANGEL GOMES TEIXEIRA

**TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DA MEDULA ÓSSEA NA
REGENERAÇÃO ÓSSEA EM CRIANÇAS COM OSTEONECROSE SECUNDÁRIA
A DOENÇA FALCIFORME**

Projeto de tese submetido ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC), do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), como parte dos requisitos exigidos para o Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em: Interação de Estruturas Biológicas com Nanopartículas e Eletroquímica de Nanoestruturas Bio e Nanosensores.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Ferreira da Silva
Co-Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

Salvador
2024

Ficha Catalográfica

T266t Teixeira, Thiago Rangel Gomes.

Terapia com células-tronco mesenquimais da medula óssea na regeneração óssea em crianças com osteonecrose secundária a doença falciforme / Thiago Rangel Gomes Teixeira. – Salvador: T.R.G. Teixeira, 2024.

72 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Ferreira da Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia.

1. Células-Tronco Hematopoiéticas. 2. Anemia Falciforme. 3. Osteonecrose. 4. Crianças. 5. Regeneração Óssea. I. Título.

CDU 602

THIAGO RHANGEL GOMES TEIXEIRA

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DA MEDULA ÓSSEA NA REGENERAÇÃO ÓSSEA EM CRIANÇAS COM OSTEONECROSE SECUNDÁRIA A DOENÇA FALCIFORME

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor em Biotecnologia pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 14 de agosto de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Antônio Ferreira da Silva (orientador) _____
Doutor em Physics pela Kyoto University,
KYOTO, Japão.
Universidade Federal da Bahia.

Documento assinado digitalmente
gov.br ANTONIO FERREIRA DA SILVA
Data: 26/08/2024 14:08:54-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Mario Castro Carreiro _____
Doutor em Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo,
UNIFESP, Brasil.
Universidade Federal da Bahia.

Documento assinado digitalmente
gov.br JANE MARY DE MEDEIROS GUIMARAES
Data: 19/08/2024 14:26:48-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Jane Mary de Medeiros Guimarães _____
Doutora em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia,
UFBA, Brasil.
Universidade Federal do Sul da Bahia.

Documento assinado digitalmente
gov.br REINALDO ROBERTO ROSA
Data: 16/08/2024 06:07:45-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Reinaldo Roberto Rosa _____
Doutor em Astrofísica pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais,
INPE, Brasil.
Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE, Brasil.

Documento assinado digitalmente
gov.br MARCOS MALTA DOS SANTOS
Data: 26/08/2024 10:48:53-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Marcos Malta dos Santos _____
Doutor em Química (Físico-Química) pela Universidade de São Paulo,
USP, Brasil.
Universidade Federal da Bahia

APRESENTAÇÃO

Minha trajetória acadêmica e profissional foi guiada pelo interesse em terapias inovadoras para a regeneração óssea, com foco especial na ortopedia. Durante minha graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), ingressei na Liga Acadêmica de Ortopedia e Traumatologia (LAOT) já no terceiro semestre, onde, posteriormente, assumi a presidência. Essa experiência inicial foi determinante para consolidar meu interesse em ortopedia e direcionar minha carreira para a pesquisa em regeneração óssea.

Após a conclusão da graduação, continuei minha formação com a Residência Médica em Ortopedia no Hospital Universitário Professor Edgar Santos da UFBA, onde tive a oportunidade de aprofundar meus conhecimentos em tratamentos ortopédicos e explorar mais a fundo as terapias celulares. Como médico ortopedista e traumatologista, minha atuação profissional tem se concentrado em ortopedia, transplante autólogo de células mononucleares e medicina regenerativa.

Essa trajetória culminou no Mestrado em Saúde Coletiva, com ênfase em Avaliação de Tecnologias em Saúde, onde realizei um estudo comparativo sobre os custos do tratamento da osteonecrose do ombro em pacientes com anemia falciforme, utilizando células-tronco versus artroplastia total. Concluí, com esta tese, meu Doutorado em Biotecnologia pela UFBA, focado na aplicação de células-tronco mesenquimais da medula óssea para a regeneração óssea em crianças com osteonecrose secundária à doença falciforme.

Atualmente, sou pesquisador membro do Grupo de Pesquisa Terapias Celulares em Regeneração do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da UFBA. Minhas experiências acadêmicas e clínicas consolidaram meu compromisso com a pesquisa e desenvolvimento de terapias avançadas para melhorar o tratamento de doenças ortopédicas complexas, especialmente em populações vulneráveis.

Finalizo esta tese com a publicação de mais um importante artigo para nosso grupo de pesquisa, intitulado “*Therapy with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration in Children with Osteonecrosis Secondary to Sickle Cell Disease*” (TEIXEIRA et al., 2024), que destaca a relevância e o potencial das terapias celulares na regeneração óssea em populações vulneráveis.

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DA MEDULA ÓSSEA NA REGENERAÇÃO ÓSSEA EM CRIANÇAS COM OSTEONECROSE SECUNDÁRIA A DOENÇA FALCIFORME

RESUMO

Este estudo teve como objetivo descrever a evolução da regeneração óssea em crianças com osteonecrose do quadril associada à doença falciforme, tratadas com implante de células mesenquimais derivadas da medula óssea, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos. Metodologia: Realizou-se um ensaio clínico não randomizado com 48 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 11 e 18 anos, diagnosticados com osteonecrose da cabeça femoral secundária à doença falciforme. A seleção dos pacientes baseou-se em critérios rigorosos, incluindo diagnóstico confirmado de anemia falciforme e estágio da osteonecrose compatível com o tratamento proposto. A avaliação da regeneração óssea foi realizada por meio de exames radiográficos e de ressonância magnética, seguindo os critérios de Ficat & Arlet e a classificação de Salter-Thompson. Resultados: A análise estatística revelou uma associação significativa entre a idade dos pacientes e os resultados positivos do tratamento, sugerindo que o implante autólogo de células da medula óssea é uma abordagem segura e eficaz nos estágios iniciais da osteonecrose. A maioria dos pacientes (87,5%) relatou remissão completa da dor, enquanto 10,42% experimentaram melhora significativa dos sintomas. Apenas um paciente (2,08%) não observou melhora. Os resultados indicam que a terapia celular pode regenerar ou retardar a progressão da necrose óssea, reduzindo a necessidade de procedimentos cirúrgicos mais invasivos. Conclusão: O estudo demonstra o potencial do implante de células mesenquimais da medula óssea no tratamento da osteonecrose do quadril em crianças com doença falciforme, enfatizando a importância de monitorar a estabilidade da estrutura óssea a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: células-tronco hematopoiéticas; anemia falciforme, osteonecrose; crianças, regeneração óssea.

THERAPY WITH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS IN BONE REGENERATION IN CHILDREN WITH OSTEONECROSIS SECONDARY TO SICKLE CELL DISEASE

ABSTRACT

This study aimed to describe the evolution of bone regeneration in children with hip osteonecrosis associated with sickle cell disease, treated with bone marrow-derived mesenchymal stem cell implants at the Professor Edgar Santos University Hospital Complex. Methodology: A non-randomized clinical trial was conducted with 48 patients of both sexes, aged between 11 and 18 years, diagnosed with femoral head osteonecrosis secondary to sickle cell disease. Patient selection was based on strict criteria, including confirmed diagnosis of sickle cell anemia and a stage of osteonecrosis compatible with the proposed treatment. Bone regeneration assessment was performed through radiographic examinations and magnetic resonance imaging, following the Ficat & Arlet criteria and the Salter-Thompson classification. Results: Statistical analysis revealed a significant association between the patients' age and positive treatment outcomes, suggesting that autologous bone marrow cell implantation is a safe and effective approach in the early stages of osteonecrosis. The majority of patients (87.5%) reported complete pain relief, while 10.42% experienced significant symptom improvement. Only one patient (2.08%) did not observe improvement. The results indicate that cell therapy can regenerate or slow the progression of bone necrosis, reducing the need for more invasive surgical procedures. Conclusion: The study demonstrates the potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cell implantation in treating hip osteonecrosis in children with sickle cell disease, emphasizing the importance of long-term monitoring of bone structure stability.

KEYWORDS: hematopoietic stem cells; sickle cell disease; osteonecrosis; children; bone regeneration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Parâmetros para avaliar a maturidade esquelética do ílio e ísquio	20
Figura 2.	Parâmetros para avaliar a maturidade esquelética do púbis, lábio do acetábulo e junção dos ramos isquiático e púbico	20
Figura 3.	Parâmetros para avaliar a maturidade esquelética da cabeça do fêmur e trocanteres	21
Figura 4.	Classificação de Catterall, baseada no aspecto radiográfico encontrado no período de fragmentação máxima	26
Figura 5.	Classificação de Herring baseada na extensão do colapso na porção lateral da epífise	27
Figura 6.	Classificação de Ficat e Arlet para quadril	29
Figura 7.	Grupo A de Salter-Thompson	29
Figura 8.	Grupo B de Salter-Thompson	30
Figura 9.	Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular 1.....	48
Figura 10.	Seringa contendo concentrado de células mononucleares autólogas	48
Figura 11.	Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular 2	49
Figura 12.	Uso intraoperatório do intensificador de imagens	50
Figura 13.	Divisão dos pacientes atendidos no Ambulatório Magalhães Neto, entre 2008 e 2023, em relação à idade	56
Figura 14.	Resultado do tratamento por gênero	57
Figura 15.	Classificação Salter-Thompson por quadril	57
Figura 16.	Classificação Ficat & Arlet por quadril	58
Figura 17.	Idade x Resultado do Tratamento	59
Figura 18.	Radiografia de bacia de criança de 12 anos, evidenciando melhora considerável da osteonecrose já avançada em quadril esquerdo após 1 ano de evolução	63
Figura 19.	Divisão dos pacientes atendidos no Ambulatório Magalhães Neto, entre 2008 e 2023, em relação à melhora clínica do quadro algico após tratamento	64
Figura 20.	Radiografia de quadril direito a) de criança de 12 anos com osteonecrose avançada em quadril direito b) quatro anos após implante de células tronco, evidenciando melhora considerável	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Resumo descritivo da idade dos pacientes atendidos no Ambulatório Magalhães Neto entre os anos de 2008 e 2023	56
Tabela 2.	Gênero x Resultado do Tratamento	57
Tabela 3.	Classificação Salter-Thompson por Quadril	58
Tabela 4.	Classificação Ficat & Arlet por quadril	59
Tabela 5.	Idade x Resultado do Tratamento	59
Tabela 6.	Coefficientes, erro padrão e valor-p do modelo de regressão binomial multinomial	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AF	Anemia Falciforme
AMN	Ambulatório Magalhães Neto
BMA	Aspirado de medula óssea
BMMC	Células Mononucleares Derivadas da Medula Óssea
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFU-F	Fibroblastos Formadores de Colônias
CFU-O	Osteoblastos Formadores de Colônias
CMMO	Células Progenitoras Autólogas da Medula Óssea
COL1A1	Colágeno tipo I, alfa 1
Com-HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DF	Doença Falciforme
DMEM	Meio de Eagle modificado de Dulbecco
EUA	Estados Unidos da América
FITC	Isotiocianato de Fluoresceína
GAPDH	Desidrogenase do gliceraldeído-3-fosfato
HbS	Hemoglobina S
HbS	Hemoglobina S anormal
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IL	Interleucina
MSC	Célula estromal mesenquimal
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
ONFH	Osteonecrose da cabeça femoral
OPME	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PE	Ficoeritrina
PerCP	Complexo de proteína de clorofila de peridina
RN18S1	RNA ribossomal 18S 1
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SDF	Fator derivado de células estromais
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
TGF	Fator de crescimento transformador
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Doença Falciforme	12
1.2 Osteonecrose	16
1.3 Importância Social	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1 Ortopedia pediátrica	20
2.2 Anatomia e desenvolvimento do quadril	20
2.3 Diagnóstico da osteonecrose	22
2.4 Complicações do Avanço da osteonecrose	30
2.5 Tratamentos para osteonecrose	30
2.6 Terapia baseada em células tronco autólogas	35
2.7 Células tronco do adulto	36
2.8 Distúrbios da Marcha Relacionados à Osteonecrose	39
2.9 Impactos na Qualidade de Vida e Alterações Psicossociais	40
2.10 Regulamentação das terapias celulares	42
3. OBJETIVO	45
4. JUSTIFICATIVA	45
5. METODOLOGIA	46
5.1 Delineamento do estudo	46
5.2 Seleção da população do Estudo	46
5.3 Critérios de Inclusão	46
5.4 Critérios de Exclusão	47
5.5 Instrumentos de coleta	47
5.6 Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular	47
5.7 Plano de Análise dos Dados.....	54
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	55
7. RESULTADOS	56
8. DISCUSSÃO	61
9. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Falciforme

1.1.1 Histórico da doença falciforme

A Doença Falciforme (DF) foi descrita pela primeira vez em 1910, pelo médico cardiologista, norte-americano, James B. Herrick (1861-1954)⁵, quando seu estagiário Ernest Edward Irons (1877-1959) encontrou, no sangue de um jovem negro – Walter Clement Noel, da ilha de Granada, no Caribe – hemácias com um alongamento e uma curvatura incomum, caracterizada como forma de foice.⁶ Este jovem era internado constantemente por “reumatismo muscular” e “ataques biliosos” no Hospital Presbiteriano de Chicago⁵. Herrick, descreveu as manifestações clínicas e hematológicas da doença. Esta foi nomeada "anemia falciforme" (AF) por Vernon Mason em 1922. Em 1927, Hahn e Gillespie descobriram que os glóbulos vermelhos das pessoas com a doença podiam assumir aspecto de foice através da remoção de oxigênio⁶.

Entretanto, a transmissão genética da DF foi descrita, pela primeira vez, pelo Dr. Jessé Accioly, em 1946, quando ainda cursava o 5º ano de Medicina na Faculdade de Medicina da Bahia, e publicado no ano seguinte nos Arquivos da Faculdade de Medicina da Bahia.⁷

Contudo, em 1949, Linus Pauling e seus colaboradores, demonstraram que a DF ocorre devido uma anormalidade na molécula de hemoglobina, sendo então, a primeira vez que uma doença genética foi ligada a uma mutação de uma proteína específica, publicando essa descoberta na revista Science, num artigo intitulado “Anemia Falciforme”.⁷

1.1.2 Epidemiologia e geografia

As primeiras evidências sobre as manifestações clínicas da DF originaram-se de tribos da África Ocidental, séculos antes da primeira descrição de Herrick.⁵ Para além disso, sabe-se - a partir de estudos genéticos e moleculares - que houve pelo menos quatro eventos mutacionais independentes, sendo três na África e um na Arábia Saudita ou na Índia central. Esses eventos independentes ocorreram há aproximadamente 110.000 anos.⁵

A maior prevalência da Hb S ocorre na África tropical e em regiões que foram

envolvidas com o tráfico de escravos, mas também está presente em outras regiões do mundo, como Mediterrâneo, Arábia Saudita e Índia.⁸ Em algumas regiões da África, quase metade da população (45%) é heterozigótica para a DF. Nos EUA, na América Latina e no Caribe estima-se que 8% dos negros sejam portadores do gene da HbS.⁸ No continente africano, a incidência da doença pode chegar até 1:60 nascimentos de crianças negras, e nos EUA e Inglaterra, estima-se a existência de 50.000 e 10.000 casos da doença respectivamente.²

Estima-se que há aproximadamente meio bilhão de portadores de hemoglobinopatias no mundo, incluindo não só a DF, mas também as talassemias.⁹ No Brasil, esse número aproxima-se de 7 milhões.¹⁰ O genótipo heterozigótico acomete afrodescendentes no percentual de 10% nos EUA, 6% no Sul e Sudeste do Brasil e aproximadamente 15,7% no Estado da Bahia.⁹

No Brasil, cerca de 2.500 crianças nascem por ano com a doença falciforme.¹¹ Na Bahia, o estado com maior prevalência de casos da DF (variando de 6,9 a 15,4% em indivíduos de ascendência africana),¹² uma em cada 650 crianças que nascem, é portadora de doença falciforme¹³ e uma em cada 27 apresenta traço falciforme.¹¹ Em Minas Gerais, foi relatada a incidência de um caso de AF para cada 2.800 nascimentos e no Rio de Janeiro, verificou-se a existência de um caso para cada 1.196 nascimentos.⁹

O diagnóstico precoce, obtido através do “teste do pezinho” (triagem neonatal) na primeira semana de vida, tem permitido a atuação positiva do hematologista e facilitado o tratamento desta doença de abordagem multidisciplinar.⁵

A DF é, também, uma causa importante de osteonecrose que afeta pessoas no subcontinente indiano, no Golfo Pérsico, na América do Sul, nos países do Mediterrâneo, no Caribe e na América Central.¹⁴ A DF também é prevalente em outros grupos étnicos, incluindo os de países da região do Mediterrâneo como o norte da África, Turquia, Espanha e Itália.⁵

O Ministério da Saúde publicou em 2001 a portaria nº822, que aborda a implantação do diagnóstico de DF durante o período neonatal, visto que possui alta prevalência e importância do tratamento precoce.¹⁵

Em Minas Gerais a triagem neonatal para hemoglobinopatias acontece desde 1998, o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina

da UFMG (NUPAD). No estado, a incidência é de 1:1400 com DF, entre os RN triados e 1:30 com traço falciforme a cada nascimento.¹⁶

1.1.4 Fisiopatologia e importância clínica

A DF é uma doença hereditária, de caráter autossômico recessivo, em que, a mutação da hemoglobina pode gerar tanto complicações relacionadas à hemólise quanto a complicações relacionadas à oclusão microvascular.⁷ A AF, por sua vez, é um tipo de anemia hemolítica caracterizada pela presença de hemácias com morfologia alterada - aspecto falciforme - que são removidas da circulação e destruídas num ritmo mais acelerado. A oclusão vascular ocasionada pela alteração morfológica das hemácias é o fator principal dessa doença que, com frequência, leva a isquemia de diversos órgãos e tecidos.⁵

As hemácias, na AF, apresentam – em seu interior – a presença da hemoglobina S (HbS) que, quando desoxigenada, se torna relativamente insolúvel e forma agregados com outras moléculas de hemoglobina.⁸ Estes agregados se formam cadeias longas que modificam a forma da hemácia levando ao hipofluxo sanguíneo no leito vascular. As hemácias deformadas são mais propensas a aderirem ao endotélio, aumentando o potencial oclutor e a tendência a isquemia ou infarto.¹⁸ Na DF, ocorre uma mutação pontual da base nitrogenada do 6º códon do éxon 1 no ácido desoxirribonucleico (ADN) do cromossomo 11, onde uma timina é substituída por adenina (GAT → GTT), ocasionando, assim, o surgimento de uma hemoglobina (Hb) patológica HbS.¹⁷ Essa troca, irá codificar a produção do aminoácido valina, que entrará na posição 6 da sequência de aminoácidos que compõem a cadeia β da Hb, onde seria o ácido glutâmico.¹⁷ Consequentemente, a Hb que, em situações normais, é composta por duas cadeias α e duas β (HbA – $\alpha_2\beta_2$) passa a ser formada por duas cadeias α e duas β^s , (HbSS – $\alpha_2\beta^s_2$).¹⁷

Essa HbSS apresenta uma alteração físico-química, devido à perda de duas cargas elétricas, o que desenvolve diferente estabilidade e solubilidade, com forte tendência à formação de polímeros, quando no estado de baixa tensão do oxigênio.¹⁸ Esse polímero se forma pelo contato do aminoácido valina com o receptor fenilalanina e leucina na molécula adjacente HbS quando no estado de baixo oxigênio, que leva a formação de fibras desoxiemoglobinas enoveladas, num fenômeno chamado de nucleação.¹⁷ Ocorre, então, um mecanismo que modifica a estrutura da hemácia para

um formato de foice.¹⁸ E uma consequência desse mecanismo é a desidratação celular devido às perdas de íons potássio e de água.¹³

Consequência dessa alteração é a perda da elasticidade e do poder de deformar-se, o que acarreta aumento da viscosidade no citosol e uma maior adesão do eritrócito ao endotélio, o que reduz sua fluidez e favorece a formação de trombos na micro e na macrocirculação com consequentes fenômenos vasoclusivos.¹⁸

As complicações vaso oclusivas da AF são bem mais significativas do que os problemas relacionados à anemia, já que esta, em geral, é bem tolerada. O sistema respiratório, cardiovascular, musculoesquelético, pele, SNC, baço, rins e fígado, são os mais acometidos por essas complicações vaso oclusivas.¹⁵ Os pacientes com doença falcêmica apresentam comprometimento ósteo-articular em 80% dos casos sob a forma de osteomielite, doença articular sinovial, hemocromatose ou osteonecrose.¹⁹

Em pacientes falcêmicos, os infartos ósseos podem ocorrer em qualquer seguimento, porém os mais acometidos são as regiões das cabeças do fêmur e do úmero, sendo que, no fêmur, a incidência é de aproximadamente 30% e em muitos pacientes o comprometimento é bilateral.²⁰ Essa condição evolui com importantes quadros dolorosos e cursa, na maioria dos casos, para um quadro de osteoartrite.⁵

As crises algícas acometem qualquer região do corpo, sendo que, muitas vezes, não demonstram sinais e/ou sintomas clássicos, e podem ser desencadeadas por infecções, desidratação, alterações metabólicas, hipoxemia, estresse físico e emocional.²¹

As apresentações clínicas se expressam, de maneira precoce e, aproximadamente 96% dos portadores de DF irão desenvolver sintomas específicos da doença até os 8 anos de idade.²² Considerando ainda, que a AF atinge principalmente crianças e jovens, as complicações musculoesqueléticas geram um alto gasto social e financeiro, pois exigem acompanhamento médico permanente, e impede que essas pessoas tenham uma vida produtiva normal.¹⁰

Na maioria das vezes, o curso clínico da doença é assintomático até o momento em que surja a dor limitante, seguida da deformidade estrutural óssea e perda da funcionalidade da articulação do indivíduo.⁵ Por esse motivo, seu diagnóstico precoce é de extrema importância, para um tratamento mais seguro, efetivo, e menos invasivo,

antes que a única alternativa de tratamento seja a substituição completa da articulação.⁷

O uso do implante autólogo de células mesenquimais da medula óssea (CMMO) é uma importante técnica para o futuro desses pacientes, pois possui um caráter minimamente invasivo e o efeito osteoindutor tem mostrado bons resultados.⁷

1.2 Osteonecrose

Na DF da cabeça femoral é a área mais comum de destruição (68,5%), já a articulação umeral é a segunda área de maior acometimento (21,7%), seguido pelo joelho, com cerca de 6,5% dos casos.⁵ Inicialmente os infartos ocorrem na região subcondral, onde a circulação colateral é mínima³² e, geralmente, envolvem necrose de um segmento triangular que tem a placa do osso subcondral como a sua base e o centro da epífise como seu ápice.³³ A cartilagem articular sobrejacente, muitas vezes, permanece viável nas fases iniciais da doença, sendo à partir do fluido sinovial. Na resposta imediata, osteoclastos reabsorvem as trabéculas necrosadas, no entanto, estas permanecem como sustentação para o novo osso vivo que é depositado num processo conhecido como "Substituição progressiva." Se esse processo for suficientemente lento, irão ocorrer progressivas microfraturas até colapso do osso esponjoso e, finalmente, a necrose das articulações.^{33,34}

Algumas pesquisas defendem que a causa básica da necrose associada a DF é a hiperplasia medular, que ocorre como resposta à anemia crônica, gerando aumento da pressão hidrostática nos vasos intramedulares e comprometendo a circulação intraóssea.³⁵

A grande concentração de hematócrito entre pacientes com genótipo SC favorecem o surgimento da osteonecrose pelo aumento da estase vascular intraóssea.³²

Presume-se também que, o evento inicial, seja a obstrução dos sinusóides medulares pelas células falcizadas, necrosando então, a medula óssea e as células que formam o tecido ósseo.²¹ Esta necrose provocaria um processo de reparação óssea que apesar de melhorar a lesão, principalmente em indivíduos jovens, produziria também um aumento da pressão intramedular, o que acarretaria o processo de reabsorção óssea e do colapso da estrutura.²¹

1.3 Importância social

É fundamental destacar inicialmente o papel central do SUS para a população negra em comparação com a branca em todo o Brasil, uma vez que os serviços de saúde pública são utilizados de forma predominante por esse grupo. Na região Sudeste, por exemplo, a maioria dos atendimentos no SUS é realizada por pessoas negras, representando 62,3% do total, em comparação com 41,6% de brancos. Essa dependência dos serviços de saúde pública entre a população negra é observada em todo o país, como evidenciado pelos dados de 2008, onde 55,2% dos atendimentos foram realizados em pessoas pretas e pardas, em contraste com 44,1% em brancos²³.

Essas desigualdades também se refletem no acesso aos planos de saúde privados: entre a população brasileira com convênios particulares, a proporção de brancos é significativamente maior do que a de negros. Apenas 17,1% das pessoas com convênios privados são negras, em comparação com 34,9% de brancos, demonstrando uma disparidade considerável²³.

Além disso, ao analisar os padrões de morbidade da população brasileira, dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)²⁴ revelam a prevalência de doenças como tuberculose e hanseníase entre pessoas de baixa renda, especialmente negras. Essas enfermidades, além de serem estigmatizadas, resultam em um alto índice de mortalidade entre esses grupos²⁴.

A anemia falciforme é uma condição genética, provavelmente originada no continente africano e introduzida no Brasil através do tráfico de escravos durante o período colonial. Trata-se de uma das doenças hereditárias mais prevalentes no país, sendo diagnosticada desde o nascimento e representando um desafio significativo para o sistema de saúde pública brasileiro²⁵.

Conforme relatórios da Dreminas - Associação de Pessoas com Doença Falciforme de MG - a expectativa de vida para os afetados por essa condição é preocupante, atualmente situando-se em uma média de 39 anos. Em Minas Gerais, dos 6.200 membros registrados na Dreminas, 95% são de ascendência negra e 98% são beneficiários do programa Bolsa Família²⁶.

Mulheres com anemia falciforme enfrentam um alto risco de complicações durante a gravidez, necessitando de cuidados médicos especializados e

acompanhamento contínuo ao longo de todo o período gestacional. Aquelas que residem fora da capital precisam ser encaminhadas para o tratamento, onde o acompanhamento especializado está disponível. No entanto, isso implica na necessidade de encontrar acomodação e sustento durante o período de tratamento, muitas vezes resultando em separação temporária da família²³.

O ambulatório de anemia falciforme do HUPES, estuda a possibilidade, junto ao ministério da saúde para, além do atendimento ao doente, oferecer assistência abrangente às gestantes com anemia falciforme, monitorando sua saúde e o progresso da gestação, além de prover apoio social durante todo o processo.

Estudo realizado com os funcionários de um centro de saúde²³ revelou que 71% dos entrevistados não estão cientes da Lei nº 9.934 de 2010, que aborda a promoção da igualdade racial, e dos 29% que têm conhecimento, metade é composta por indivíduos pretos ou pardos. Quanto à percepção do racismo no país, 86% dos profissionais reconhecem sua existência, sendo que, os 14% restantes, que negam sua existência são todos brancos²³.

Há, notoriamente uma percepção de diferenciação no atendimento às pessoas negras na saúde, destacando a necessidade de aplicação de leis que abordem o racismo e a saúde da população negra²³. Sobre o conhecimento das doenças prevalentes entre a população negra, 57% dos profissionais não têm informações sobre a anemia falciforme e, no que diz respeito à capacitação em saúde da população negra, 86% dos profissionais de saúde afirmam não ter recebido esse treinamento, e a mesma porcentagem desconhece as Ações Afirmativas da Secretaria Municipal de Saúde. Apenas 12% dos profissionais estão cientes dos instrumentos de avaliação do Programa de Anemia Falciforme, e 29% acreditam que o reconhecimento do racismo pode levar a mudanças, como tratamento específico para a população negra²³.

A falta de conhecimento e a negligência em relação à saúde da população negra, evidencia a necessidade urgente de políticas e treinamentos específicos para abordar o racismo institucional e promover a equidade na saúde. A invisibilidade do racismo e das doenças que afetam essa população contribui para a mortalidade precoce e a baixa qualidade de vida desses doentes²⁷.

É crucial aumentar a conscientização e ações direcionadas para garantir o acesso igualitário e a qualidade dos serviços de saúde para todos os grupos raciais.

Além disso, a compreensão da herança mendeliana da anemia falciforme revela a diversidade genética presente na população brasileira, independentemente da aparência física²⁸. O estudo “Retrato Molecular do Brasil”, publicado em 2000 por Pena, Carvalho-Silva e colaboradores, respaldou a noção de que os brasileiros são geneticamente uma mistura de ameríndios, europeus e africanos e, além disso, cerca de 40% dos marcadores genéticos encontrados em brasileiros autodeclarados como brancos têm origem africana²⁹.

Embora a anemia falciforme seja mais prevalente em populações com características fenotípicas africanas, também ocorre em pessoas sem traços evidentes de ascendência afrodescendente³⁰. Além disso, estudos recentes, como o de Parra e colaboradores, demonstraram que a aparência física é um indicador fraco da composição genética dos indivíduos. Apesar de a implementação do Programa de Anemia Falciforme (PAF) ter inicialmente focado na relação da doença com a população afrodescendente, é reconhecido que a abordagem científica da detecção trata essa condição como uma doença que pode afetar qualquer pessoa, mesmo ainda sendo considerada uma “doença de preto”.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Ortopedia pediátrica

A ortopedia adulta já é uma disciplina muito complexa, com múltiplas ramificações, exigindo muita capacidade analítica, invenção operacional e adaptação ao indivíduo¹. Aplique as mesmas qualidades a um organismo em desenvolvimento que crescerá e mudará suas proporções; mudando suas formas e forças; rastejar, andar, correr, pular, jogar; passar em poucos anos da brincadeira espontânea ao treino desportivo, do carrinho à bicicleta, da patinagem ao esporte: tudo isto exigiu, e ainda exige, um sentido de observação clínica e uma reflexão duradoura sobre os gestos e comportamentos, desequilíbrios e compensações, mutações e evoluções, cujo resultado devemos filtrar, acalmar e ordenar².

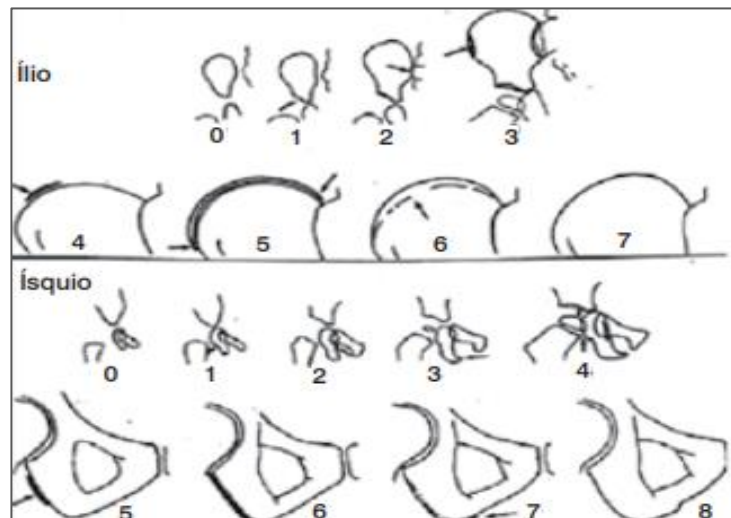
A história da Ortopedia Pediátrica se confunde com a própria criação do termo Ortopedia, que data de 1741, ano em que Nicholas Andry publicou seu livro *L'orthopédie ou l'art de prévenir et de corriger dans les enfants les difformités du corps*³. A maioria dos médicos vive hoje numa era de grandes transformações na Medicina, mas sempre vale a pena olhar para trás e lembrar fatos e pessoas.

Crianças não são pequenos adultos. As doenças ortopédicas que acometem os pacientes pediátricos são diferentes¹. O esqueleto em desenvolvimento apresenta particularidades e vulnerabilidades, com patologias próprias de cada idade. As fraturas não são iguais, os ossos quebram de forma diferente e algumas vezes a fratura pode atingir a região de crescimento do osso. Por exemplo, uma lesão óssea pode prejudicar o crescimento e gerar deformidades que não aconteceriam em um adulto⁴. Logo, os tratamentos também exigem abordagens distintas e conhecimentos específicos. Por isso, devemos olhar de forma diferente para a criança com anemia falciforme que evoluiu com osteonecrose, além do que, nessas crianças, podemos observar uma regeneração óssea jamais esperada em adultos.

2.2 Anatomia e desenvolvimento do quadril

A articulação do quadril é formada pela união da cabeça femoral ao acetábulo, que é composto pela fusão dos ossos pélvicos: ílio, ísquio e púbis, e pela cartilagem trirradiada, cujo desenvolvimento tem início na 8ª semana de gestação (figura 1).

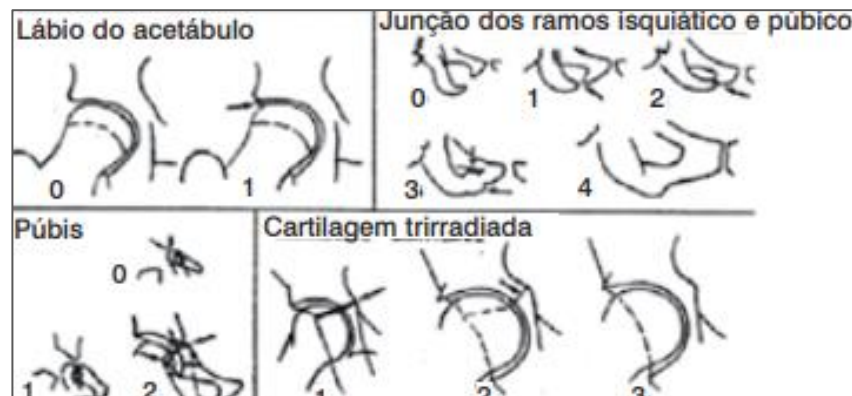
Figura 1. Parâmetros para avaliar a maturidade esquelética do ílio e ísquio.



Fonte: Adaptado de Acheson³¹.

O púbis forma a parte frontal, o ílio a parte posterior-superior e o ísquio a parte posterior-inferior do acetábulo. Esse desenvolvimento continua até a fusão da cartilagem trirradiada, que normalmente ocorre entre os 16 e 18 anos de idade (figura 2).

Figura 2. Parâmetros para avaliar a maturidade esquelética do púbis, lábio do acetábulo e junção dos ramos isquiático e púbico



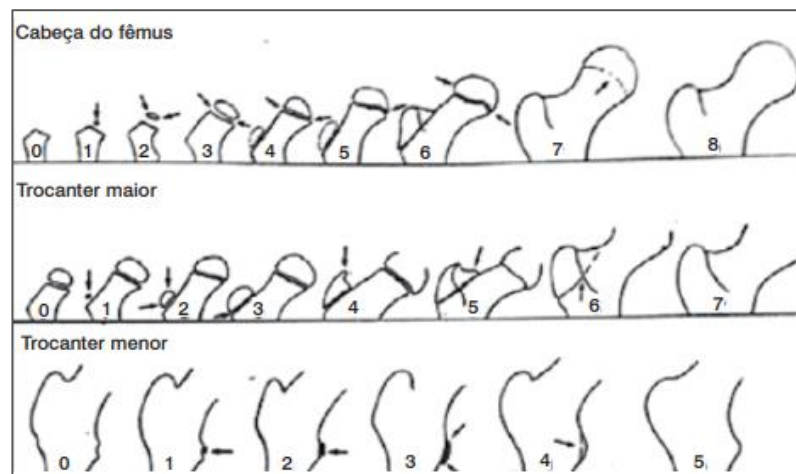
Fonte: Adaptado de Acheson³¹.

Músculos e ligamentos desempenham um papel crucial na sustentação e execução dos movimentos do quadril, como flexão, extensão, abdução, adução e rotação interna e externa. O acetábulo é revestido por uma cartilagem, exceto na fôvea capitis, e possui uma fossa revestida por sinóvia no centro. A borda acetabular é revestida pelo labrum acetabular, que aumenta a profundidade do acetábulo e

melhora a estabilidade articular.

Na infância, os principais componentes da cabeça e colo do fêmur são principalmente cartilagosos, com a cartilagem articular facilitando o deslizamento da cabeça femoral dentro do acetábulo. A placa de crescimento serve como zona de transição entre a cartilagem do colo femoral e a metáfise femoral, evoluindo conforme o indivíduo cresce, conforme figura 3

Figura 3. Parâmetros para avaliar a maturidade esquelética da cabeça do fêmur e trocanteres.



Fonte: Adaptado de Acheson³¹.

Os ligamentos iliofemoral, isquiofemoral e pubofemoral, espessamentos da cápsula articular, fornecem reforço e estabilidade à articulação, limitando movimentos específicos. Os grupos musculares também desempenham um papel fundamental nos movimentos do quadril, com diferentes músculos responsáveis pela flexão, extensão, abdução, adução e rotação interna e externa, conforme sua origem, inserção e inervação.

2.3 Diagnóstico da osteonecrose

O diagnóstico da osteonecrose em pacientes com anemia falciforme requer uma abordagem multifacetada, que engloba tanto avaliações clínicas quanto métodos de imagem.

Este diagnóstico é inicialmente fundamentado em critérios clínicos.

Manifestações incluem dor persistente, diminuição da amplitude de movimento

articular (iniciando pela limitação na rotação interna do quadril) e, em fases mais evoluídas, a ocorrência de anquilose articular. Comumente, a identificação desses sintomas sinaliza que a patologia já atingiu um estágio avançado de desenvolvimento. Portanto, evidencia-se a necessidade crítica de intervenções diagnósticas precoces em pacientes acometidos por anemia falciforme, visando a detecção da osteonecrose antes da manifestação de indicativos de progressão para estágios avançados da doença.

2.3.1 Diagnóstico por imagem

Diversas técnicas de imagem estão disponíveis para a avaliação dos agravos do quadril. A imagiologia desempenha um papel fundamental não apenas no diagnóstico, mas também na avaliação da gravidade da doença, na detecção precoce de formas mais severas, na determinação de estágios específicos e no auxílio ao planejamento da abordagem terapêutica^{12,36}.

A radiografia é a modalidade de imagem mais útil para o diagnóstico inicial da osteonecrose. A análise do tamanho e da forma da cabeça femoral é crucial no acompanhamento radiográfico subsequente. O procedimento inicial de avaliação em crianças suspeitas envolve a realização de radiografias anteroposteriores de ambos quadris, visando detectar doença bilateral, associada a uma incidência de Lowenstein³⁷. Além disso, a radiografia permite a exclusão de outros diagnósticos diferenciais que apresentam sintomas semelhantes na região da anca, como osteomielite, tumores benignos, malignos e trauma³⁸. Vale ressaltar que os sinais radiográficos prognósticos geralmente se manifestam após seis meses do início da doença, quando esta já está estabelecida.

Embora a radiografia convencional ainda seja o método inicial para a avaliação por imagem do sistema osteoarticular, observa-se um aumento crescente no uso da cintilografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética como complementares na investigação das estruturas ósseas, articulações e partes moles circunvizinhas³⁹.

A ultrassonografia destaca-se por sua rapidez, custo relativamente baixo e ampla disponibilidade, sendo amplamente aplicada na detecção de anomalias de partes moles e, é muitas vezes, usada como um meio complementar para detecção de alterações na cabeça femoral, particularmente na avaliação inicial. O seu uso no

sistema musculoesquelético destaca-se por sua acessibilidade, dinamismo, capacidade de obtenção de imagens em tempo real e portabilidade. Os aparelhos são geralmente de alta resolução, utilizando transdutores lineares de alta frequência, como 7,5 MHz e, preferencialmente, 10 MHz³⁹.

O estudo ultrassonográfico da articulação do quadril é conduzido de maneira dinâmica, permitindo a obtenção de imagens em diversos planos de corte. No entanto, apresenta limitações para o estudo de patologias ósseas e é dependente da habilidade do operador.

A cintilografia óssea revela alterações de forma mais precoce do que a radiografia convencional, podendo identificar manifestações cerca de 3 meses antes dos sinais radiográficos tornarem-se evidentes, o que possibilita um diagnóstico em fases iniciais⁴⁰. A realização de cintigrafias sequenciais contribui para um diagnóstico e tratamento mais precoces, resultando em melhores prognósticos a longo prazo⁴¹. No entanto, é importante ressaltar que, apesar das vantagens demonstradas, a exposição das crianças a doses significativas de radiação limita consideravelmente o uso frequente dessa técnica na prática clínica⁴⁰.

A tomografia computadorizada oferece um excelente detalhamento da anatomia óssea e articular, permitindo reconstruções em diversos planos. No entanto, suas desvantagens incluem a exposição a altas doses de radiação ionizante e baixa resolução na avaliação de anomalias de partes moles⁴².

A abordagem tomográfica, graças à técnica moderna de TC helicoidal "multislice", viabiliza cortes axiais com reconstruções nos planos coronal, sagital e oblíquos, oferecendo excelente detalhamento anatômico osteoarticular⁴³.

Atualmente, a ressonância magnética é amplamente requisitada para a investigação de patologias osteoarticulares. Destaca-se por identificar precocemente anomalias ósseas, como osteomielite, e processos infiltrativos da medula óssea, superando a radiologia convencional e a tomografia computadorizada na avaliação de anomalias de partes moles, graças à sua excelente resolução de contraste. Além disso, a RM não utiliza radiação ionizante, produzindo imagens em vários planos e tridimensionais da área examinada⁴⁴. Em caso de necessidade de contraste, o gadolínio, um agente paramagnético, é preferido por sua menor incidência de reações alérgicas em comparação com o contraste iodado, sendo seguro para pacientes com

insuficiência renal⁴².

Na ressonância magnética da articulação do quadril, sequências comparativas em planos coronal e axial, utilizando imagens em T1 e T2 com supressão de gordura são empregadas. As sequências em T1 são particularmente úteis para patologias ósseas, destacando a medula óssea normal com sinal hiperintenso devido à presença de gordura. As sequências em T2 com supressão de gordura são valiosas na detecção de edema na medula óssea, sinovite, derrame articular e anomalias musculotendíneas, do labro e do tecido celular subcutâneo^{42,44}.

A sensibilidade da ressonância magnética para detectar necrose isquêmica varia de 88% a 100%⁴⁵. Esses resultados destacam a RM como um método altamente sensível e específico tanto para o diagnóstico quanto para a localização da osteonecrose nos estágios I e II. Portanto, a RM desempenha um papel crucial como uma ferramenta de triagem importante em casos suspeitos, onde a intervenção precoce é preconizada⁴⁵.

2.3.2 Classificações da osteonecrose

As classificações são fundamentais para a avaliação e o acompanhamento adequados da osteonecrose, permitindo um diagnóstico precoce e a seleção do tratamento mais apropriado para cada estágio da doença. As classificações para a osteonecrose do quadril na criança geralmente envolvem avaliação da gravidade da doença e são frequentemente baseadas em exames de imagem, como radiografias e ressonância magnética.

É importante destacar que as classificações podem ser encontradas na literatura médica, e a escolha da classificação mais adequada dependerá do contexto clínico e do local afetado pela osteonecrose.

2.3.2.1 Classificação de Catterall

Desenvolvida por Catterall, esta classificação é largamente usada para avaliar a osteonecrose do quadril em crianças. Os estágios I a IV refletem a progressão da doença, desde pequenas áreas de necrose até a formação de novo osso na cabeça femoral. Considera-se a extensão da necrose óssea, presença de fragmentação e deformidade da cabeça femoral.

- Grupo I: Reabsorção apenas da porção anterior da cabeça. Não apresenta colapso nem sequestro.
- Grupo II: Extensão para além da região anterior da cabeça. Presença de colapso do segmento, sequestro e reabsorção.
- Grupo III: Apenas uma pequena porção posterior da epífise sem necrose. Imagem de “cabeça dentro da cabeça”.
- Grupo IV: Envolvimento total da epífise com achatamento da cabeça femoral. Deslocamento epifisário para anterior ou posterior, levando a um aspecto de cogumelo.

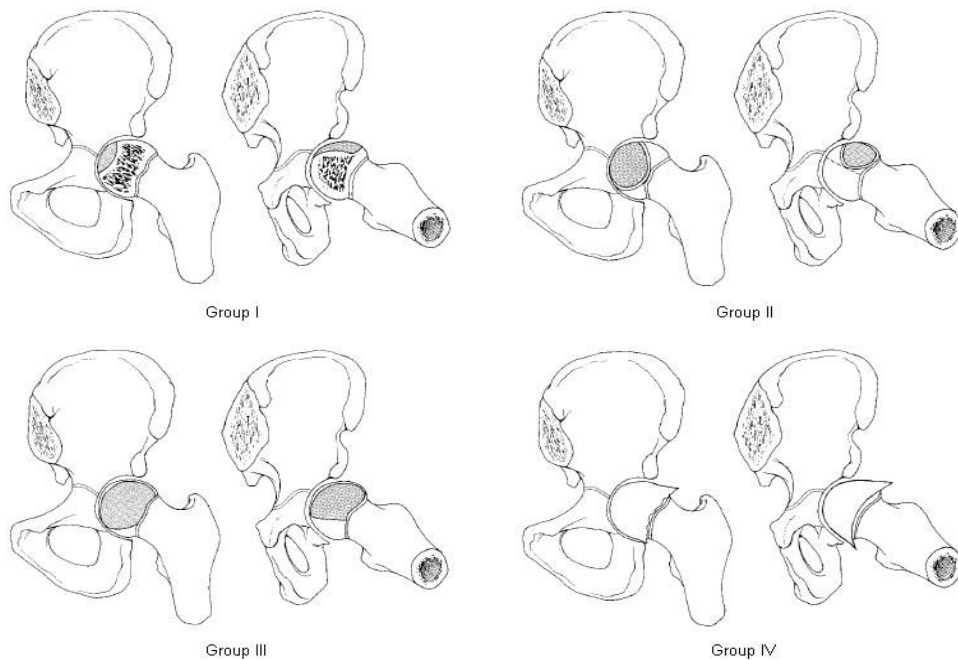


Figura 4. Classificação de Catterall, baseada no aspecto radiográfico encontrado no período de fragmentação máxima.

Fonte: Catterall, 1971.⁴⁶

2.3.2.2 Classificação de Herring

Desenvolvida por Herring, esta classificação fundamenta-se na extensão do colapso precoce que ocorre na porção lateral da epífise, ou pilar lateral, observado na radiografia ântero-posterior. A doença deve atingir o estágio de fragmentação para que esta classificação possa ser utilizada. É uma classificação bastante interessante, pois baseia-se no principal local de carga dessa articulação.

- Grupo A – Sem envolvimento do pilar lateral

- Grupo B – com perda menor que 50% da altura do pilar lateral
- Grupo C – Com perda maior que 50% da altura do pilar lateral

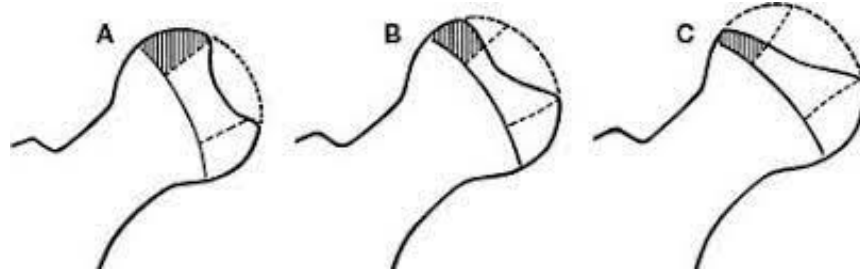


Figura 5. Classificação de Herring baseada na extensão do colapso na porção lateral da epífise

Fonte: Mahadeva, 2010.⁴⁷

2.3.2.3 Classificação de Bucholz e Ogden

Propõe uma classificação baseada no grau de colapso da cabeça femoral. Centra-se nas mudanças radiográficas, especialmente no colapso ósseo, para categorizar a extensão da doença.

- Estágio I: Discretas alterações na ossificação irregular da cabeça femoral e mínima deformidade residual, mantendo a ossificação metafisária normal.
- Estágio II: Lesão na metáfise lateral, acompanhada pelo desenvolvimento de coxa valga.
- Estágio III: Envolvimento total da metáfise, resultando em encurtamento do colo femoral e evidente hipercrecimento trocântérico.
- Estágio IV: Lesão na metáfise medial, ocasionando coxa vara.

2.3.2.4 Classificação de Waldenström

Propõe uma classificação baseada no grau de colapso da cabeça femoral. Centra-se nas mudanças radiográficas, especialmente no colapso ósseo, para categorizar a extensão da doença.

- Estágio I: Sintomas clínicos sem alterações radiográficas.
- Estágio II: Alterações radiográficas sem sintomas clínicos.
- Estágio III: Sintomas clínicos e alterações radiográficas.

2.3.2.5 Classificação de Stulberg

Propõe cinco estágios com base nas mudanças radiográficas na forma da

cabeça femoral. Analisa detalhes como a forma da cabeça femoral, a presença de colapso e deformidades.

- Estágio I: Cabeça femoral com forma normal.
- Estágio II: Pequenas áreas de colapso e deformidade na cabeça femoral.
- Estágio III: Maior colapso e deformidade.
- Estágio IV: Colapso mais extenso com remodelação.
- Estágio V: Colapso total e grave deformidade.

2.3.2.6 Classificação da osteonecrose do quadril de Ficat e Arlet

O cirurgião ortopédico francês Paul (RP) Ficat (1917-1986) em associação com o professor Jacques Arlet concebeu um sistema de estadiamento da necrose avascular idiopática da cabeça femoral no final da década de 1970 com base em dois conceitos fundamentais: 1: uma radiografia padrão mostra apenas a sombra da porção mineralizada de um osso e 2: a necrose óssea é o resultado final de isquemia grave e prolongada. Assim, A classificação de Ficat e Arlet (figura 6) usa radiografias simples da cabeça femoral:

- Estágio 0: Não há alterações radiográficas evidentes. Pode haver sinais clínicos ou sintomas, mas as radiografias são normais.
- Estágio I: Presença de esclerose (aumento da densidade óssea) ou cistos subcondrais. A cabeça femoral ainda mantém sua forma normal.
- Estágio II: Colapso parcial da cabeça femoral. A lesão afeta menos de 50% da cabeça femoral.
- Estágio III: Colapso total da cabeça femoral. A lesão afeta mais de 50% da cabeça femoral. Pode haver alterações secundárias na articulação do quadril, como osteoartrite.
- Estágio IV: Colapso total da cabeça femoral. Presença de alterações degenerativas graves na articulação do quadril.

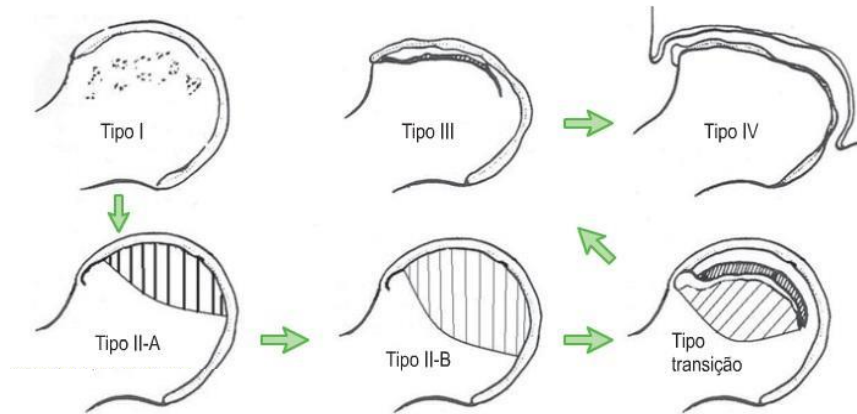


Figura 6. Classificação de Ficat e Arlet para quadril
Fonte: Rev. Bras. Ortop. 2001

2.3.2.7 Classificação da osteonecrose do quadril de Salter & Thompson

Devido à semelhança na progressão radiográfica, optamos por utilizar a classificação de Salter & Thompson, originalmente desenvolvida para avaliar a doença de Leg-Calvé-Perthes, no contexto do estadiamento da osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com anemia falciforme. Esses autores conceberam uma classificação com base nos sinais radiográficos de lise (fratura) subcondral, dividida em dois grupos - A e B: O paciente é classificado no grupo A quando a integridade da porção lateral da epífise femoral está preservada, ou seja, quando menos de metade da epífise está comprometida (conforme ilustrado nas Figuras 7 e 8). Por outro lado, a classificação no grupo B é aplicada quando há envolvimento da porção lateral, ou seja, quando mais de metade da epífise está comprometida.



Figura 7. Grupo A de Salter-Thompson. Observa-se integridade da porção lateral da epífise femoral - menos da metade da epífise está comprometida
Fonte: Salter-Thompson (1987)



Figura 8. Grupo B de Salter-Thompson: Observa-se envolvimento da porção lateral, ou seja, mais da metade da epífise está comprometida

Fonte: Salter-Thompson (1987)

2.4 Complicações do Avanço da osteonecrose

A osteonecrose ocorrerá como consequência da falta de vascularização na região, decorrente de qualquer alteração ou lesão na circulação responsável por sua nutrição. Pacientes com DF, que apresentem osteonecrose, já sintomática, tem alta taxa de progressão para colapso da cabeça femoral quando mantidos sem tratamento.⁴⁸ Com o avanço da osteonecrose, o único tratamento possível, permanece sendo a artroplastia, motivo pelo qual, é tão importante o diagnóstico precoce para tratamento menos invasivo.⁷

2.5 Tratamentos para osteonecrose

2.5.1 Tratamento não cirúrgico

São medidas adotadas no âmbito do tratamento conservador, embora necessitem de respaldo significativo na literatura quanto ao prognóstico. Dentre essas medidas incluem-se o uso de medicações analgésicas, suporte para marcha e a interrupção de atividades esportivas e até recreativas em resposta aos sintomas álgicos.

No contexto das atividades fisioterapêuticas, destacam-se abordagens que envolvem c. Acerca das ondas de choque, evidências sugerem uma possível resposta mais eficaz nos estágios iniciais em comparação com a descompressão simples e os enxertos não vascularizados. No entanto, é crucial observar que as terapias com

estimulação eletromagnética e câmara hiperbárica apresentam resultados promissores em estágios precoces, embora ainda não respaldados por estudos de nível I de evidência.

Quanto às medicações orais, como bifosfonados, vasodilatadores, anticoagulantes e estatinas, é importante ressaltar que todas têm respaldo estatístico limitado em trabalhos científicos, não sendo recomendadas rotineiramente. No caso dos bifosfonados, embora teoricamente possam diminuir a atividade osteoclástica e prevenir o colapso da cabeça femoral, seus potenciais efeitos colaterais, como fraturas atípicas e osteonecrose de mandíbula, limitam sua indicação. Quanto aos anticoagulantes e vasodilatadores, a teoria respalda seu uso em condições que levam à obstrução vascular e subsequente osteonecrose da cabeça femoral, mas a falta de estudos com validação para uso rotineiro deve ser considerada. No caso das estatinas, sua função hipotética na prevenção do acúmulo de gordura na medula óssea e na redução da pressão intraóssea requer estudos adicionais com maior nível de evidência para confirmar sua eficácia.^{49,50}

2.5.2 Descompressão do núcleo e adjuvantes mecânicos

A descompressão do núcleo é uma abordagem conservadora de longa data para o tratamento, sendo amplamente praticada nos países ocidentais. No entanto, sua aplicação é rara no Japão e na Coreia devido à incerteza entre os cirurgiões em relação aos benefícios⁵¹. Os resultados da descompressão isolada continuam sendo ambíguos: enquanto lesões pequenas podem não progredir ou progredir lentamente sem intervenção, a descompressão do núcleo demonstra resultados mais eficazes em quadris com lesões iniciais de menor magnitude. Portanto, esse método isolado deve ser considerado ocasionalmente como um tratamento não completamente eficaz. Apesar disso, proporciona alívio sintomático e parece ter um papel na prevenção do colapso em estágios iniciais. Alguns estudos têm explorado a associação da descompressão do núcleo com substitutos ósseos ou implantes de tântalo^{52,53}, ampliando as possibilidades terapêuticas.

2.5.3 Métodos de tratamento Alternativos

2.5.3.1 Enxerto ósseo vascularizado

Emerge como uma estratégia eficaz para estimular o reparo e proporcionar uma fonte vascularizada para áreas necrosadas. A vascularização do enxerto promove a viabilidade do tecido transplantado e otimiza a regeneração óssea.

O fundamento da técnica reside na viabilidade de realizar descompressão simultaneamente à provisão de suporte estrutural e restauração do suprimento sanguíneo comprometido ou ausente. Durante a dissecação do enxerto fibular, a osteotomia é executada alguns centímetros distante da articulação do joelho, visando facilitar a separação do pedículo vascular na região do oco poplíteo. Essa osteotomia é realizada após um descolamento periostal, preservando a vascularização que se estende longitudinalmente ao longo do enxerto - vascularizado via periostal⁵⁴. O pedículo vascular é, então, envolvido por uma trama muscular e uma faixa de periósteo. Este último conserva sua capacidade osteogênica, a qual pode ser ativada conforme o estímulo⁵⁵.

2.5.3.2 Artrodese

A artrodese é um procedimento cirúrgico que envolve a fusão de uma articulação, impedindo o movimento nessa região específica. Essa intervenção é frequentemente realizada para tratar condições dolorosas e debilitantes das articulações, como a osteonecrose, deformidades articulares ou instabilidades graves⁵⁶.

Em estágios avançados da osteonecrose, quando outras opções de tratamento não são eficazes, a artrodese pode ser considerada para aliviar a dor e preservar a função^{57,58}.

Em casos de adolescentes ou adultos jovens que estão contemplando a abordagem cirúrgica para tratar a artrose monoarticular do quadril, a consideração séria deve ser dada à possibilidade de artrodese. Esse enfoque torna-se especialmente relevante quando o paciente apresenta destruição articular significativa, deficiências ósseas ou anormalidades neurológicas na musculatura do quadril (especificamente nos abdutores), resultantes de lesões durante o desenvolvimento ou adquiridas no acetábulo, fêmur proximal e/ou tecidos moles

circundantes. As indicações mais frequentes para a artrodese do quadril incluem artrose decorrente de fraturas, osteonecrose ou infecções articulares⁵⁷.

2.5.3.3 Osteotomias

O uso de osteotomias no tratamento da osteonecrose é uma abordagem cirúrgica que visa corrigir a distribuição de carga no osso afetado, melhorar o suprimento sanguíneo e retardar ou prevenir a progressão da doença. As osteotomias envolvem a realização de cortes ósseos controlados para reposicionar ou realinhar a articulação, aliviando a pressão nas áreas afetadas⁵⁹.

O principal objetivo das osteotomias na osteonecrose é redistribuir a carga na articulação afetada. Isso pode ajudar a reduzir o estresse nas áreas necróticas do osso, promovendo a regeneração e prevenindo a progressão da doença⁶⁰.

As osteotomias não rotacionais revelam resultados que estão intrinsecamente relacionados ao grau de alteração estrutural da cabeça do fêmur. A capacidade dessas osteotomias de remover a zona necrótica sob a área de carga do acetábulo é restrita, uma vez que os deslocamentos que a cabeça femoral pode realizar são limitados. Em contrapartida, a osteotomia rotacional de Sugioka⁶¹ não apresenta essas restrições. Entretanto, é crucial destacar que a aplicação dessa técnica exige um nível técnico considerável por parte do cirurgião. Além disso, a irrigação da cabeça femoral é comprometida, e um número substancial de pseudartroses pode surgir devido à complexidade e dificuldade de reprodução dessa técnica^{60,62}.

2.5.4 Artroplastia total do quadril

Após o surgimento do colapso, a artroplastia total do quadril permanece, até o momento, como o tratamento preconizado. A principal preocupação recai sobre os resultados a longo prazo dos implantes nesses pacientes que, submetidos à artroplastia, relatam que a osteonecrose geralmente resulta em desempenho inferior em comparação com aqueles com osteoartrite primária. Essa disparidade nos resultados pode ser atribuída não apenas à idade dos pacientes, frequentemente jovens, mas também às condições subjacentes que causam a osteonecrose, como o uso de corticosteroides e a anemia falciforme^{5,49}.

A maioria das artroplastias de quadril realizadas em indivíduos jovens eventualmente necessitará de revisão, estando associada à perda óssea e

osteopenia. A qualidade e quantidade do estoque ósseo são desafios nesses pacientes, com um considerável risco de fraturas periprotéticas a longo prazo, especialmente quando o polietileno (PE) é utilizado como superfície de contato - maioria dos casos operados via SUS⁶³. Alternativas como cerâmica-cerâmica parecem mitigar esse problema⁶⁴.

Além desses fatores, cabe ressaltar que a longevidade de uma prótese de quadril também pode ser influenciada por diversos fatores, como a expertise do cirurgião, os comportamentos e idade do paciente, o nível de esforço ao qual a prótese será submetida e as condições ósseas específicas do paciente. Dentre os principais motivos de insucessos em implantes, destaca-se a crítica seleção do material, que desempenha um papel fundamental na eficácia e durabilidade do dispositivo⁶³.

A revisão da cirurgia de prótese total do quadril é considerada uma das intervenções mais desafiadoras nesta especialidade médica. Sua realização é recomendada tão logo seja possível, visando evitar uma maior deterioração do tecido ósseo do paciente.

Novas tecnologias, como o uso de hastes curtas^{65,66}, estão sendo atualmente avaliadas para preservar o estoque ósseo. Outro ponto a ser considerado é que alguns pacientes podem ter passado por outras intervenções cirúrgicas antes da ATQ ou podem ter aguardado um período prolongado antes de optar pela cirurgia, o que, em algumas circunstâncias, pode impactar negativamente nos resultados funcionais⁶⁷.

Observa-se uma crescente indicação desse procedimento em pacientes mais jovens, com idade inferior a 40 anos e alto nível de atividade física. É importante salientar que, nesse grupo mais jovem, as taxas de falha variam entre 21% e 28% em um período de cinco anos⁶⁸.

Esse cenário aponta para a necessidade de uma avaliação cuidadosa e personalizada ao considerar a ATQ em pacientes mais jovens, destacando a importância de estratégias que visem a maximização da durabilidade e eficácia do procedimento ao longo do tempo.

2.5.5 Transplante de células-tronco hematopoéticas

Esse tipo de tratamento tem sido indicado para várias doenças que comprometem o funcionamento da medula óssea, já bastante conhecidas em nosso

meio, como as leucemias, a anemia aplástica e o mieloma múltiplo⁶⁹. Além dessas, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), também está indicado para intervir em algumas imunodeficiências, como a Síndrome de Wiskott-Aldrich, doenças autoimunes, como a esclerose múltipla, congênitas, como a disceratose congênita e alguns tumores sólidos³⁵.

Para esses tipos de tratamento, o TCTH visa destruir as células da medula óssea doente e substituí-las por células progenitoras saudáveis, com o intuito de reconstruir os sistemas hematopoético e imunológico do indivíduo⁷⁰.

2.6 Terapia baseada em células tronco autólogas

As células-tronco mesenquimais são reconhecidas como uma linhagem de células-tronco somáticas e estão localizadas em regiões perivasculares de diversos tecidos adultos, embora em quantidades limitadas. Esses tecidos incluem a medula óssea, o tecido adiposo, o perióstio, o tecido muscular e os órgãos parenquimatosos. A medula óssea se destaca como um dos principais locais de origem dessas células, além de ser uma fonte significativa de células-tronco hematopoéticas e endoteliais^{71,72}.

As MSC são identificadas como uma população de células multipotentes com a capacidade intrínseca de se diferenciar e gerar diversos tipos celulares necessários para o processo de reparação. Essa diferenciação pode resultar na formação de osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, renais, cardíacas, entre outros⁷³.

O aspirado de medula óssea, da crista ilíaca, dos pacientes com DF, contém células progenitoras mesenquimais, com potencial osteogênico e condrogênico, além de células progenitoras endoteliais, capazes de contribuir com a vasculogênese e angiogênese, evoluindo com reparo vascular⁷.

Pesquisadores vêm desenvolvendo estudos clínicos e experimentais com o implante autólogo de CMMO na cicatrização e recuperação da citoarquitetura óssea e regeneração do fluxo sanguíneo local de tecidos lesionados e isquêmicos⁷.

Adicionalmente, as MSC apresentam a capacidade de liberar uma ampla gama de quimiocinas, ao mesmo tempo em que expressam receptores para citocinas e fatores de crescimento. Essa característica permite que as MSC interajam com as

células residentes no nicho, influenciando-as, por meio de mecanismos parácrinos, a se diferenciarem em diversas linhagens celulares em resposta a esses sinais⁷⁴.

Dentre as diversas etiologias que contribuem para a osteonecrose, os pacientes com DF apresentam os melhores prognósticos para a terapia baseada em células tronco autólogas, com índice de insucesso abaixo de 5%, recorrendo à artroplastia de ombro após 8 anos^{5,7}.

2.7 Células tronco do adulto

As células-tronco adultas (CTAs) foram inicialmente identificadas por Friendenstein em 1970,⁷⁵ quando isolou células estromais da medula óssea de camundongos em cultura in vitro. Seu estudo destacou as características morfológicas, de expansão e diferenciação celular dessas CTAs. Posteriormente, em diferentes ambientes de cultura, observou-se que as CTAs da medula óssea podiam diferenciar-se em osteoblastos, condrócitos e adipócitos. Com base nessa notável habilidade de diferenciação em vários tipos celulares, o termo "célula-tronco mesenquimal", do inglês "mesenchymal stem cell," foi proposto por Caplan em 1991⁷⁶.

Essas células podem ser classificadas como hematopoéticas, localizadas na medula óssea, responsáveis pela geração das células sanguíneas, ou não-hematopoéticas⁷⁶. Dentro deste último grupo, destacam-se as células-tronco mesenquimais.

A existência de uma reserva de células-tronco em organismos adultos, provenientes de diferentes órgãos e apresentando características de multipotencialidade, tem sido documentada em vários relatos⁷⁵. Essas células não se comprometem com a diferenciação específica do órgão de origem, destacando-se por sua plasticidade. Essa propriedade abre novas perspectivas na engenharia tecidual, indicando potenciais aplicações em transplantes autólogos ou alogênicos, em protocolos de terapia gênica e na reconstrução de tecidos associados a diversas patologias⁷⁵.

2.7.1 Células Tronco Mesenquimais da medula óssea

As CTMs da medula óssea constituem uma subpopulação rara,

representando menos de 0,01% das células mononucleares da medula óssea. Esse grupo de células clonogênicas está presente no estroma medular e apresenta a capacidade de diferenciação não apenas em células de origem mesodérmica, mas também em outros tipos celulares não mesodérmicos, incluindo células neurais e hepatócitos⁷⁷.

As células mesenquimais, parte do componente não-hematopoiético das células-tronco presentes em adultos, têm sua origem no folheto mesodérmico. Elas possuem a notável capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares maduros derivados desse folheto germinal, mantendo a habilidade de se diferenciar tanto em células endodérmicas quanto em neuroectodérmicas. Essa versatilidade pode ser atribuída à contribuição da crista neural cranial para a formação do mesênquima embrionário. Contudo, na fase adulta, a predominância da contribuição de origem mesodérmica para o pool de MSC torna-se evidente⁷⁷.

2.7.2 Células Tronco Mesenquimais do Tecido Adiposo (ADSC)

A presença de células mesenquimais no tecido adiposo foi inicialmente descrita em 2001 por Zuk e colaboradores,⁴⁴ tornando-se objeto de estudo intensivo desde então. O tecido adiposo é notável por abrigar uma quantidade significativa de células-tronco mesenquimais, o que pode estar relacionado a uma microvasculatura bem desenvolvida, onde cada adipócito está em contato com, pelo menos, um capilar. A digestão enzimática inicial do tecido adiposo, removendo os adipócitos maduros de baixa densidade, resulta em uma mistura de estroma e elementos vasculares chamada de fração estromal-vascular, que é o local onde as células-tronco desse tecido são encontradas⁷⁸.

O tecido adiposo exerce múltiplas funções vitais no corpo, incluindo a promoção da rigidez e resistência dos tecidos, a regulação da temperatura corporal e a contribuição para a estabilidade dos órgãos internos.⁷⁹ Nos mamíferos, o tecido adiposo branco é o mais comum, diferentemente do tecido adiposo marrom, que predomina em neonatos e é quase inexistente em adultos. Esses tecidos se distribuem no corpo humano na forma de tecido adiposo branco subcutâneo e visceral, sendo constituídos por adipócitos maduros, pré-adipócitos, fibroblastos, células musculares lisas vasculares, células endoteliais, monócitos, macrófagos residentes e linfócitos.⁸⁰

O tecido adiposo é reconhecido como um reservatório crucial de células-tronco mesenquimais no organismo adulto, destacando-se pela sua notável acessibilidade quando comparado à medula óssea e outros tecidos fonte. Esta acessibilidade, aliada a uma cinética de crescimento estável, confere às MSCs derivadas do tecido adiposo uma vantagem significativa para aplicações clínicas e de pesquisa. Demonstrando uma ampla capacidade de diferenciação — incluindo linhagens osteogênicas, condrogênicas, adipogênicas, miogênicas e neurogênicas *in vitro* —, essas células evidenciam uma multipotência excepcional. Tal plasticidade celular foi validada através de experimentos conduzidos em nível de células individuais, reforçando o potencial terapêutico das MSCs adiposas em diversas aplicações regenerativas.⁷⁹

Assim como na medula óssea, as células-tronco provenientes do tecido adiposo apresentam amplo potencial de diferenciação em vários tipos celulares, como adipócitos, condrócitos, osteoblastos, células musculares lisas vasculares, células neurogênicas, células miogênicas e cardiomiogênicas. Essas CT do tecido adiposo têm uma taxa de sucesso de isolamento de 100%, e o rendimento do tecido adiposo é 40 vezes maior do que o obtido da medula óssea⁸¹. Além disso, a quantidade de células não parece diminuir com a idade, o que torna esse tipo de célula atrativo para o isolamento de CT e progenitores.

As células-tronco mesenquimais exibem a notável capacidade de migrar e se acumular em locais de inflamação quando administradas *in vivo*, um fenômeno atribuído às suas intrínsecas propriedades quimiotáticas. Esta habilidade singular posiciona as CTMs como candidatas valiosas para aplicações em terapia regenerativa, entre outras áreas médicas. Recentemente, células com propriedades análogas às CTMs humanas foram isoladas *in vitro* de várias espécies animais, incluindo suínos, caninos e ovinos, expandindo o espectro de pesquisa e potencial aplicação terapêutica dessas células em um contexto transespécies.⁷⁸

As terapias baseadas no emprego de células-tronco derivadas de tecido adiposo emergem como uma abordagem inovadora e promissora em múltiplas especialidades médicas, refletindo o progresso contínuo no entendimento dessas células através de pesquisas tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A literatura científica já documenta ensaios clínicos que investigam o potencial regenerativo dessas células em uma variedade de aplicações clínicas, abrangendo desde a reconstrução mamária e a atenuação de deformidades craniofaciais até o tratamento de patologias cardiovasculares e a

reparação de fístulas associadas à doença de Crohn. Tais desenvolvimentos sinalizam um futuro promissor para a aplicação das células-tronco derivadas de tecido adiposo em estratégias terapêuticas inovadoras em diversas disciplinas médicas.

2.8 Distúrbios da Marcha Relacionados à Osteonecrose

A osteonecrose, condição marcada pela morte do tecido ósseo devido à insuficiência vascular, tem implicações significativas nos padrões de marcha dos indivíduos afetados. A literatura clássica oferece uma visão abrangente dos distúrbios da marcha associados a essa condição, destacando diversos aspectos que moldaram a compreensão histórica desse fenômeno¹³.

Nos estágios iniciais da doença, os pacientes geralmente não apresentam sintomas significativos. Posteriormente, podem experimentar dor na região da virilha ou sulco glúteo, acompanhada por uma redução na amplitude de movimento do quadril, especialmente durante a rotação interna^{82,83}.

2.8.1 Claudicação e Marcha Antálgica

Desde os primeiros relatos de osteonecrose, a claudicação e a marcha antálgica foram identificadas como respostas frequentes à dor. A limitação de movimento e o desconforto induzem o paciente a adotar estratégias compensatórias durante a marcha, resultando em alterações notáveis em seu padrão locomotor⁸⁴.

Esses pacientes demonstram consistentemente parâmetros tempo-distância notavelmente inferiores em comparação com indivíduos saudáveis e, revelam um aumento no movimento pélvico, tanto em obliquidade quanto em rotação, e uma diminuição na flexão do joelho. Tais ajustes parecem visar à minimização do movimento do quadril para atenuar a dor, enquanto se esforçam para preservar os parâmetros espaciais e temporais da marcha^{84,85}.

Em relação às Forças de Reação do Solo observou-se uma concordância com o padrão bimodal vertical típico em participantes saudáveis. Contudo, as forças de frenagem e propulsão mostraram-se substancialmente reduzidas, sugerindo uma possível associação com a diminuição da velocidade de caminhada⁸⁵.

2.8.2 Alterações na Distribuição de Peso e Padrões de Movimento

Estudos clássicos sobre osteonecrose no quadril, ressaltam as alterações na distribuição de peso e nos padrões de movimento durante a marcha. Essas mudanças biomecânicas refletem o comprometimento da articulação afetada, influenciando diretamente a qualidade da marcha⁸⁶.

No âmbito da cinemática angular, é notável que os ângulos articulares médios da ADM média do quadril tendem a ser reduzidos nesses pacientes, sugerindo a adoção de mecanismos compensatórios⁸⁵.

Uma característica proeminente nos pacientes é a fragilidade acentuada nos músculos flexores e adutores do quadril, embora tenha sido observado um aumento na força de abdução durante as fases de apoio único em participantes não afetados⁸⁷.

2.8.3 Impacto na Articulação Adjacente

A presença de osteonecrose em uma articulação específica exerce impactos adversos nas articulações adjacentes. A dor persistente e as restrições de movimento incitam o paciente a adaptar seu padrão de marcha, contribuindo para complicações adicionais nas articulações próximas. Esse ajuste na marcha resulta em um novo desequilíbrio na distribuição de carga, forçando o paciente a transferir o peso para o membro contralateral à área dolorida. Tal redistribuição de carga não apenas intensifica os distúrbios da marcha, mas também pode acelerar a progressão de degeneração óssea, caso já iniciada, ou aumentar o desgaste articular unilateral do membro que está menos dolorido no momento⁸⁵.

Esse cenário reforça a ocorrência não rara em que, ao ser questionado sobre qual articulação o está incomodando mais, o paciente relata uma alternância: aquela que anteriormente apresentava desconforto foi substituída pelo outro lado, agora mais agravado.

2.9 Impactos na Qualidade de Vida e Alterações Psicossociais

Conforme a definição da OMS, o conceito de qualidade de vida abrange uma dimensão ampla, transcendendo não apenas a doença em si, seus agravos e limitações funcionais, mas incorpora um entendimento subjetivo e multidisciplinar.

Dentro desse contexto, englobam-se diversos aspectos, como bem-estar, expectativas de vida relacionadas a crianças e adolescentes, medos, interações sociais, aspirações pessoais, percepções de felicidade, expectativas em relação ao médico, ao tratamento e ao processo de melhora⁸⁸. Essas perspectivas são influenciadas por diversos fatores, incluindo conhecimentos, nível de escolaridade, condição socioeconômica, experiências de vida e valores individuais e coletivos⁸⁹.

A alteração na integridade ou no formato da superfície articular da cabeça femoral, assim como as modificações na arquitetura das trabéculas ósseas, podem resultar em prejuízo funcional na articulação do quadril. Embora as deformidades do fêmur proximal sejam extensivamente documentadas, é necessário aprofundar a compreensão sobre a relevância dessas mudanças nas atividades da vida diária (AVD's). Isso implica analisar de maneira mais abrangente a relação dinâmica e multivariável entre as alterações patomorfológicas radiográficas e diversos aspectos, como a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), o bem-estar psicossocial, a atividade física global e a funcionalidade específica do quadril⁹⁰.

Observa-se a ausência de um consenso definido quanto à padronização da qualidade de vida⁸⁹. Entretanto, existe congruência no entendimento de que ela engloba dimensões dinâmicas, subjetivas e multifatoriais. Apesar dessa diversidade de perspectivas, a Organização Mundial de Saúde estabelece uma definição específica, considerando a qualidade de vida como a percepção individual acerca de sua posição na vida, considerando o contexto cultural, valores pessoais, assim como seus objetivos, expectativas e preocupações⁸⁹.

A QVRS é moldada pela interação entre a doença e o tratamento. Esse impacto se manifesta de maneira variável, afetando tanto a rotina quanto o desenvolvimento físico e mental dos indivíduos. Elementos como o mal-estar físico, o tempo dedicado às consultas médicas, exames e internações, além dos potenciais efeitos colaterais dos medicamentos, podem resultar em absenteísmo escolar⁹¹. Para crianças e adolescentes com doença falciforme (DF), a vida pode sofrer alterações temporárias ou irreversíveis devido aos tratamentos e às consequências diretas da doença, provocando mudanças significativas nas esferas física, emocional, social e acadêmica⁹².

A qualidade de vida de crianças diagnosticadas com necrose avascular da cabeça femoral revela uma significativa inferioridade quando comparada àquelas sem

essa condição. Essa disparidade foi evidenciada em todos os domínios analisados por questionário específico, que engloba áreas psicossociais, capacidade física, aspectos emocionais, interações sociais e desempenho escolar. O impacto mais pronunciado na QVRS manifestou-se no domínio da capacidade física, enquanto o menor prejuízo foi observado no domínio emocional⁸⁸.

A correlação entre qualidade de vida e sofrimento é uma observação comum, especialmente quando analisamos a população em estudo. O sofrimento humano, resultante das condições clínicas enfrentadas, justifica a notável deterioração na qualidade de vida⁸⁸. Tanto a doença falciforme quanto a presença de dores crônicas de diversas origens e artrites sistêmicas exercem um impacto severo na QVRS⁹³.

A melhora da QVRS e a extensão da sobrevida em pacientes portadores de doenças crônicas, como a DF, fundamentam-se principalmente em estratégias preventivas e no diagnóstico precoce. As restrições, desafios e aspirações experimentados variam individualmente, transitando por toda vida do indivíduo e de uma condição de saúde para outra⁹².

2.10 Regulamentação das terapias celulares

Existem diversos estudos explorando a viabilidade de utilizar células-tronco provenientes de várias fontes em diferentes sistemas do corpo, além do sistema hematopoético. Um destaque importante é dado à aplicação de células-tronco mesenquimais em pesquisas clínicas⁹⁴. Semelhantes às células-tronco hematopoéticas, as CTM são classificadas como células-tronco adultas e podem ser obtidas de uma variedade de tecidos, incluindo medula óssea, tecido adiposo, pele e músculo esquelético. As CTM têm sido utilizadas em diversas pesquisas clínicas, incluindo estudos sobre desordens da cartilagem articular e esclerose múltipla⁹⁵.

A agência norte-americana não apenas autoriza pesquisas clínicas, mas também concede aprovação para comercialização, realiza a fiscalização de laboratórios e desenvolve regulamentações e orientações para garantir o cumprimento dessas normas⁹⁵. As normas da FDA são publicadas no Código de Regulações Federais (Code of Federal Regulations), título 21. A parte 1271 aborda a regulamentação de células, tecidos humanos e seus produtos, enquanto a parte 600 trata de produtos biológicos e a parte 800 abrange dispositivos médicos⁹⁶.

No Brasil, os transplantes de células-tronco hematopoéticas (CTH) tiveram início em 1979, porém apenas em 1992 a Lei nº 8.489, de 18 de novembro de 1992, mencionou esse procedimento terapêutico pela primeira vez⁹⁷. Em 1998, o Ministério da Saúde emitiu a Portaria nº 3.761, de 20 de outubro de 1998, com o objetivo de regular os transplantes de medula óssea e de sangue de cordão umbilical e placentário, atribuindo ao INCA a responsabilidade da assessoria técnica dessas modalidades terapêuticas. Essa medida representou um avanço significativo na regulamentação das terapias envolvendo células-tronco sanguíneas⁹⁵.

Em 2011, um marco importante ocorreu com a publicação da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, datada de 14 de março de 2011. Essa resolução estabeleceu os requisitos técnicos e sanitários mínimos para o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC). Ela definiu diretrizes para a coleta, processamento, armazenamento, controle de qualidade, descarte, liberação para uso e transporte de células humanas e seus derivados destinados à pesquisa clínica e terapia com células-tronco⁹⁸.

Apesar da promulgação da RDC nº 9/2011, o Brasil ainda carece de uma regulamentação específica para o desenvolvimento de pesquisas clínicas ou terapias celulares. Não há normas que estabeleçam quais procedimentos e ensaios devem ser realizados com as células-tronco, a fim de garantir sua segurança e eficácia em humanos⁹⁸. No entanto, é importante ressaltar que as pesquisas clínicas com células-tronco conduzidas nacionalmente passam por análise e aprovação prévia pelo sistema CEP/CONEP, garantindo, desse modo, a proteção da população.

A Constituição Federal de 1988, em seu parágrafo 4º do artigo 199, proíbe a comercialização de órgãos, tecidos e substâncias humanas para transplante, pesquisa e tratamento. Esta proibição inclui a comercialização de células-tronco ou seus produtos. Se forem classificadas como medicamentos, essa questão se torna ainda mais complexa, pois a proibição constitucional impede sua comercialização, o que desencoraja o interesse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de pesquisas brasileiras com células-tronco⁹⁹.

A ANVISA, através da RDC Nº 214/2018, estabelece os requisitos técnicos para a obtenção, processamento, armazenamento, transporte, distribuição e aplicação de células humanas para uso terapêutico. Esta regulamentação abrange desde a coleta de material biológico até a aplicação das células-tronco em pacientes, assegurando

que todas as etapas sejam realizadas sob condições que garantam a segurança e a integridade do material biológico¹⁰⁰.

O CFM, por sua vez, emite resoluções que orientam a prática médica no que diz respeito à utilização de células-tronco em tratamentos. A Resolução CFM Nº 2.130/2015, por exemplo, estabelece critérios para o uso de células-tronco em procedimentos experimentais e terapêuticos, enfatizando a necessidade de aprovação por comitês de ética em pesquisa e a realização de estudos clínicos que comprovem a segurança e eficácia das terapias propostas¹⁰¹.

A regulamentação brasileira também enfatiza a importância do consentimento informado, assegurando que os pacientes estejam plenamente cientes dos potenciais benefícios, riscos e incertezas associadas às terapias celulares. Além disso, é exigido que as instituições que realizam tais terapias estejam devidamente credenciadas e possuam infraestrutura adequada para a manipulação de células-tronco, garantindo a qualidade e a segurança dos procedimentos^{95,101}.

A evolução da regulamentação das terapias celulares no Brasil reflete o compromisso do país com o avanço da medicina regenerativa, ao mesmo tempo em que assegura a proteção dos pacientes. Este marco regulatório está em constante atualização, acompanhando os avanços científicos e tecnológicos na área, o que permite a incorporação de novas terapias e técnicas, desde que comprovadamente seguras e eficazes, no arsenal terapêutico disponível aos profissionais de saúde e pacientes no Brasil⁹⁸.

3. OBJETIVO

Descrever a evolução da regeneração óssea da osteonecrose do quadril em crianças, com doença falciforme, tratadas com implante de células mesenquimais da medula óssea, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (COM – HUPES).

4. JUSTIFICATIVA

A DF é uma condição genética de alta prevalência, especialmente no estado da Bahia, onde representa um significativo problema de saúde pública devido às complicações graves que acarreta à saúde dos indivíduos.

O uso do implante autólogo de CMMO surge como uma abordagem terapêutica inovadora, oferecendo bons resultados, maior comodidade e segurança para pacientes com DF. Apesar disso, ainda há uma escassez de literatura sobre DF, especialmente no que se refere ao manejo precoce das complicações ortopédicas.

O impacto da osteonecrose em crianças com DF vai além dos aspectos físicos, afetando significativamente sua qualidade de vida e contribuindo para alterações psicossociais. A dor crônica, a limitação funcional e a necessidade de intervenções cirúrgicas mais complexas podem gerar sentimentos de isolamento, ansiedade e depressão, além de prejudicar o desenvolvimento social e educacional dessas crianças.

Assim, torna-se fundamental investigar meios menos invasivos de tratamento que possam não apenas retardar a progressão da destruição óssea, mas também melhorar a qualidade de vida e o bem-estar psicossocial dessas crianças. Mesmo nos casos em que a reversão completa da lesão não é possível, o tratamento com células-tronco tem demonstrado capacidade de adiar significativamente a necessidade de substituição total da articulação, o que contribui para um prognóstico melhorado e uma maior qualidade de vida.

Portanto, este estudo oferece uma contribuição valiosa tanto para a comunidade científica quanto para a população em geral, ao demonstrar que a regeneração óssea em crianças com osteonecrose é possível, aliviando os sintomas dolorosos, melhorando a qualidade de vida e possibilitando uma vida mais próxima do normal, com menos impacto negativo em seu desenvolvimento psicossocial e na sua interação com o meio social.

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um Ensaio Clínico não Randomizado, conduzido em pacientes de diversas regiões do Brasil, com idades compreendidas entre 11 e 18 anos, com osteonecrose da cabeça femoral, que foram admitidos para tratamento e intervenção cirúrgica no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Com-HUPES).

5.2 Seleção da população do Estudo

Os participantes foram recrutados a partir de encaminhamentos de outras instituições de saúde por meio da regulação do Estado, ou por encaminhamento direto de Centros de Hemoterapia. Foram incluídos 48 pacientes com diagnóstico de osteonecrose secundária à Doença (SC) ou Anemia (SS) Falciforme, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório Magalhães Neto, anexo no Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos, compreendidos entre o ano de 2008 a 2023.

O diagnóstico de ONFH foi determinado por exame de imagem radiográfica nos planos ântero-posterior e lateral. Quando os pacientes com DF tiveram dor moderada a grave localizada na região do quadril ou inguinal, e o exame físico mostrou limitação do movimento do quadril afetado, enquanto a radiografia não mostrou alterações, o diagnóstico de ONFH foi feito por ressonância magnética (RM) no início do tratamento. A progressão radiográfica foi decidida de acordo com o desenvolvimento do estágio Ficat e da classificação de Salter-Thompson, com o objetivo de determinar as seguintes características: presença de colapso da cabeça femoral; presença de uma faixa de esclerose na cabeça femoral; sinal crescente; sinal duplo em T2 na ressonância magnética; cisto ou esclerose na cabeça femoral; dor no quadril em movimento; foco de baixa intensidade em T1.

5.3 Critérios de Inclusão

Para a inclusão no estudo, os pacientes deveriam atender aos seguintes critérios:

1. Diagnóstico confirmado de Anemia Falciforme, seja homocigótica ou heterocigótica, por exame de eletroforese de hemoglobina.
2. Idade entre 11 e 18 anos no momento da inclusão.

3. Apresentar exames que permitissem classificar a osteonecrose em um estágio ainda passível de intervenção com o tratamento proposto.

5.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que se enquadravam em uma ou mais das seguintes situações:

1. Diagnóstico de osteonecrose associada ao uso de corticosteroides ou outras causas que não a Anemia Falciforme.
2. Ausência de comprovação do diagnóstico de Anemia Falciforme por meio de eletroforese de hemoglobinas.
3. Idade inferior a 11 anos ou superior a 18 anos no momento da inclusão.
4. Presença de osteonecrose em estágio avançado, indicando a necessidade de implantação de prótese.
5. Pacientes com infecção no local cirúrgico ou infecção sistêmica.
6. Pacientes com fratura proveniente de trauma.

5.5 Instrumentos de coleta

Para a coleta de dados, foi utilizada uma ficha de extração de informações clínicas dos pacientes. Essa ficha continha as seguintes variáveis:

1. Ano de diagnóstico da Anemia Falciforme.
2. Idade no início dos sintomas.
3. Tempo decorrido até o diagnóstico da osteonecrose.
4. Resultados de exames de imagem realizados antes e após o tratamento (imediatamente após a intervenção cirúrgica, aos 6 meses e 1 ano).
5. Dominância da osteonecrose.
6. Localização exata da lesão óssea.
7. Classificação específica da gravidade da osteonecrose no seguimento acometido.

5.6 Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular

Após todo o preparo, e uso das técnicas de assepsia e antissepsia, as cirurgias realizadas no COM-HUPES, iniciaram, sob anestesia em centro cirúrgico, com uma

pequena incisão sobre a pele, e posterior introdução de agulha do tipo Jamshidi, com punção e aspiração da medula óssea, na crista ilíaca isolateral do paciente (figura 9a).

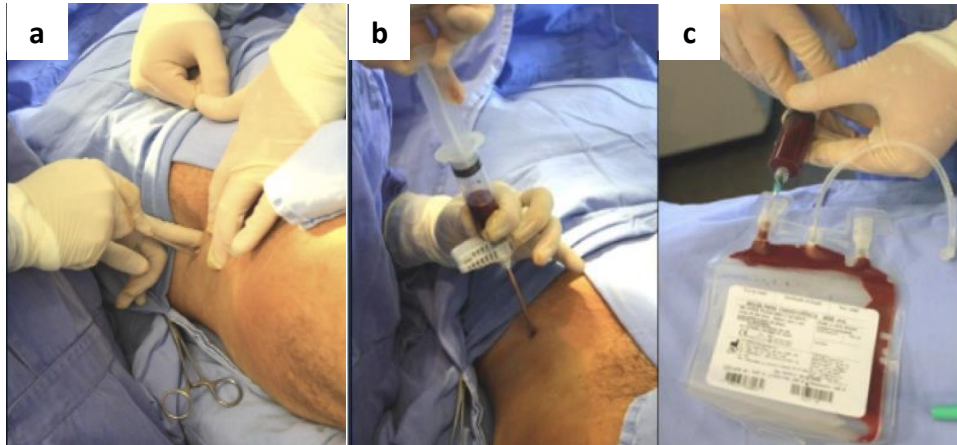


Figura 9. Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular 1: **a)** pequena incisão sobre a pele; **b)** Aspiração da medula óssea na crista ilíaca; **c)** Bolsa plástica coletora, contendo meio de cultura e solução anticoagulante

Fonte: DALTRO. GC. FMB – UFBA – HUPES. Acervo de imagens pessoal



Figura 10. Seringa contendo concentrado de células mononucleares autólogas

Fonte: DALTRO. GC. FMB – UFBA – HUPES. Acervo de imagens pessoal

Um total de 100 mL de aspirado de medula óssea (BMA) foi obtido por punção e aspiração da crista ilíaca anterior de pacientes sob anestesia geral. A medula foi aspirada em pequenas frações de cada vez (20 mL de seringa plástica heparinizada [figura 9b]) para reduzir o grau de diluição pelo sangue periférico e para maximizar o número de progenitores no local do enxerto e armazenados temporariamente em bolsa coletora estéril (figura 9c). Os BMMCs foram concentrados no separador de células SEPAX (Biosafe, Eysins, Suíça) de acordo com as recomendações do fabricante. Após a centrifugação, um volume final (~ 40 mL) de CMMOs em suspensão com 5% de albumina de soro humano foi coletado e colocado em seringas para reinjeção durante a mesma operação (figura 10). Uma pequena fração do BMA e

BMMCs foram separados para citometria de fluxo, viabilidade celular e ensaios microbiológicos.

5.6.1. Procedimento cirúrgico para injeção da suspensão celular

Imediatamente após a finalização do procedimento de punção e aspiração da medula óssea – ainda sob efeito de anestesia – o paciente foi colocado em decúbito dorsal em semiflexão a 45° com o intensificador de imagens contralateral ao membro operado (figura 11a).

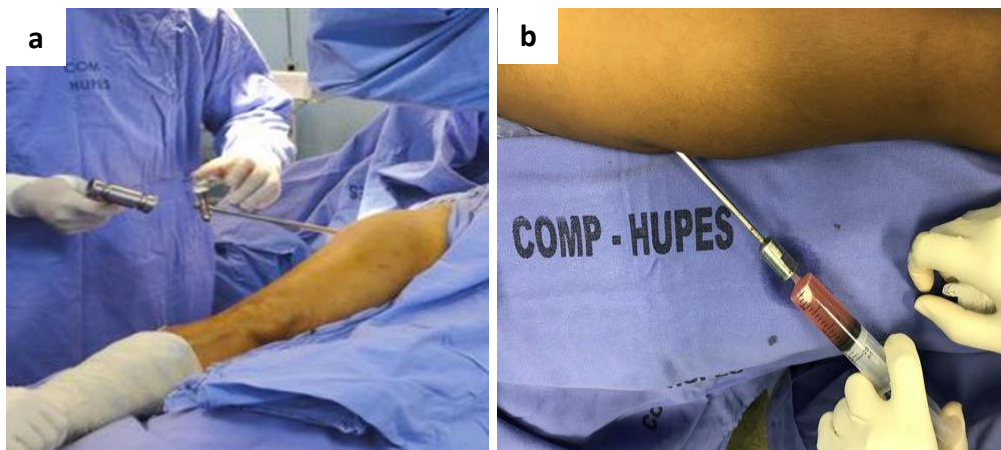


Figura 11: Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular 2: **a)** Posicionamento do paciente e coleta do material **b)** injeção de CMMO na cabeça femoral
Fonte: DALTRO. GC. FMB – UFBA – HUPES. Acervo de imagens pessoal

Após posicionar adequadamente o paciente, o concentrado de CMMO foi injetado por via percutânea com trocarte de 1 mm de diâmetro (trocarte de Mazabraud, Collin, França) no centro da área osteonecrótica. Cada paciente recebeu a infusão de CMMO através de uma única punção injetável (Figura 11b). O procedimento foi previamente planejado usando imagens de ressonância magnética nuclear, e a posição da agulha na área da cabeça do fêmur foi monitorada por fluoroscopia (figura 12).

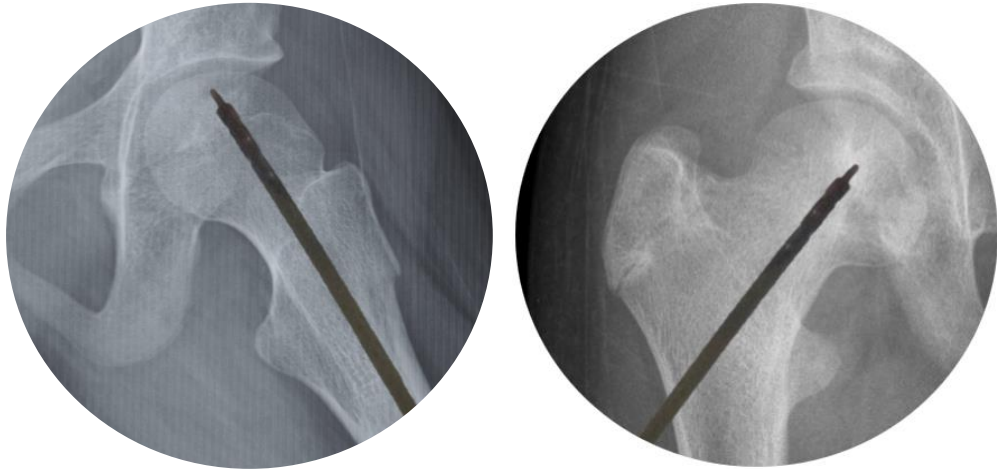


Figura 12: Uso intraoperatório do intensificador de imagens

Fonte: DALTRO. GC. FMB – UFBA – HUPES. Acervo de imagens pessoal

5.6.2. Ensaios de BMMC Clones

Ensaios de fibroblastos unitários formadores de colônia (CFU-F) foram realizados para determinar o número de progenitores mesenquimais em amostras de CMMO, como descrito anteriormente¹⁰². Resumidamente, suspensões de célula única de BMMCs foram cultivadas em frascos de $1,0 \times 10^6$ células / 25 cm^2 com meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) de baixa glicose (Sigma, St. Louis, MO, EUA), suplementado com 20% de soro bovino fetal (Cultilab, Campinas, Brasil), 100 U / mL de penicilina e 100 μg / mL de estreptomicina (Invitrogen, Grand Island, NY, EUA) e incubadas em 5% de CO_2 a 37 °C. Após 10 dias, as células não aderentes foram removidas por lavagem com solução salina tamponada com fosfato e as restantes células aderentes foram fixadas em formalina tamponada a 4% durante 10 minutos. Para detectar CFU-F, as células foram coradas com solução Crystal Violet. As culturas foram classificadas para aglomerados (20-50 células / agregado) e colônias (> 50 células) em microscopia de ampliação de 10x. Para determinar o potencial de osteoblastos formadores de colônia (UFC-O) de CMMOs, as células foram cultivadas em meio basal contendo dexametasona 10 nM (Sigma), $\hat{\alpha}$ -glicerofosfato de sódio 5 mM (Sigma) e 50 mg / mL de ácido ascórbico-2-fosfato (Sigma) e banhado conforme descrito¹⁰³. Após 21-24 dias em cultura, as CFU-O foram fixadas em formalina tamponada a 4% durante 10 minutos e coradas com Alizarina S para mineralização.

5.6.3. Imunofenotipagem

BMMCs e BMA foram analisados para a expressão de antígenos de superfície celular com análise direta de três cores usando conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), conjugados com ficoeritrina (PE) e complexos monoclonais conjugados com proteína peroxinina clorofila (PerCP) como relatado anteriormente^{104,105}. Os seguintes anticorpos foram utilizados para análise: controle de imunoglobulina G1 PE (eBioscience, San Diego, CA, EUA), controle de imunoglobulina G1 PerCP (Becton Dickinson, San Jose, CA, EUA), controle de imunoglobulina G1 FITC (BD Bioscience, Franklin Lakes, NJ, EUA), anti-CD34-FITC (BD Bioscience), anti-CD34-PerCP (Becton Dickinson), anti-KDR-PE (R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA), anti CD45-PerCP (BD Bioscience), e anti-CD133-PE (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemanha). A quantificação de células mononucleares totais em CMMOs e AMB foi determinada pela solução de Turk. Para a análise FACS, 5×10^5 eventos foram adquiridos e marcou com um analisador FACSCalibur (Becton Dickinson). Os dados foram processados usando o programa de software Macintosh CELLQuest (Becton Dickinson).

5.6.7. Viabilidade de BMMC e controle de qualidade

A viabilidade das células infundidas, determinada pela exclusão do azul de tripano, foi superior a 95%. O estudo da presença de potenciais contaminantes microbiológicos, monitorados por hemocultura e testes microbiológicos tradicionais, mostrou resultados negativos.

5.6.8. Isolamento e cultura de MSCs humanas primárias

As BMMC foram plaqueadas a uma densidade de $1,6 \times 10^5$ células mononucleadas/cm² em DMEM com baixo teor de glucose como descrito acima. Após 4 a 5 dias de cultura, as células não aderentes foram descartadas e o meio foi renovado duas vezes por semana. Ao atingir 90% de confluência, as células foram sub-cultivadas usando 0,05% de tripsina-0,02% EDTA na proporção de 1:3. As MSCs foram usadas até a passagem 6 para todos os estudos.

5.6.9. Caracterização imunofenotípica de CTMs

A população MSC expandida na terceira passagem em cultura celular foi caracterizada por morfologia (células fusiformes) e por análise imunofenotípica para a expressão dos seguintes marcadores de membrana: CD14-PE anti-humano de camundongo (clone 61D3), CD29-FITC (clone TS2 / 16), CD90-FITC (clone eBIO5E10) e CD105-PE (clone SN6) (da eBioscience), CD31-FITC (clone WM59), CD34-FITC (clone 8G12), CD45-PerCP-Cy5.5 (clone MOPC-21) e CD146-PE (clone P1H12) (da BD Biosciences, San Jose, CA, EUA). A detecção de osteocalcina em culturas de MSC por citometria de fluxo foi realizada com anticorpo monoclonal de murganho conjugado com PE anti-humano (sistema R & D) ou anticorpo isotipo de controlo de acordo com o protocolo do fabricante.

5.6.10. Diferenciação osteogênica de MSCs e quantificação de matriz

Para diferenciação osteogênica, 5.0×10^4 MSCs foram plaqueadas em uma placa de 24 poços em triplicata. A diferenciação osteogênica foi induzida por cultura de MSC confluentes em meio DMEM básico (4 mmol/L de L-glutamina / penicilina / estreptomicina, 10% de soro bovino fetal) suplementado com 100 nmol/L de dexametasona (Sigma), 5 mM de p-glicerofosfato de sódio (Sigma), e 50 µg /mL de ácido ascórbico 2-fosfato (Sigma) por 21 dias, com troca de mídia a cada 3-4 dias. Após diferenciação, as células foram fixadas por 10 minutos com álcool etílico 70% gelado e posteriormente coradas com Alizarina Vermelha (Sigma; Alizarina Vermelha a 1% em água destilada, pH 4,2) para indicar deposição de cálcio e nódulos mineralizados dentro da matriz extracelular¹⁰⁶. A avaliação morfológica das culturas foi realizada utilizando um microscópio invertido com LED de DM IL (Leica, Wetzlar, Alemanha) acoplado a uma câmera digital para captura de imagens. A análise quantitativa da quantidade de coloração de Alizarina foi realizada com Fiji (NIH, Bethesda, Maryland, EUA). Cinco campos foram selecionados e a área de tecido mineralizado recém-formada em cada campo foi calculada e mostrada como uma porcentagem da área total do tecido.

5.6.11. Diferenciação adipogênica de MSCs

As MSCs foram semeadas em placas de 24 poços de cultura de tecidos a uma densidade de $5,0 \times 10^4$ células / po. A diferenciação adipogênica foi induzida em MSCs confluentes incubadas com meio DMEM básico suplementado com $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ de insulina, $500 \mu\text{mol} / \text{L}$ de 3-isobutil-1-metilxantina, $100 \mu\text{mol} / \text{L}$ de indometacina e $1 \mu\text{mol} / \text{L}$ de dexametasona. Após 3 semanas de estimulação adipogênica, as células foram fixadas com paraformaldeído a 4% durante 30 minutos, lavadas com água estéril e incubadas com 0,5% de óleo vermelho O em isopropanol durante 20 minutos à temperatura ambiente. Após a coloração, as células foram lavadas com isopropanol a 60% e enxaguadas com água estéril, antes de serem observadas ao microscópio para obtenção de imagens¹⁰⁶.

5.6.12. Diferenciação condrogênica

A diferenciação condrogênica foi realizada utilizando culturas de células de micromassa sob meio de diferenciação de condrócitos (Invitrogen) por 30 dias. Um milhão de MSCs foram sedimentadas a 300 g e foi adicionado meio de diferenciação de condrócitos sem perturbar o sedimento. A mídia foi alterada a cada 48 horas. Após diferenciação, as células foram fixadas com paraformaldeído a 4% e embebidas em parafina. Secções de $5 \mu\text{m}$ desparafinizadas foram coradas para proteoglicanos usando 3% de Alcian blue. Após a coloração, as secções foram lavadas com água destilada, secas ao ar à temperatura ambiente, imersas em xileno e montadas para microscopia. As imagens foram tiradas com um microscópio Nikon Ti Eclipse (Tóquio, Japão).

5.6.13. RT-PCR quantitativo

Para determinar os níveis de expressão relativa dos marcadores osteogênicos, $3,0 \times 10^5$ MSCs foram semeados em 25 cm^2 frascos e mantidos em condições de controle ou meio de diferenciação osteogênica. Após 7 dias, as células foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato gelada e o ARNm total foi isolado utilizando colunas de sílica do mini kit RNeasy® (Qiagen, Hilden, Alemanha), de acordo com o protocolo do fabricante. A concentração de ARNm foi determinada por absorvância a 260nm e a pureza das preparações foi avaliada pela proporção $A_{260\text{nm}} / A_{280\text{nm}}$ utilizando um espectrofotômetro Nanodrop ND-1000 (NanoDrop Technologies, Rockland,

DE, EUA). O cDNA foi sintetizado a partir de 1 µg de RNA total usando a transcriptase reversa Superscript II (Invitrogen), seguido de digestão de RNA com RNase H (Invitrogen). A pureza do cDNA foi confirmada por PCR para gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH).

A RT-PCR quantitativa foi realizada utilizando o sistema de detecção de sequências ABI Prism 7000 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Todas as amostras foram analisadas em triplicata em placas de 96 poços. A reação quantitativa de RT-PCR foi realizada usando 6 µl de corante verde SYBR® (Applied Biosystems), 3 µl de ADNc diluído 30 vezes e 3 µl de uma mistura contendo os iniciadores direto e reverso (ver ficheiro adicional 2) e incubado nas seguintes condições: 2 minutos a 50 °C, 10 minutos a 95 °C, seguido por 40 ciclos de 15 s a 95 °C e 60 °C por 1 minuto, GAPDH, HPRT e RN18S1 foram usados como genes de referência. Níveis de expressão relativa de cada gene foram analisados usando o software 7300 System SDS (Applied Biosystems) com o método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ¹⁰⁷. Os dados são apresentados como média $2^{-\Delta\Delta Ct} \pm$ erro padrão. O experimento foi repetido usando MSCs de três diferentes doadores.

5.6.14. Ensaio de citocinas

MSC ($3,0 \times 10^4$ / cm²) foram semeadas em placas de cultura de 24 poços. Após 48 horas os sobrenadantes foram coletados e os níveis de fator de crescimento transformador (TGF) - β (Invitrogen), interleucina (IL) -8 (Invitrogen), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF; R & D System) e fator derivado de células estromais (SDF) -1 alfa (R & D System Inc) foram medidos por kits de ensaio de imun absorção ligados a enzima de acordo com as instruções do fabricante.

5.7 Plano de Análise dos Dados

Os dados coletados foram arquivados em um banco de dados criado no Microsoft Excel, versão Microsoft 365. Realizou-se uma análise descritiva (frequência absoluta/ relativa, média aritmética e desvio padrão) com a finalidade de identificar as características gerais e específicas da amostra estudada. Também foram analisados e comparados os exames de imagem realizados antes, durante e após as cirurgias e avaliado o grau de degeneração ou regeneração óssea apresentado, sendo registrado então, os achados.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esse trabalho faz parte do projeto intitulado: “Análise do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes em seguimento ambulatorial no serviço de ortopedia e traumatologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos”. Obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, sob o número do parecer consubstanciado do CEP: 3.460.241 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE: 13790619.6.0000.0049. O trabalho foi realizado em obediência às resoluções 196/96, 340/04, 347/2005 e 466/2012 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP) e suas complementares.

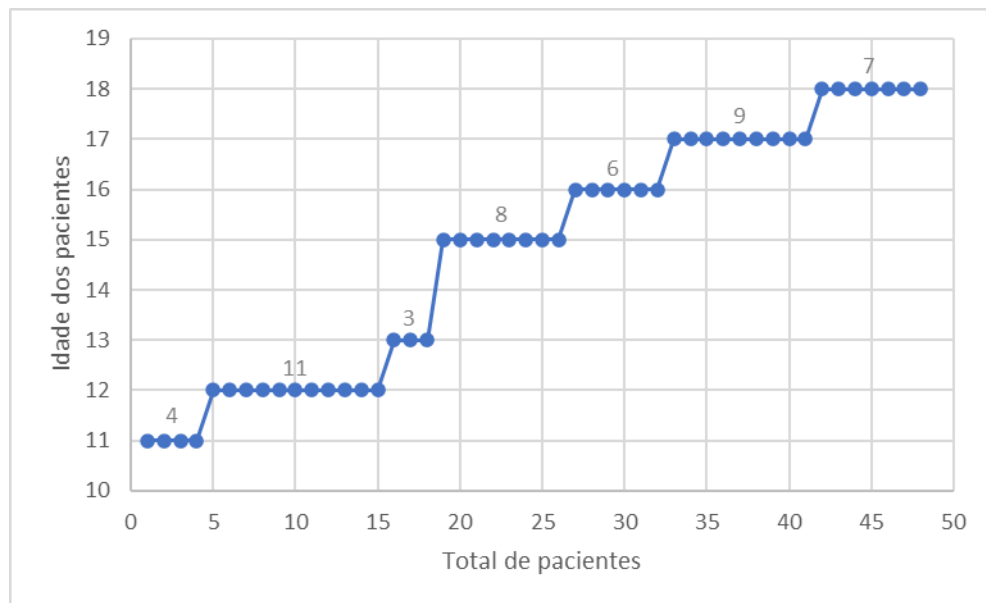
7. RESULTADOS

Um total de 48 pacientes, de ambos os gêneros, foram avaliados no Ambulatório Magalhães Neto durante o período de 2008 a 2023. A Tabela 1 oferece um resumo descritivo dos dados relativos à idade dos pacientes sob análise. Destaca-se que a idade mínima registrada foi de 11 anos, enquanto a máxima alcançou 18 anos. Em média, a idade dos pacientes situou-se em torno dos 15 anos, a moda foi de 12 anos de idade (11 casos) e a mediana, nessa população estudada foi, de 15 anos (figura 13). A análise da distribuição dos dados revelou uma assimetria e curtose negativas.

Tabela 1: Resumo descritivo da idade dos pacientes atendidos no Ambulatório Magalhães Neto entre os anos de 2008 e 2023.

Máximo	Mínimo	1º Quartil	3º Quartil	Média	Desvio Padrão	Assimetria	Curtose
18,00	11,00	12,00	17,00	14,79	2,43	-0,19	-1,51

Figura 13. Divisão dos pacientes atendidos no Ambulatório Magalhães Neto, entre 2008 e 2023, em relação à idade.



Na Figura 14 é apresentado o gráfico dos resultados do tratamento com respeito ao gênero, com maiores percentuais para os homens quando os resultados foram estabilização e colapso e maior percentual para as mulheres quando o resultado é melhora.

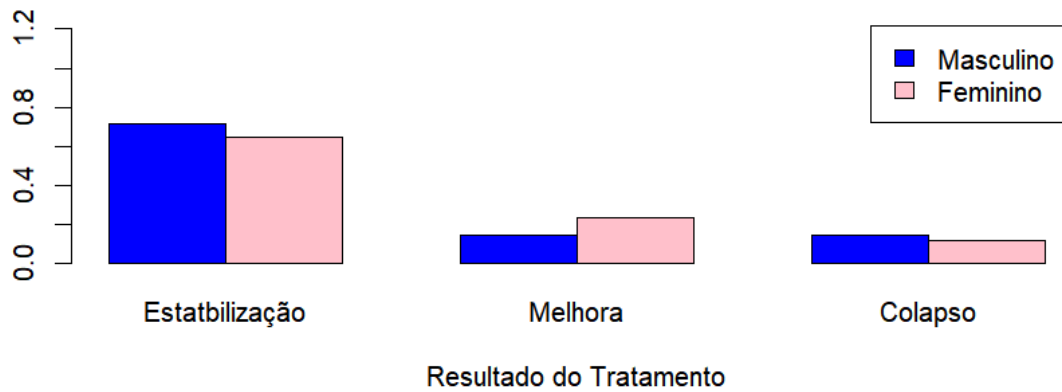


Figura 14: Resultado do tratamento por gênero.

Na Tabela 2 é apresentado os valores quantitativos e percentuais (entre parênteses) dos resultados do tratamento por gênero. Estatisticamente, podemos concluir, com 5% de significância, que não há evidências para afirmar que o resultado do tratamento depende do gênero, com base na estatística de qui-quadrado, cujo valor-p foi de $0,7694 > 0,05$.

Tabela 2: Gênero x Resultado do Tratamento

Gênero	Resultado do Tratamento		
	Estabilização	Melhora	Colapso
Masculino	10(71,44%)	2(14,28%)	2(14,28%)
Feminino	22(64,70%)	8(23,53%)	4(11,76%)

Na Figura 15 é apresentado a classificação Salter-Thompson por quadril, em que notamos uma maior desproporção na classificação B comparado.

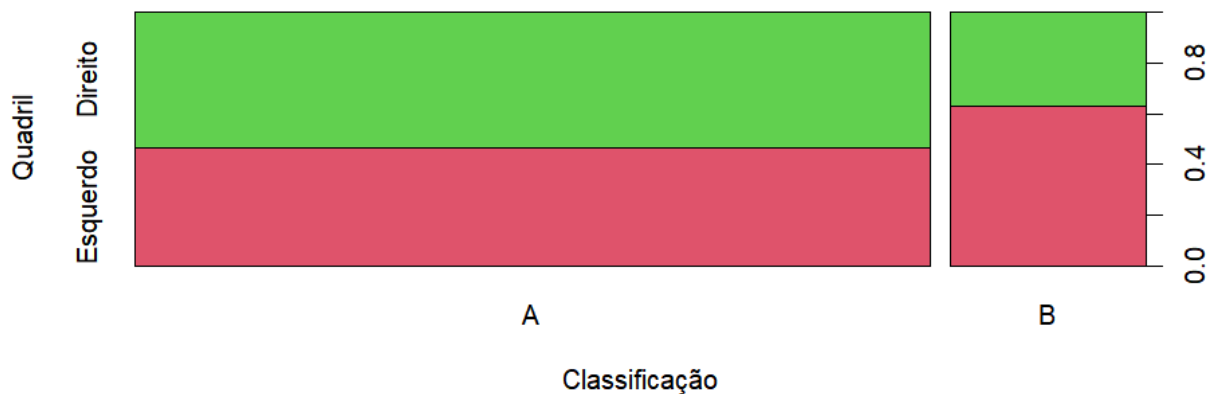


Figura 15: Classificação Salter-Thompson por quadril.

Na Tabela 3 é apresentado os valores quantitativos e percentuais (entre parênteses) da classificação Salter-Thompson por quadril. Estatisticamente, podemos concluir, com 5% de significância, que não há evidências para afirmar uma associação entre a classificação Salter-Thompson e o quadril, com base na estatística de qui-quadrado, cujo valor-p foi de $0,3055 > 0,05$.

Tabela 3: Classificação Salter-Thompson por Quadril

Quadril	Classificação	
	A	B
Direito	41(53,25%)	7(36,84%)
Esquerdo	36(46,75%)	12(63,16%)

Na Figura 16 é apresentado a classificação Ficat & Arlet por quadril, com um equilíbrio proporcional na classificação 2 e maior desequilíbrio proporcional na classificação 4.

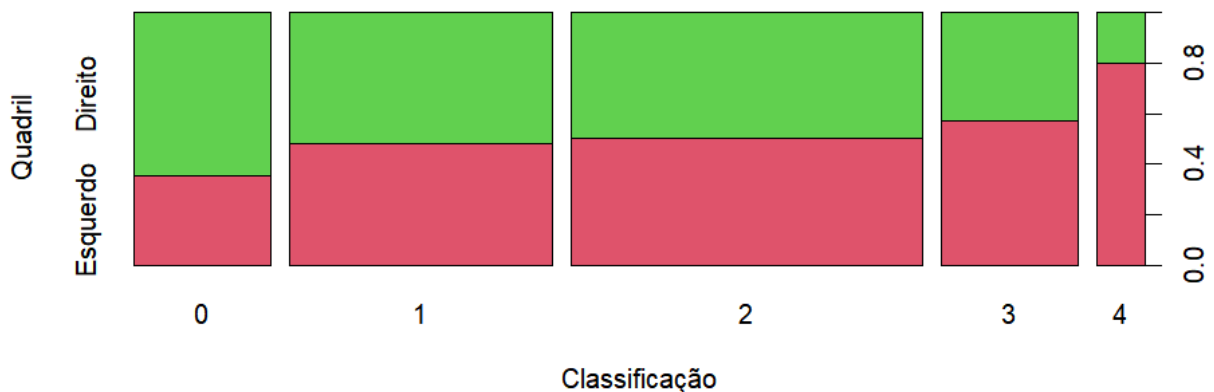


Figura 16: Classificação Ficat & Arlet por quadril.

Na Tabela 4 é apresentado os valores quantitativos e percentuais (entre parênteses) da classificação Ficat & Arlet por quadril. Estatisticamente, podemos concluir, com 5% de significância, que não há evidências para afirmar uma associação entre a classificação Ficat & Arlet e o quadril, com base na estatística de qui-quadrado, cujo valor-p foi de $0,5144 > 0,05$.

Tabela 4: Classificação Ficat & Arlet por quadril.

Quadril	Classificação				
	0	1	2	3	4
Direito	9(64,28%)	14(51,85%)	18(50,00%)	6(42,86%)	1(20,00%)
Esquerdo	5(35,71%)	13(48,15%)	18(50,00%)	8(57,14%)	4(80,00%)

Na Figura 17 é apresentado o resultado do tratamento por idade, onde notamos que não houve nenhum paciente com idade entre 11 e 15 anos com resultado do tratamento tipo colapso, nenhum paciente com idade com idade entre 16 e 18 com resultado tipo melhora e um equilíbrio entre o número de pacientes que apresentaram resultado do tratamento tipo estabilização entre os pacientes de (11 a 15) e (16 a 18).

**Figura 17:** Idade x Resultado do Tratamento.

Na Tabela 5 é apresentado os valores quantitativos e percentuais (entre parênteses) do resultado do tratamento por idade. Estatisticamente, podemos concluir, com 1% de significância, que há evidências para afirmar uma associação entre a idade e o resultado do tratamento, com base na estatística de qui-quadrado, cujo valor-p foi de $0,0003 < 0,01$.

Tabela 5: Idade x Resultado do Tratamento

Idade	Resultado do Tratamento		
	Estabilizado	Melhora	Colapso
[11-15]	16(61,54%)	10(38,46%)	0(00,00%)
[16-18]	16(72,73%)	0(00,00%)	6(27,27%)

A análise de associação ou dependência em tabelas de contingência, que envolve variáveis categóricas, é um dos primeiros passos na proposição de modelos de regressão em que a variável resposta apresenta tal característica. Em vista ao resultado apresentado na Tabela 5, em que notamos uma associação entre a idade e o resultado do tratamento, constamos a possibilidade de modelar o resultado do tratamento em função da idade do paciente. Logo, na Tabela 6 é apresentado as estimativas, erro padrão e valor-p do modelo de regressão logística multinomial. Tanto o termo constante quanto o parâmetro associado a variável idade são significativos ao nível de 5% de significância, conforme apresentado na Tabela 6. Em termos de interpretabilidade, nos é de maior interesse o coeficiente estimado associado a variável idade, tendo em vista a razão de chance. Com isso, podemos notar ainda na Tabela 6, que temos como retorno os resultado do tratamento 2 (melhora) e 3 (colapso), ou seja, nossa referência é o resultado do tratamento 1 (estabilização). Portanto, a cada um ano no aumento da variável idade as chances do resultado do tratamento ser 2 (melhora) ao invés de 1 (estabilização) é de $\exp(-0,860) \approx 0,4232$, enquanto que as chances do resultado do tratamento ser 3 (colapso) ao invés de 1 (estabilização) é de $\exp(-0,860) \approx 4,003$.

Tabela 6: Coeficientes, erro padrão e valor-p do modelo de regressão binomial multinomial.

Resultado do Tratamento	Coeficientes		Erro Padrão		valor-p	
	Constante	Idade	Constante	Idade	Constante	Idade
2	10,314	-0,860	3,898	0,309	0,008	0,005
3	-24,901	1,387	11,435	0,659	0,029	0,035

8. DISCUSSÃO

No que diz respeito à composição étnica da população, a maioria dos participantes se autodeclarou como pertencente aos grupos raciais negros e pardos, o que corrobora com pesquisas evidenciando um maior número de osteonecrose nessa população¹³. É importante destacar que a relação entre a população negra e a atividade física/laboral está associada a uma interação complexa de fatores, que incluem não apenas elementos biológicos, mas também aspectos sociais.

Em artigo de Daltro *et al.*, realizado em 2008⁷, foi conduzido um ensaio clínico envolvendo o estudo de oito pacientes diagnosticados com anemia falciforme, que se encontravam nos estágios I e II da osteonecrose da cabeça femoral (conforme a classificação de Ficat e Arlet). O procedimento consistiu na coleta de células da medula óssea da crista íliaca posterior, que foram posteriormente concentradas e reinfundidas na região central da área afetada pela osteonecrose. Conforme o relato da maioria dos pacientes (7 dos 8 participantes), houve uma notável melhora dos sintomas após o tratamento, apresentando achados clínicos semelhantes à nossa pesquisa.

Os resultados sugerem que o implante autólogo de células da medula óssea parece ser uma abordagem segura e eficaz no tratamento dos estágios iniciais da osteonecrose.

Em concordância com o trabalho apresentado acima, dos pacientes avaliados neste estudo, quase 90% relataram remissão completa da dor e apenas 2% dos pacientes não obteve melhora no quadro apresentado.

O artigo de Daltro *et al.* (2015)¹⁰⁸ descreve um ensaio clínico com um acompanhamento de cinco anos, no qual foram estudados 89 pacientes com osteonecrose da cabeça femoral secundária à anemia falciforme. Todos os pacientes se encontravam em estágios pré-colapso da cabeça femoral, de acordo com a classificação de Ficat (estágios 0, I ou II). Os resultados revelaram que, ao final desse período, nenhum dos pacientes que se encontravam nos estágios 0/I anteriormente havia progredido clinicamente para o colapso da cabeça femoral. Apenas três dos 89 quadris tratados não relataram melhora clínica após o tratamento, no entanto, é importante destacar que também não houve progressão da doença para o estágio de colapso. Assim, podemos analisar que no grupo infantil é de difícil controle pós

operatório, já que, em alguns casos as crianças/adolescentes não compreendem a importância da manutenção das condutas médicas com manutenção do membro operado em carga zero durante o primeiro mês pós cirurgia e, ainda assim, nos meses seguintes ir progressivamente, colocando carga para retorno gradual às atividades e à deambulação.

O indicador mais importante para avaliar o sucesso da terapia celular na osteonecrose da cabeça femoral é a capacidade de regenerar ou atrasar o avanço da necrose óssea, reduzindo ou postergando a necessidade de procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como a artroplastia total do quadril. Embora os resultados dos estudos sejam encorajadores, a melhora da estrutura óssea é menos evidente do que a melhora clínica dos pacientes, porém, na população infantil espera-se observar melhores resultados com evidências radiográficas de regeneração do tecido ósseo femoral em aproximadamente 12 meses após a terapia. A estabilidade da estrutura óssea deve ser monitorada ao longo de vários anos.

Como a terapia descompressiva de pequeno diâmetro isoladamente não impede a progressão frequente da fratura subcondral da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme¹⁰⁹, nossos dados sugerem que o implante de concentrado de CMMO com uma técnica minimamente invasiva pode ser eficaz na prevenção da evolução natural ao colapso do ONFH e ajudará a evitar a substituição da articulação em pacientes com DF. Um estudo de Al Omran¹¹⁰ comparou a eficácia dos métodos descompressivos para o tratamento de ONFH pré-colapso em uma série consecutiva de pacientes com DF. Ele observou melhora significativa da dor ao final de 2 anos para os pacientes do estágio I de Ficat, mas a taxa de falha clínica, medida como a progressão para o estágio final da ONFH requerendo artroplastia de quadril, ainda alcançou 20-50% nos pacientes em estágio IIA / IIB. Assim, a descompressão central sozinha pode atrasar a progressão natural para o colapso em pacientes com anemia falciforme, mas ainda tem uma alta taxa de falha sem o enxerto de medula óssea.

Ao avaliarmos o resultado do tratamento obtido com as células tronco, no decorrer de um ano, em acompanhamento com os pacientes, percebemos que dos 48 paciente tratados, 6 casos (12,50%), apresentaram seguimento da doença, ou seja, mantiveram a progressão para colapso da cabeça femoral, com queda do teto ósseo. 32 casos apresentaram estabilidade, o que já indica grande ganho e possibilidade de postergar necessidade de prótese. Um número expressivo de 10

casos (20,83%) apresentou regressão da doença, evidenciando regeneração óssea evidente em exame de imagem (gráfico 3 e tabela 3), como podemos observar a regeneração em uma criança de 12 anos em um ano de seguimento (figura 18)

Não foram observadas complicações como fratura, luxação, lesões nervosas ou musculares, tromboembolismo clinicamente significativo ou hematoma durante ou após o tratamento. Nenhum paciente necessitou de nova cirurgia.

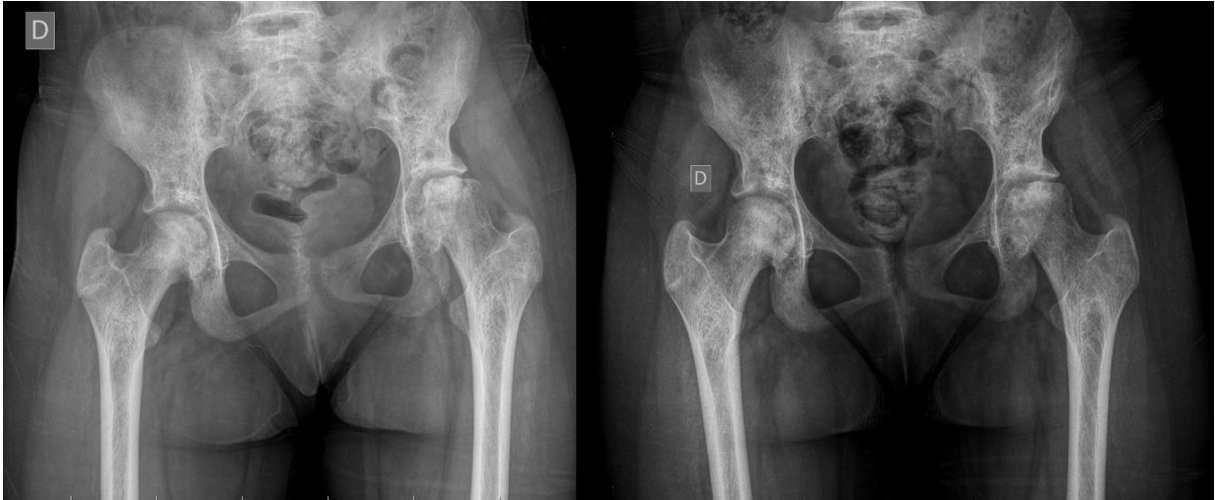


Figura 18. Radiografia de bacia de criança de 12 anos, evidenciando melhora considerável da osteonecrose já avançada em quadril esquerdo após 1 ano de evolução

Fonte: DALTRO. GC. FMB – UFBA – HUPES. Acervo de imagens pessoal

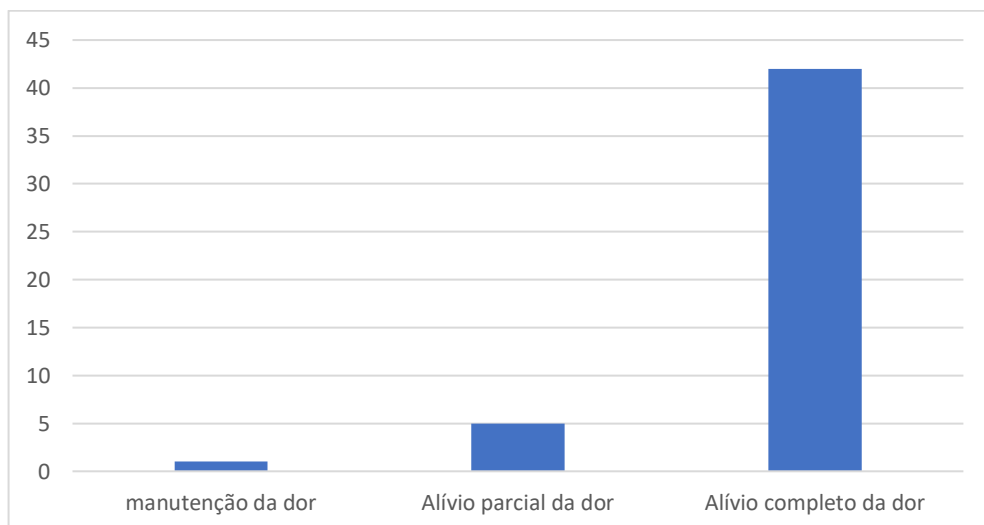


Figura 19. Divisão dos pacientes atendidos no Ambulatório Magalhães Neto, entre 2008 e 2023, em relação à melhora clínica do quadro álgico após tratamento.

Em relação à melhora clínica dos sintomas pós-tratamento cirúrgico com as células tronco, dos 48 pacientes avaliados neste estudo, 42 relataram remissão completa da dor (87,5%), 5 relataram que a dor melhorou de forma expressiva (10,42%) e apenas 1 paciente informou que não obteve melhora no quadro apresentado (2,08%) (figura 19). Isso, por si só, já demonstra a importância individual e social desse tratamento apresentado.

Nossos achados são consistentes com os relatados por Hernigou *et al.*¹¹¹ que encontraram maior melhora clínica, diminuição da dor, atraso na progressão da doença e ausência de fratura subcondral da cabeça do fêmur em pacientes falciformes tratados com descompressão minimamente invasiva e concentrado autólogo de medula óssea. A eficácia do implante de CMMO na ONFH foi relatada para todos os pacientes no pós-operatório durante um período de até 17 anos com o maior tempo de seguimento e com um período médio de 10 anos para 87% dos quadris¹¹¹.

Em nosso estudo, ainda corroborando com achados em importantes bibliografias^{7,108,111,112}, quase 70% dos casos estabilizaram, ou seja, não apresentaram progressão da doença, o que, é algo muito importante para esses pacientes, principalmente pelo fato de serem jovens. Assim, conseguimos postergar a necessidade de prótese, por aproximadamente 10 anos¹¹³.

Dos pacientes estudados, 10 casos (20,83%) apresentaram regressão da doença, com evidente melhora de estoque ósseo e regressão da osteonecrose ao exame de imagem, o que evidencia o sucesso desse tratamento em crianças que ainda estejam em fase inicial da osteonecrose.

Sobre os resultados não satisfatórios apresentados, 6 pacientes apresentaram colapso da cabeça femoral após final do estudo, porém, destes pacientes, 5 já apresentavam tal colapso antes do tratamento. Já sabemos que em casos avançados, a cirurgia com células tronco é eficaz para melhora parcial ou total do quadro algico, o que já é de grande benefício para o paciente. E, apenas 1 caso, manteve progressão, com piora do quadro, que foi de uma paciente com 18 anos, que passou de FICAT III para IV no decorrer do tratamento, o que pode ser por inúmeros fatores, desde ter mantido carga em membro afetado, em contraponto às orientações passadas, quando a própria evolução da doença que pode não ter respondido ao tratamento.

Os resultados apresentados nas classificações de FICAT & ARLET e Salter-Thompson revelam uma significativa proporção de casos operáveis, com 80,21% dos pacientes indicados, em ambas as classificações. Essas altas taxas de operabilidade têm implicações profundas na prática clínica e na gestão de pacientes com doenças AF. Em primeiro lugar, a validade e confiabilidade dessas classificações são fundamentais. A precisão das classificações na identificação de casos operáveis merece uma análise minuciosa, apesar de ambas terem apresentado a mesma proporção e resultado, destaca-se a importância de avaliar sensibilidade e especificidade, bem como valores preditivos e o quadro clínico do paciente, principalmente o pediátrico.

Ainda avaliando as classificações, operamos alguns pacientes que apresentaram classificação de FICAT & ARLET IV e Salter-Thompson B, pois, em pacientes pediátricos, tentamos ao máximo, postergar a necessidade de prótese e, mesmo sem anseio por uma melhora da estrutura óssea do paciente (regeneração), realizamos a cirurgia para resolução do quadro álgico e necessidade de prótese.

A maioria dos participantes deste estudo foi pertencente aos grupos raciais negros e pardos, o que destaca a relevância desse tratamento em populações em risco, onde a anemia falciforme é mais prevalente. No entanto, a relação entre a população negra e a atividade física e laboral ao qual se inserem, ressalta a complexidade dos fatores que afetam a saúde desses pacientes, indo além dos aspectos biológicos e incluindo determinantes sociais.

Os resultados indicam que, em muitos casos, a terapia com células-tronco conseguiu estabilizar a condição ou até mesmo reverter o quadro da osteonecrose, adiando a necessidade de procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como a artroplastia total do quadril. Isso é particularmente significativo para pacientes jovens, uma vez que o tratamento visa postergar a necessidade de prótese e possíveis reabordagens/revisões de próteses necessárias.

A longo prazo, é fundamental continuar monitorando a estabilidade da estrutura óssea e observar evidências radiográficas de regeneração do tecido ósseo femoral para avaliar a eficácia contínua da terapia com células-tronco e se haverá necessidade de nova abordagem.

Importante estudo de Daltro *et al.* 2008 demonstra que esse monitoramento pode evidenciar resultados mais promissores como no caso abaixo (figura 20), que com uma evolução de 4 anos, podemos perceber uma regeneração importante na cabeça femoral, saindo da classificação FICAR IV para FICAT III.

Além disso, as implicações clínicas dessas classificações não podem ser subestimadas. A alta taxa de operabilidade tem o potencial de impactar diretamente a tomada de decisões clínicas, com implicações para a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, as limitações das classificações, como a subjetividade na interpretação das imagens e a variabilidade interobservador, devem ser cuidadosamente consideradas.

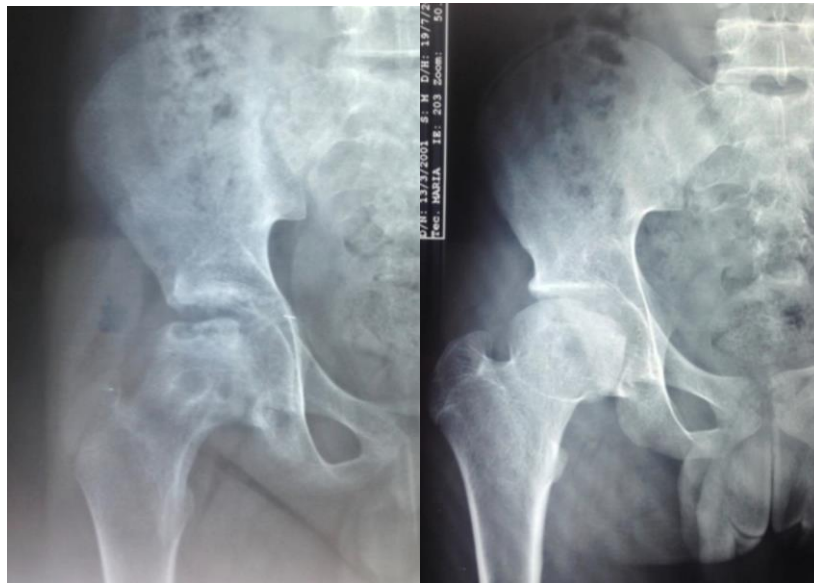


Figura 20. Radiografia de quadril direito. a) criança de 12 anos com osteonecrose avançada em quadril direito. b) quatro anos após implante de células tronco, evidenciando melhora considerável da osteonecrose inicial

Fonte: Daltro *et al.* 2008

A discussão deve se estender para além das descobertas atuais, explorando como essas classificações podem ser aprimoradas para melhorar a precisão diagnóstica e o atendimento ao paciente, bem como seu impacto na saúde pública em termos de recursos médicos e custos.

O uso de células-tronco em pesquisas é amplamente incentivado, desde que cumpra com as diretrizes éticas e regulatórias estabelecidas, incluindo a aprovação por comitês de ética em pesquisa. A pesquisa com células-tronco é considerada

fundamental para o avanço do conhecimento científico e o desenvolvimento de novas terapias.

Pacientes e profissionais de saúde devem exercer cautela e buscar tratamentos que estejam em conformidade com as regulamentações vigentes, assegurando que qualquer aplicação clínica de células-tronco seja realizada de maneira ética e baseada em evidências científicas robustas.

9. CONCLUSÃO

Com base nos achados deste estudo, é possível concluir que a terapia com células-tronco representa uma abordagem promissora para o tratamento da osteonecrose em estágios iniciais da doença, particularmente em pacientes jovens. Os resultados apresentados são encorajadores e indicam que essa terapia pode proporcionar alívio significativo da dor, estabilização da condição e até mesmo regressão da osteonecrose, principalmente em pacientes pediátricos, que vimos ter uma melhor recuperação óssea.

No geral, este estudo oferece um contributo significativo para o campo da medicina e fornece uma base sólida para futuras pesquisas que visem aprimorar e padronizar a terapia com células-tronco no tratamento da osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com anemia falciforme. Além disso, a aplicação dessa terapia no SUS pode representar uma importante evolução na oferta de tratamentos avançados e personalizados, beneficiando uma parcela significativa da população que depende desse sistema para acesso à saúde.

Essa tecnologia traz a esperança de melhor qualidade de vida para aqueles que enfrentam essa condição desafiadora e destaca a importância da pesquisa contínua e da colaboração interdisciplinar no avanço da medicina. Portanto, é essencial que recursos sejam destinados ao financiamento de pesquisas na área, possibilitando o desenvolvimento de novas terapias e a ampliação do acesso a melhores e mais eficientes tratamentos no SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROPOSCH, A., LIANG, L., OFFIAH, A. & WEDGE, J. Functional Outcomes in Children with Osteonecrosis Secondary to Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip. *J. Bone Joint Surg. Am.* 93, e145 (2011).
2. RAJARATNAM, J. K. *et al.* Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet Lond. Engl.* 375, 1988–2008 (2010).
3. ANDRY, N. *L'Orthopédie ou l'art de prévenir et de corriger dans les enfants, les difformités du corps...* (Chez La Veuve Alix, 1741).
4. NETO, A. K. & PIERRI, C. A. Legg-Calvé-Perthes: classificação radiológica e prognóstico. 31, (1996).
5. HERNIGOU, P. & DALTRO, G. Osteonecrosis in Sickle-Cell Disease. in *Osteonecrosis* (eds. Koo, K.-H., Mont, M. A. & Jones, L. C.) 125–131 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2014). doi:10.1007/978-3-642-35767-1_16.
6. HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J. Biol. Med.* 74, 179–184 (2001).
7. DALTRO, G. C. *et al.* Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta Ortopédica Bras.* 16, 23–27 (2008).
8. SERJEANT GRAHAM R. The Geography of Sickle Cell Disease: Opportunities for Understanding its Diversity. *Ann. Saudi Med.* 14, 237–246 (1994).
9. WAMBIER, G. E., WAMBIER, H. & PAULA, A. A. de. Aspectos de interesse relacionados à anemia falciforme. *Publ. UEPG Ciênc. Biológicas E Saúde* 13, (2007).
10. CANÇADO, R. D. & JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.* 29, 204–206 (2007).
11. LOBO, C. L. DE C. *et al.* Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Panam. Salud Pública* 13, 154–159 (2003).
12. SILVA N.C.H, SILVA J.C.G, MELO M.G.N, & SOUZA I.F.A.C. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. *Princ. Téc. Para o diagnóstico anemia falciforme uma revisão lit.* 3, 33–46 (2017).
13. DALTRO, G. *et al.* Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *Int. Orthop.* 42, 1527–1534 (2018).
14. JOSEPH, B., CHACKO, V., RAO, B. S. & HALL, A. J. The Epidemiology of Perthes' Disease in South India. *Int. J. Epidemiol.* 17, 603–607 (1988).
15. RAMALHO, A. S., MAGNA, L. A. & PAIVA-E-SILVA, R. B. de. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 19, 1195–1199 (2003).
16. JANUARIO, J. N. Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001). (2002).
17. SCHNOG, J. B., DUITS, A. J. & MUSKIET, F. A. J. Sickle cell disease; a general overview. 62, 11 (2004).
18. GALIZA NETO, G. C. DE & PITOMBEIRA, M. DA S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J. Bras. Patol. E Med. Lab.* 39, (2003).

19. DALTRO, G., DE ALENCAR, D. F., SOBRINHO, U. B., GUEDES, A. & FORTUNA, V. A. Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme femoral head osteonecrosis in Sickle cell disease. *Gaz. Médica Bahia* 29–32 (2010).
20. WARE, H. E., BROOKS, A. P., TOYE, R. & BERNEY, S. I. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. *J. Bone Joint Surg. Br.* 73, 947–949 (1991).
21. MANWANI, D. & FRENETTE, P. S. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood* 122, 3892–3898 (2013).
22. BAUM, K. F. The Painful Crisis of Homozygous Sickle Cell Disease: A Study of Risk Factors. *Arch. Intern. Med.* 147, 1231 (1987).
23. LAGES, S. R. C., SILVA, A. M. DA, SILVA, D. P. DA, DAMAS, J. M. & JESUS, M. A. de. O preconceito racial como determinante social da saúde - a invisibilidade da anemia falciforme. *Gerais Rev. Interinstitucional Psicol.* 10, 109–122 (2017).
24. SINANWEB - Página inicial. <https://portalsinan.saude.gov.br/>.
25. ADORNO, E. V. *et al.* Clinical and molecular characteristics of sickle cell anemia in the northeast of Brazil. *Genet. Mol. Biol.* 31, 621–625 (2008).
26. NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico. <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/>.
27. WERNECK, J. Iniquidades raciais em saúde e políticas de enfrentamento: as experiências de Canadá, Estados Unidos, África do Sul e Reino Unido. in *Iniquidades raciais em saúde e políticas de enfrentamento: as experiências de Canadá, Estados Unidos, África do Sul e Reino Unido* 83–83.
28. SANTOS, R. V. & MAIO, M. C. Qual ‘retrato do Brasil’? Raça, biologia, identidades e política na era da genômica. *Mana* 10, 61–95 (2004).
29. PENA, S. D. J., CARVALHO-SILVA, D. R., SILVA, J., PRADO, V. & SANTOS, F. R. Retrato molecular do Brasil. *Ciênc. Hoje* 27, 16–25 (2000).
30. FRY, P. H. O significado da anemia falciforme no contexto da ‘política racial’ do governo brasileiro 1995-2004. *História Ciênc. Saúde-Manguinhos* 12, 347–370 (2005).
31. ACHESON, R. M. The Oxford method of assessing skeletal maturity. *Clin. Orthop.* 10, 19–39 (1957).
32. FLOUZAT-LACHANIETE, C. H. *et al.* Multifocal Joint Osteonecrosis in Sickle Cell Disease. *Open Orthop. J.* 3, 32–35 (2009).
33. POWARS, D. R., CHAN, L. S., HITI, A., RAMICONE, E. & JOHNSON, C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)* 84, 363–376 (2005).
34. GRUSON, K. I. & KWON, Y. W. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 67, 6–14 (2009).
35. WINGARD, J. R., VOGELSANG, G. B. & DEEG, H. J. Stem Cell Transplantation: Supportive Care and Long-Term Complications. *Hematology* 2002, 422–444 (2002).
36. COSTA, L. R. DE P. Doença de Legg-Calvé-Perthes: Da Epidemiologia ao Tratamento.
37. NELITZ, M., LIPPACHER, S., KRAUSPE, R. & REICHEL, H. Perthes disease: current principles of diagnosis and treatment. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 106, 517–523 (2009).
38. COOK, P. C. Transient synovitis, septic hip, and Legg-Calvé-Perthes disease: an approach to the correct diagnosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 61, 1109–1118 (2014).

39. DOMINGUES, R. C., DOMINGUES, R. C. & BRANDÃO, L. A. Imagenologia do quadril. *Radiol. Bras.* 34, 347–367 (2001).
40. DIMEGLIO, A. & CANAVESE, F. Imaging in Legg-Calvé-Perthes disease. *Orthop. Clin. North Am.* 42, 297–302, v (2011).
41. CHAUDHRY, S., PHILLIPS, D. & FELDMAN, D. Legg-Calvé-Perthes disease: an overview with recent literature. *Bull. Hosp. Jt. Dis.* 2013 72, 18–27 (2014).
42. STOLLER, D. W. *Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics and Sports Medicine.* (Lippincott Williams & Wilkins, 2007).
43. HAAGA, J. R. L. C. F. ^Sartoris D. *Tomografia Computadorizada E Ressonancia 2V.* (Guanabara Koogan, 1996).
44. ZUKOR, D. J. Internal Derangement of Joints. Emphasis on Mr Imaging. *Can. J. Surg.* 41, 170 (1998).
45. SEILER, J. G., CHRISTIE, M. J. & HOMRA, L. Correlation of the findings of magnetic resonance imaging with those of bone biopsy in patients who have stage-I or II ischemic necrosis of the femoral head. *J. Bone Joint Surg. Am.* 71, 28–32 (1989).
46. CATTERALL, a. The natural history of perthes' disease. *J. Bone joint surg. Br.* 53-b, 37–53 (1971).
47. MAHADEVA, D., CHONG, M., LANGTON, D. & TURNER, A. Reliability and reproducibility of classification systems for Legg-Calve-Perthes disease : A systematic review of the literature. *Acta Orthop. Belg.* 76, 48–57 (2010).
48. PLATT, O. S. *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N. Engl. J. Med.* 330, 1639–1644 (1994).
49. KANESHIRO, Y. *et al.* Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 80, 396–402 (2006).
50. WANG, Y., YIN, L., LI, Y., LIU, P. & CUI, Q. Preventive Effects of Puerarin on Alcohol-induced Osteonecrosis. *Clin. Orthop.* 466, 1059–1067 (2008).
51. YOON, B.-H., LEE, Y.-K., KIM, K.-C., HA, Y.-C. & KOO, K.-H. No differences in the efficacy among various core decompression modalities and non-operative treatment: a network meta-analysis. *Int. Orthop.* 42, 2737–2743 (2018).
52. HU, R. *et al.* Real-time computerised tomography assisted porous tantalum implant in ARCO stage I-II non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: minimum five-year follow up. *Int. Orthop.* 42, 1535–1544 (2018).
53. LU, Y. *et al.* Minimally invasive treatment for osteonecrosis of the femoral head with angioconductive bioceramic rod. *Int. Orthop.* 42, 1567–1573 (2018).
54. SWARTZ, W. M., JONES, N. F., CHERUP, L. & KLEIN, A. Direct monitoring of microvascular anastomoses with the 20-MHz ultrasonic Doppler probe: an experimental and clinical study. *Plast. Reconstr. Surg.* 81, 149–161 (1988).
55. HEITMANN, C., KHAN, F. N. & LEVIN, L. S. Vasculature of the peroneal artery: an anatomic study focused on the perforator vessels. *J. Reconstr. Microsurg.* 19, 157–162 (2003).
56. REIKERÅS, O., BJERKREIM, I. & GUNDERSSON, R. Total hip arthroplasty for arthrodese hips: 5- to 13-year results. *J. Arthroplasty* 10, 529–531 (1995).
57. STOVER, M. D., BEAULÉ, P. E., MATTA, J. M. & MAST, J. W. Hip Arthrodesis: A Procedure for the New Millennium? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 418, 126 (2004).

58. VICENTE, J. R. N. *et al.* Artrodese do quadril: estudo retrospectivo com mais de 20 anos de seguimento. *Acta Ortopédica Bras.* 19, 286–288 (2011).
59. FUJIKI, E. Tratamento da necrose avascular da cabeça do fêmur não traumática, grau III de Ficat, pela osteotomia transtrocantérica de rotação, técnica de Sugioka*. *Rev. Bras. Ortop.* 33, (1998).
60. GAMBA, R. *A oosteotomia de Sugioka como tratamento para a osteonecrose da cabeça femoral.* <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/55008> (1993).
61. SUGIOKA, Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. *Clin. Orthop.* 191–201 (1978).
62. DEAN, M. T. & CABANELA, M. E. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. Long-term results. *J. Bone Joint Surg. Br.* 75, 597–601 (1993).
63. FERREIRA, L. C. V. & ANASTÁCIO, R. Estudo comparativo de efetividade e custo das próteses de atq utilizando uhmwpe e cabeça femoral de metal e uhmwpe tipo cross-link e cabeça femoral de cerâmica. (2014).
64. HERNIGOU, P. *et al.* Higher prevalence of periprosthetic fractures with ceramic on polyethylene hip bearing compared with ceramic on ceramic on the contralateral side: a forty year experience with hip osteonecrosis. *Int. Orthop.* 42, 1457–1461 (2018).
65. MERSCHIN, D., HÄNE, R., TOHIDNEZHAD, M., PUFE, T. & DRESCHER, W. Bone-preserving total hip arthroplasty in avascular necrosis of the hip—a matched-pairs analysis. *Int. Orthop.* 42, 1509–1516 (2018).
66. MILADI, M., VILLAIN, B., MEBTOUCHE, N., BÉGUÉ, T. & AURÉGAN, J.-C. Interest of short implants in hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: comparative study “uncemented short” vs “cemented conventional” femoral stems. *Int. Orthop.* 42, 1669–1674 (2018).
67. JO, W.-L., LEE, Y.-K., HA, Y.-C., KIM, T.-Y. & KOO, K.-H. Delay of total hip arthroplasty to advanced stage worsens post-operative hip motion in patients with femoral head osteonecrosis. *Int. Orthop.* 42, 1599–1603 (2018).
68. SCHWARTSMANN, C. R., BOSCHIN, L. C., GONÇALVES, R. Z., YÉPEZ, A. K. & SPINELLI, L. DE F. Novas superfícies em artroplastia total do quadril. *Rev. Bras. Ortop.* 47, 154–159 (2012).
69. SOUZA, G. DE P. E. S. C. M. DE, MARCA, L. M., SILVA, M. Z. DA, HOFELMANN, D. A. & RATTMANN, Y. D. Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015. *ABCS Health Sci.* 43, (2018).
70. OLIVEIRA-CARDOSO, É. A. DE, MASTROPIETRO, A. P., VOLTARELLI, J. C. & SANTOS, M. A. dos. Qualidade de vida de sobreviventes do transplante de medula óssea (TMO): um estudo prospectivo. *Psicol. Teor. E Pesqui.* 25, 621–628 (2009).
71. MEIRELLES, L. D. S., CHAGASTELLES, P. C. & Nardi, N. B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J. Cell Sci.* 119, 2204–2213 (2006).
72. MINGUELL, J. J., CONGET, P. & ERICES, A. Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 33, 881–887 (2000).
73. PITTENGER, M. F. *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143–147 (1999).

74. TAKAHASHI, K. *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131, 861–872 (2007).
75. LESSA, T. B. A real morfofisiologia do músculo diafragma após injeção local de células-tronco mesenquimais no modelo mdx. (Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011). doi:10.11606/D.10.2011.tde-04052012-135653.
76. CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* 9, 641–650 (1991).
77. SOUZA, C. F. D., NAPOLI, P. D., HAN, S. W., LIMA, V. C. D. & CARVALHO, A. C. D. C. Células-tronco mesenquimais: células ideais para a regeneração cardíaca? *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva* 18, 344–353 (2010).
78. Zuk, P. A. *et al.* Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 7, 211–228 (2001).
79. LIN, C.-S. *et al.* Defining adipose tissue-derived stem cells in tissue and in culture. *Histol. Histopathol.* 25, 807–815 (2010).
80. SCHÄFFLER, A. & BÜCHLER, C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells--basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells Dayt. Ohio* 25, 818–827 (2007).
81. KERN, S., EICHLER, H., STOEVE, J., KLÜTER, H. & BIEBACK, K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells Dayt. Ohio* 24, 1294–1301 (2006).
82. ZALAVRAS, C. G. & LIEBERMAN, J. R. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 22, 455–464 (2014).
83. PIJNENBURG, L., FELTEN, R. & JAVIER, R.-M. [A review of avascular necrosis, of the hip and beyond]. *Rev. Med. Interne* 41, 27–36 (2020).
84. MONT, M. A. & HUNGERFORD, D. S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J. Bone Joint Surg. Am.* 77, 459–474 (1995).
85. SCHLEDER, J. S. E. L., RAMELLO, D. C. D. S., CARON, M. D. & CLIQUET JUNIOR, A. Análise biomecânica da marcha de pacientes com osteonecrose da cabeça do fêmur. *Rev. Bras. Ortop.* 58, 500–506 (2023).
86. STEINBERG, M. E., HAYKEN, G. D. & STEINBERG, D. R. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J. Bone Joint Surg. Br.* 77, 34–41 (1995).
87. BONNEFOY, A. & ARMAND, S. Normal Gait. in *Orthopedic Management of Children With Cerebral Palsy: A Comprehensive Approach* 567 (Nova Science Publishers Inc, 2015).
88. SILVA, L. L. DOS S. & CASTELAR, M. Qualidade de vida de crianças e adolescentes com osteonecrose da cabeça femoral. (2014).
89. LANDEIRO, G. M. B., PEDROZO, C. C. R., GOMES, M. J. & OLIVEIRA, E. R. DE A. Revisão sistemática dos estudos sobre qualidade de vida indexados na base de dados SciELO. *Ciênc. Saúde Coletiva* 16, 4257–4266 (2011).
90. GOMEZ, J. A. *et al.* Articulated hip distraction: a treatment option for femoral head avascular necrosis in adolescence. *J. Pediatr. Orthop.* 29, 163–169 (2009).
91. PANEPINTO, J. A., O'MAHAR, K. M., DEBAUN, M. R., LOBERIZA, F. R. & SCOTT, J. P. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *Br. J. Haematol.* 130, 437–444 (2005).

92. MENEZES, A. S. D. O. D. P., LEN, C. A., HILÁRIO, M. O. E., TERRERI, M. T. R. A. & BRAGA, J. A. P. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Rev. Paul. Pediatr.* 31, 24–29 (2013).
93. FISAK, B., BELKIN, M. H., VON LEHE, A. C. & BANSAL, M. M. The relation between health-related quality of life, treatment adherence and disease severity in a paediatric sickle cell disease sample. *Child Care Health Dev.* 38, 204–210 (2012).
94. KLINGEMANN, H., MATZILEVICH, D. & MARCHAND, J. Mesenchymal Stem Cells - Sources and Clinical Applications. *Transfus. Med. Hemotherapy Off. Organ Dtsch. Ges. Transfusionsmedizin Immunhamatologie* 35, 272–277 (2008).
95. NARAHASHI, L., DE CARVALHO, A. C. C. & DE ARAÚJO, H. P. Regulamentação das terapias celulares no Brasil. *Vigilância Sanitária Em Debate* 0, 274/193 (2014).
96. FDA Registration - FDA Certificate - FDA Agent. <https://www.fda.gov/oc/ohrt/registration-certification>
97. BRASIL, P. da C. dos D. Base Legislação da Presidência da República - Lei nº 8.489 de 18 de novembro de 1992. <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1992/lei-8489-18-novembro-1992-363720-publicacaooriginal-1-pl.html> (1992).
98. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução nº 9, de 14 de março de 2011. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/prt0009_14_03_2011.html.
99. BRASIL. [Constituição (1988)]. *Constituição da República Federativa do Brasil: texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações adotadas pelas emendas constitucionais nos 1/1992 a 128/2022, pelo decreto legislativo 186/2008 e pelas emendas constitucionais de revisão nos 1 a 6/1994.* (Brasília : Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2023).
100. Página inicial. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/pagina-inicial>.
101. <https://portal.cfm.org.br/>. <https://portal.cfm.org.br/>.
102. AHRENS, N. *et al.* Mesenchymal stem cell content of human vertebral bone marrow. *Transplantation* 78, 925–929 (2004).
103. BAKSH, D., DAVIES, J. E. & ZANDSTRA, P. W. Adult human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells are capable of adhesion-independent survival and expansion. *Exp. Hematol.* 31, 723–732 (2003).
104. FADINI, G. P., SCHIAVON, M., REA, F., Avogaro, A. & Agostini, C. Depletion of Endothelial Progenitor Cells May Link Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176, 724–725 (2007).
105. NEVSKAYA, T. *et al.* Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 26, 421–429 (2008).
106. LEE, J. S. *et al.* Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 24, 604–609 (2006).
107. LIVAK, K. J. & SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods San Diego Calif* 25, 402–408 (2001).

108. DALTRO, G. C. *et al.* Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Res. Ther.* 6, 110 (2015).
109. NEUMAYR, L. D. *et al.* Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J. Bone Joint Surg. Am.* 88, 2573–2582 (2006).
110. AL OMRAN, A. Multiple drilling compared with standard core decompression for avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 133, 609–613 (2013).
111. HERNIGOU, P., DALTRO, G., FILIPPINI, P., MUKASA, M. M. & MANICOM, O. Percutaneous Implantation of Autologous Bone Marrow Osteoprogenitor Cells as Treatment of Bone Avascular Necrosis Related to Sickle Cell Disease. *Open Orthop. J.* 2, 62–65 (2008).
112. 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 Musculoskelet. Disord.* 19, 158 (2018).
113. HERNIGOU, P. & BEAUJEAN, F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin. Orthop.* 14–23 (2002) doi:10.1097/00003086-200212000-00003.