

Artroplastia total do quadril como tratamento primário de fratura de colo do fêmur

Total hip replacement as a primary treatment for femoral neck fractures

Eduardo Glasberg¹; Fernando José Santos de Pina Cabral²; Jorge Luis Mezzalira Penedo³; Marco Bernardo Cury Fernandes³; Artur Shioji Ferradosa³; Eduardo Rinaldi Regado³; Cláudio Feitosa de Albuquerque Junior³; Emílio Freitas³

RESUMO

O tratamento ideal para fraturas de colo do fêmur desviadas em pacientes ativos, entre 60 e 80 anos, permanece controverso. Com objetivo de abordar a incidência de complicações clínicas e cirúrgicas em pacientes tratados com artroplastia total de quadril em nosso meio, foi realizado estudo retrospectivo de todos os pacientes operados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia com diagnóstico de fratura de colo do fêmur tratados com artroplastia total de quadril de 2002 até 2006, entre 60 e 80 anos. A população obtida foi de 20 indivíduos, 70% do sexo feminino, com índice de 10 e 15% de complicações clínicas e ortopédicas, respectivamente e com apenas uma reoperação. Os resultados obtidos demonstram ser a artroplastia total de quadril um método de tratamento com baixo índice de complicações e reoperações se comparado a síntese do colo de fêmur em pacientes ativos na faixa etária de 60 a 80 anos.

Palavras-chave: artroplastia total de quadril, ATQ, fratura de colo do fêmur.

ABSTRACT

The best treatment for hip fractures in active patients over 60 years old remains obscure. The records of all patients between 60 and 80 years old treated by total hip replacement at the Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, between 2002 and 2006, were retrospectively reviewed, aiming at the complications profile. We obtained 20 patients, 70% female, observing 10 and 15% orthopedic and medical complication rates respectively. Only one revision has been noticed. Our results suggest that total hip replacement is a safe procedure compared to osteosynthesis of femoral neck fractures in active patients between 60 and 80 years old

Key-words: total hip replacement, hip fracture, femoral neck fracture.

-
- 1 Estagiário do Grupo de Cirurgia de Quadril do INTO
 - 2 Chefe do Grupo de Cirurgia do Quadril do INTO
 - 3 Médico Assistente do Grupo de Cirurgia do Quadril do INTO

INTRODUÇÃO

Apesar de não haver estatísticas sobre a incidência total de fraturas de colo do fêmur no Brasil, dados americanos não deixam dúvidas quanto a importância epidemiológica destas: incidência, em 1994, de 63,3 e 27,5 em 100.000 mulheres e homens, respectivamente. Estima-se ainda que este número deverá dobrar em 2050¹⁰.

Não obstante, o tratamento ideal para fraturas do colo de fêmur desviadas em pacientes ativos, entre 60 e 80 anos, permanece controverso apesar do grande número de publicações sobre o tema. Três métodos encontram espaço na literatura atual: osteossíntese, hemiartroplastia e artroplastia total de quadril.

A osteossíntese representa solução biológica evitando complicações associadas às artroplastias. Porém, apresenta índices de complicações que não podem ser ignorados. Em uma importante meta-análise Lu-Yao e colaboradores observaram taxas de pseudartrose e osteonecrose de 33 e 16%, respectivamente, além de taxa de reoperação de 20 a 36%⁸. Também Garden, em seu clássico estudo sobre o tema, descreveu 21,3% de osteonecrose ocorrendo, em sua maioria, até 3 anos após a síntese⁴.

A artroplastia total de quadril apresentou índices de reoperação inferiores a 10% em diversas séries, e não foi observado aumento significativo da mortalidade em curto prazo em comparação com a síntese^{6 7 11}. Adicionalmente, alguns autores relataram resultados funcionais superiores do primeiro em relação ao último método^{6 11}. Por outro lado, em comparação com a artroplastia para tratamento de coxartrose, foi observada maior incidência de luxações neste tratamento, chegando a

aproximadamente 10% como demonstrado por Aristide e colaboradores¹. Este fato por ser explicado pelo maior arco de movimento observado nestes pacientes⁵, já que a artrose e sua subsequente retração de partes moles raramente coexistem com a fratura de colo do fêmur².

A maioria dos autores concorda que a hemiartroplastia, uni ou bipolar, está indicada apenas em pacientes com pequena expectativa de vida e baixa demanda, devido à rápida deterioração funcional observada em pacientes ativos e independentes^{6 11 12}.

Mc Kinley e colaboradores descreveram resultados funcionais inferiores obtidos em artroplastias no contexto de falha de síntese, quando comparados ao mesmo tratamento de forma primária⁹. Outros autores não observaram esta diferença³.

Com resultados reprodutíveis e cada vez melhores em curto e longo prazo, a artroplastia total de quadril vem ganhando espaço no tratamento de fraturas de colo do fêmur desviadas em pacientes ativos com idade entre 60 e 80 anos. No entanto, a literatura nacional a este respeito é escassa. Pretendemos com este estudo, abordar a incidência de complicações clínicas e cirúrgicas em pacientes tratados com esta técnica, no INTO.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com análise em 20 prontuários, de todos os pacientes operados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) com diagnóstico de fratura de colo do fêmur tratados com artroplastia total de quadril (ATQ) de 2002 até 2006.

A população obtida foi de 20 indivíduos, 70% do sexo feminino, com idade média de $64,8 \pm 5,0$ anos (variando de 60 a 80).

Quinze pacientes (75%) sofreram queda da própria altura, dois sofreram acidente de trânsito e dois queda de escada. Sessenta e cinco por cento dos indivíduos apresentaram alguma comorbidade clínica sendo mais comum a hipertensão arterial e três pacientes apresentaram-se com outras fraturas associadas. O escore ASA foi igual a 1 em 10%, 2 em 85% e 3 em 5% da população de estudo.

Foram incluídos na pesquisa pacientes dentro da faixa de 60 a 80 anos, sem patologias prévias do quadril, com seguimento mínimo de 6 meses ou até o falecimento ou re- operação. Foram avaliados: sexo, idade, tipo de acidente, risco cirúrgico através da classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), tempo de fratura e seguimento, acesso cirúrgico, tipo de prótese utilizada e complicações clínicas e ortopédicas durante a internação e após a alta.

O acesso cirúrgico utilizado em todos os procedimentos foi o postero-lateral exceto em um no qual foi empregado o lateral de Hardinge modificado. A prótese utilizada foi cimentada em 3 (15%), não cimentada em 8 (40%) e híbrida em 9 (45%) pacientes.

O tempo médio entre fratura e cirurgia foi de $29 \pm 19,7$ dias e entre cirurgia e alta foi de $7,25 \pm 6,8$ dias com mediana de 4. A duração da internação hospitalar foi de $11,9 \pm 8,2$ dias com mediana de 7.

As variáveis categoriais foram apresentadas como proporções e as quantitativas, com valores de mediana, média e desvio padrão. As incidências de complicações acumuladas foram apresentadas em proporções.

O presente estudo foi aprovado no comitê de ética em pesquisa do INTO.

RESULTADOS

Três indivíduos (15%) apresentaram complicações ortopédicas, sendo duas luxações ocorridas no primeiro e segundo mês de pós operatório, tratadas com redução incruenta, e uma fratura periprotética por queda da própria altura no oitavo mês, tratada com revisão para troca do componente femoral. Foram observadas duas complicações clínicas, uma trombose venosa profunda tratada clinicamente e um infarto agudo do miocárdio seguido de óbito 1 ano após o procedimento (gráfico 1).

O seguimento médio foi de $29,1 \pm 16,6$ meses (variando de 6 a 66). Noventa por cento dos pacientes continuam em seguimento, um sofreu revisão da prótese e um faleceu.

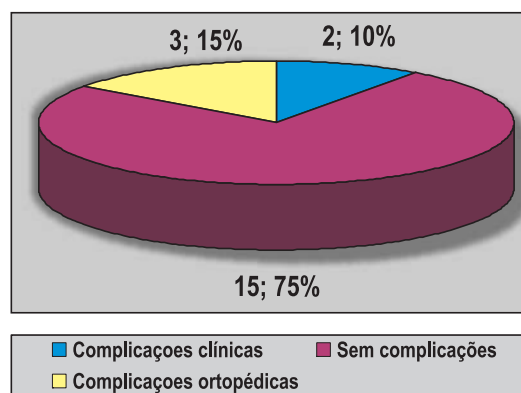


Gráfico 1: Complicações obtidas no tratamento de fraturas de colo do fêmur com artroplastia total de quadril.

DISCUSSÃO

O índice de complicações obtido, embora seja maior do que o relatado em artroplastias para tratamento de coxartrose, está nivelado com a literatura no contexto do tratamento de fraturas de colo do fêmur^{7,8}. Nenhum paciente faleceu no período perioperatório e o único óbito ocorreu 1 ano após a cirurgia.

Embora nenhum caso de soltura da prótese tenha sido observado, o curto período de seguimento de aproximadamente 2,5 anos não permite verificação de complicações de longo prazo.

Apenas uma re-operação foi necessária até o momento, devido a fratura periprotética. Este dado contrasta com o índice encontrado na literatura para a osteossíntese de fraturas de colo do fêmur, sendo o último maior⁴⁸.

O índice de luxações observado em artroplastias totais para fratura é o ponto fraco deste método de tratamento. A taxa encontrada neste estudo, de 10%, está em acordo com a literatura médica. Não foi possível comparar o índice de luxação com diferentes acessos cirúrgicos devido à via postero-lateral ter sido utilizada na grande maioria dos casos.

O tempo entre fratura e cirurgia encontrado é maior do que o relatado em séries internacionais, porém reflete adequadamente a realidade do nosso meio. Ainda assim o tempo de internação manteve-se relativamente curto, tendo 75% dos pacientes obtido alta em até 6 dias e metade, em até 4 dias após a cirurgia.

A principal vantagem relatada da artroplastia total sobre a parcial para tratamento de fraturas do quadril, consiste na melhor função a longo prazo em pacientes ativos e independentes. Somente um estudo com longo seguimento poderia evidenciar tal benefício. Entretanto, a presente série demonstra ser a ATQ procedimento seguro e efetivo se comparado a síntese para tratamento de fraturas do colo do fêmur em pacientes ativos com mais de 60 anos.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos estão em paralelo com a literatura médica demonstrando ser a artroplastia total de quadril um método de tratamento com baixo índice de complicações e reoperações se comparado à síntese do colo de fêmur em pacientes ativos na faixa etária de 60 a 80 anos. Não foi possível estabelecer as vantagens deste procedimento em relação a hemiarthroplastia devido ao curto seguimento.

BIBLIOGRAFIA

1. ARISTIDE RSA, HONDA E, POLESELLO G. Luxação da prótese total de quadril em pacientes com fratura do colo de fêmur. RBO 1997;32:787-791.
2. COLHOUN EN, JOHNSON SR, FAIRCLOUGH JA. Bone scanning for hip fracture in patients with osteoarthritis: brief report. JBJS Br 1987;69-B:848.
3. FRANZÉN H, NILSSON LT, STRÖMQVIST B, et al. Secondary total hip replacement after fractures of the femoral neck. JBJS Br 1990;72-B:784-787.
4. GARDEN RS. Malreduction and avascular necrosis in subcapital fractures of the femur. JBJS Br 1971;53:183-197.
5. GREGORY RJH, GIBSON MJ, MORAN CG. Dislocation after primary arthroplasty for subcapital fracture of the hip. JBJS Br 1991;73-B:11-12.
6. KEATING JF, GRANT A, MASSON M, et al. Randomized comparison of reduction and fixation, bipolar hemiarthroplasty, and total hip arthroplasty. JBJS Am 2006;88:249-260.
7. LEE BPH, BERRY DJ, HARMSSEN WS, et al. Total hip arthroplasty for the treatment of an acute fracture of the femoral neck. Long-term results. JBJS Am 1998;80:70-75.
8. LU-YAO GL, KELLER RB, LITTENBERG B, et al. Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports. JBJS Am 1994;76:15-25.
9. MCKINLEY JC, ROBINSON CM. Treatment of displaced intracapsular hip fractures with total hip arthroplasty: comparison of primary arthroplasty with early salvage arthroplasty after failed internal fixation. JBJS Am 2002;84:2010-2015.
10. MORRIS AH, ZUCKERMAN JD. National consensus conference on improving the continuum of care for patients with hip fracture. JBJS Am 2002;84:670-674.
11. RAVIKUMAR KJ, MARSH G. Internal fixation versus Hemiarthroplasty versus total hip arthroplasty for displaced subcapital fractures of femur – 13 year results of a prospective randomized study. INJURY 2000; 31:793-797.
12. SQUIRES B, GORDON B. Displaced intracapsular neck of femur fractures in mobile independent patients: total hip replacement or hemiarthroplasty?. INJURY 1999;30:345-348.

Análise dos desvios articulares no pós-operatório das fraturas acetabulares: comparação entre tomografia computadorizada e radiografia simples

Fabio Montagner Leomil¹; João Paulo Bezerra Leite¹; Flavio Goldszajn²; Tito Henrique de Noronha Rocha³; João Antônio Matheus Guimarães⁴; Marcos Alves Correia⁵

RESUMO

Os autores apresentam estudo analítico e retrospectivo de 29 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de fratura com componente do rebordo posterior do acetábulo pela equipe de pelve e acetábulo do INTO, no período entre junho de 2004 até junho de 2007, no Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram radiografias simples nas incidências AP de bacia e oblíquas de Judet evidenciando redução anatômica. Foram então analisadas tomografias computadorizadas, com cortes axial, sagital e coronal, no intuito de verificar a presença de desvios não diagnosticados pelas radiografias simples no pós-operatório. Como resultado obtivemos 44,8% dos casos apresentando desvios, dos quais, 69,2% foram consideradas reduções anatômicas (< 2mm) e 30,8 imperfeitas (> ou = 2 mm). Concluímos que a TC se mostrou superior à radiografia simples no diagnóstico de desvios articulares nas fraturas do rebordo posterior do acetábulo justificando a necessidade de sua solicitação para avaliação pós-operatória.

Palavras Chave: acetábulo, desvios residuais, tomografia computadorizada.

ABSTRACT

The authors present a retrospective analytic study that included 29 patients who had been submitted to surgical procedure for the treatment of posterior wall fractures of the acetabulum performed by the surgeons of the Pelvis and Acetabulum Group from INTO between June of 2004 and June of 2007. All patients included showed anatomic reduction on plain x-rays (AP and Judet views). Computerized tomography (CT), with axial, sagittal, coronal views, was performed to visualize any deformity that have not been seen on x-rays. The CT analysis showed that 44,8% had residual deformity (gaps, steps), which 69,2% had anatomic reduction (<2mm) and 30,8% had imperfect reduction (> or = 2mm). We concluded that CT is superior to x-rays on diagnosis of residual deformities (gap end step) of fractures of the posterior wall of the acetabulum, justifying its use on post operative period.

Key Words: acetabulum, step deformity, gap deformity, computerized tomography

-
- 1 Médico residente do 3º ano do INTO
 - 2 Médico Ortopedista, Chefe do Grupo de Pelve e Acetábulo do INTO
 - 3 Médico Ortopedista, Chefe do Grupo de Trauma do INTO
 - 4 Médico Ortopedista, Chefe da Área de Ortopedia do INTO
 - 5 Médico Ortopedista, Assistente do Grupo de Trauma do INTO

INTRODUÇÃO

Fraturas acetabulares acometem normalmente indivíduos adultos jovens em traumas de alta energia. Foram classificadas, primeiramente por Judet e Letournel, tendo por base a formação do acetábulo por duas colunas. Este conceito também foi utilizado na classificação AO de Müller, mais detalhada e que divide as fraturas em três tipos principais, cada um dividido em subgrupos de acordo com os padrões de fratura^(1,2).

A indicação do tratamento cirúrgico está condicionada a uma série de fatores como: padrão da fratura, disponibilidade de um cirurgião experiente, lesões associadas e a avaliação por estudo de imagem. No planejamento pré-operatório devem constar radiografias simples nas incidências AP, Alar e Obturatriz além de tomografia computadorizada (TC) nos cortes axial, sagital e coronal, com as quais a fratura será devidamente classificada e estudada⁽¹⁻⁶⁾.

O tratamento cirúrgico, quando indicado, visa uma redução anatômica (desvio articular menor que 2mm)⁽⁷⁾ do acetábulo, estando preconizada a redução aberta e fixação interna com estabilidade absoluta⁽¹⁻⁷⁾. A má redução ou a subluxação do quadril ira causar uma sobrecarga anormal na cartilagem articular com conseqüente artrose precoce e/ou perda do arco de movimento^(1,2). Entretanto, existem pacientes que mesmo obtendo uma redução anatômica nas radiografias pós-operatórias desenvolvem estas complicações. Esta má evolução pode ser explicada pela agressão à cartilagem articular e aos tecidos moles adjacentes no momento do trauma ou pela insuficiência das radiografias simples em visualizar desvios das fraturas no pós-operatório^(3-6,8).

A TC utilizada na avaliação pré-operatória não é realizada rotineiramente no pós-operatório, ficando, este último, apenas a cargo das radiografias simples. Quando comparada à radiografia, a TC na avaliação pré-operatória promove uma melhor avaliação da morfologia da fratura, da posição dos fragmentos e se existem ou não fragmentos intra-articulares, porém a classificação é dada pela análise das radiografias simples^(3,4,8,9,10).

O objetivo do trabalho é comparar as radiografias simples em AP, Alar e Obturatriz com tomografias computadorizadas, ambas realizadas no pós-operatório imediato de fraturas de acetábulo, avaliando a presença de diastase e/ou degraus articulares. Esta comparação visa verificar se existem diferenças significativas na avaliação dos desvios articulares entre estes dois exames.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo analítico e retrospectivo através da análise de tomografia computadorizada realizada no pós-operatório de 29 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de fratura da parede posterior do acetábulo. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela equipe de pelve e acetábulo do INTO, no período entre junho de 2004 até março de 2006, no Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia.

Foram incluídos no estudo pacientes com fraturas acetabulares classificadas pelo sistema AO em 62 A1.1, A1.2, A1.3 e B1.2 tratados cirurgicamente com redução aberta e fixação interna evidenciando, radiograficamente, redução anatômica (desvio menores que 1mm) no pós-operatório.

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico em mesa de cirurgia geral, posicionados em decúbito lateral com utilização da via de acesso descrita por Kocher-Langenbeck. No pós-operatório imediato foram realizadas radiografias nas incidências AP e oblíquas de Judet (Alar e Obturatriz) para comprovação da redução.

Foram critérios de exclusão, pacientes que apresentaram qualquer desvio nas radiografias simples no pós-operatório imediato, sem considerar fatores como idade, sexo, raça, tipo de trauma, lesões associadas ou tempo decorrido entre o trauma e o tratamento cirúrgico.

A redução, nas radiografias simples, foi considerada anatômica na presença de desvios menores que 1mm em estudo observacional das três incidências solicitadas no pós-operatório (figura 1, 2 e 3). Não houve uma padronização da mensuração dos desvios, ficando esta, restrita a medida do desvio linear em relação a posição anatômica.

As tomografias computadorizadas dos pacientes com redução anatômica nas radiografias simples foram analisadas quanto à presença de degraus e/ou diastases (figuras 4,5e 6) nos cortes axial, sagital e coronal visando a identificação de possíveis discrepâncias entre estes dois métodos de imagem.

Para mensuração dos desvios na TC, foi utilizada análise observacional com mensuração linear dos desvios nos cortes axial, sagital e coronal. Para classificação dos desvios foi utilizado o método descrito por Moed⁽⁷⁾ que, na TC, gradua como imperfeita reduções com desvio iguais ou maiores que 2mm.

Todos os pacientes foram operados no Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia (INTO) pelo Dr. Flávio Goldszajn, chefe do centro de pelve acetábulo.

RESULTADOS

Obtivemos um total de 13 pacientes (44,8%) apresentando algum tipo de desvio na TC não diagnosticado nas radiografias simples (tabela 1). Destes pacientes, nove (69,2%) foram consideradas reduções anatômicas (desvios inferiores a 2mm) e quatro (30,8%) imperfeitos (desvios superiores a 2mm).

Quanto ao tipo de fratura, classificadas pelo método AO, obtivemos 14 (48,3%) com fraturas 62 A1, três (10,3%) com fraturas 62 A2 e 12 (41,4%) com fratura 62 B1.2. Dos pacientes com fraturas do tipo 62 A1, cinco (38,4%) apresentaram desvios em um ou mais cortes da TC, dos quais quatro (80%) foram consideradas reduções anatômicas e apenas uma (20%) imperfeita. Nestas fraturas, o desvio tipo degrau foi observado isoladamente em apenas um (20%) paciente no corte axial. Os demais desvios são do tipo diastase, todos anatômicos, presente no corte axial de quatro (80%) pacientes. Em um paciente também foi observado diastase anatômica nos cortes sagital e coronal. Dos pacientes com fratura tipo 62 A2, um (33,3%) paciente apresentou desvio, o qual, foi considerado anatômico. Nos pacientes com fratura tipo 62 B1 dois foram encontrados desvios em 05 (41,7%) casos, três (60%) apresentando redução anatômica, dois (40%) imperfeita.. O paciente com redução imperfeita foi o único a apresentar diastase, a qual, estava presente no corte coronal e classificada como imperfeita.

Quanto ao tipo de desvio, a diastase foi observada em nove (69%) casos. O degrau foi observado em sete (54,8%) dos casos.

Todos os desvios foram diagnosticados no corte axial, não havendo casos de desvios isolados nos cortes sagital ou coronal. Em cinco (38%) casos o desvio no corte axial foi acompanhado de desvios nos cortes sagital e/ou coronal.

DISCUSSÃO

As fraturas acetabulares são umas das mais difíceis lesões que o cirurgião ortopedista pode se deparar. A condição do paciente, normalmente politraumatizado, e a complexa anatomia da pelve e acetábulo dificultam a análise da fratura e o planejamento do tratamento⁽¹¹⁾.

Dentre estas fraturas, as mais comuns são as da parede posterior, correspondendo a cerca de 18 a 33% de todas as fraturas do acetábulo⁽¹²⁾. São avaliadas inicialmente através de radiografia simples nas incidências AP, Alar e Obturatriz (oblíquas de Judet) e por tomografia computadorizada (TC). Esta última se mostra superior na avaliação de fraturas do teto acetabular, parede posterior, envolvimento sacro-ilíaco, lâmina quadrilátera e identificação de fragmentos intra-articulares⁽¹³⁾.

O tratamento cirúrgico, quando indicado, visa uma redução anatômica e fixação interna com estabilidade absoluta. As fraturas da parede posterior, normalmente são tratadas através do acesso de Kocher-Langenbeck, porém se o cirurgião se deparar com alguma incomum dificuldade de redução o acesso pode ser estendido para o ílio-femoral^(1,6,9).

Muitos autores têm relatado a relação entre uma redução anatômica e os resultados funcionais dos pacientes^(6,7,11,17). A avaliação da redução, no pós-operatório, é realizada através da análise de radiografia simples e/ou TC. Mais recentemente, estudos vêm demonstrando a eficácia da TC na detecção de desvios residuais⁽²⁾.

Métodos para mensurar os desvios articulares em fraturas do acetábulo nas radiografias simples ainda não foram padronizados. Geralmente os desvios

são medidos pela distância linear dos fragmentos em relação à posição anatômica⁽²⁾. Cole et al⁽¹⁸⁾ propuseram uma técnica para mensuração de desvios em TC para fraturas do radio distal que poderia ser utilizada nas fraturas do acetábulo, porém inferior ao método proposto por Borrelli⁽²⁾.

Matta⁽⁶⁾, em estudo com 259 pacientes, concluiu que a qualidade da redução é o fator mais importante relacionado com a incidência de artrose pós-traumática e resultados insatisfatórios no acompanhamento clínico. No mesmo estudo, observou 32% de resultados ruins nas fraturas da parede posterior a despeito da aparente redução anatômica nas radiografias simples. Letournel e Judet⁽¹⁰⁾, em sua série com mais de 300 pacientes com fraturas do acetábulo, notaram desenvolvimento de artrose em 43 pacientes com reduções consideradas anatômicas. Destes, 34 possuíam fratura da parede posterior.

Moed et al⁽⁷⁾, reconhecendo a discrepância entre a aparente congruência articular e os resultados clínicos, propuseram a realização de TC como rotina na avaliação pós-operatória dos pacientes com fratura da parede posterior do acetábulo, classificando a redução em três grupos nas radiografias simples: anatômica (0 a 1mm de desvio), imperfeita (2 a 3mm de desvio) e pobre (>3mm de desvio). Nas Tomografias computadorizadas consideraram imperfeita qualquer redução com desvio igual ou maior que 2mm. Em uma série de 94 pacientes com fraturas isoladas da parede posterior, observaram nas radiografias simples 98% de reduções anatômicas e 2% de reduções imperfeitas. Em contraste com estes resultados a TC demonstrou 10% dos pacientes com

degraus ≥ 2 mm e 74% com diastase ≥ 2 mm. Apesar da incongruência articular, demonstrada na TC, o acompanhamento clínico apresentou 88% de bons e excelentes resultados em 3,5anos.

Borrelli et al ⁽²⁾, realizaram estudo com 15 pacientes apresentando fratura da parede posterior tratados cirurgicamente. Foram comparadas radiografias e TC realizadas no pós-operatório. Observaram que apenas um paciente apresentava degrau articular contra oito na TC e seis pacientes apresentavam diastase nas radiografias contra sete na TC. Além disso relacionaram o aumento do tamanho do degrau com aumento da diastase. Os autores concluíram que a TC é superior à radiografia simples na avaliação de desvios residuais após o tratamento cirúrgico destas fraturas.

O motivo pelo qual a TC se mostra superior à radiografia simples na detecção de degraus e diastases pode ser explicado por alguns fatores como: técnicas radiográficas não padronizadas, sobreposição do material de síntese e partes ósseas, sombras causadas pelos tecidos moles e pela complexa e tridimensional estrutura do acetábulo e pelve. Todos estes fatores não afetam a qualidade da TC, a não ser a presença implantes metálicos ⁽²⁾.

A qualidade da redução de uma fratura articular não é o único fator a ser considerado para determinação de um resultado satisfatório no acompanhamento clínico ou para determinação do risco de desenvolvimento de artrose pós-traumática. Douglas et al ⁽⁴⁾, em seu estudo sobre fraturas articulares, propõem que outros fatores com o grau de lesão inicial da cartilagem articular e o grau de cominuição articular podem afetar os resultados.

CONCLUSÃO

O estudo evidencia a superioridade da TC na avaliação de desvios articulares nas fraturas do rebordo posterior do acetábulo estando, então, recomendada na avaliação pós-operatória destes pacientes. Mostra também a maior incidência de diastase no corte axial e de degraus no corte coronal com desvios normalmente inferiores a 2mm, bem como a presença da maioria dos desvios no corte axial. Ficam em aberto estudos posteriores correlacionando a presença destes desvios com os resultados no acompanhamento clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. FRIMAN BL. Scoliosis end Kyfohosis. *Canale ST. Campbell's oprative orthopaedics. St. Louis: Mosby. 10^a ed., vol. 3, , 2003, 2942-3097.*
2. LETOURNEL E, JUDET R. *Fractures of the acetabulum.* New York: Springer-Verlag;1993.
3. BORRELLI J JR, WILLIAM M et al. Postoperative radiographic assessment of acetabular fractures: a comparison of computerized tomography and plain radiographs. *J Orthop Trauma.* 2005;19:299-304.
4. BORRELLI J JR, GOLDFARB C, CATALANO L et al. Assessment af articular fragment displacement in acetabular fractures: a comparison of computerized tomography and plain radiographs. *J Orthop Trauma.* 2002; 16:449456
5. LIEBERGALL M, MOSHIEFF R, LOW J et al. acetabular fractures. Clinical outcome of surgical treatment. *Clin Orthop.*

Avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico da pseudoartrose da clavícula

Evaluation of the results of the surgical treatment of clavicular nonunion

Gláucio Sales de Lima Siqueira¹; Geraldo Motta ²; Marcus Vinícius Galvão³; Bruno Lobo Brandão³; Martim Teixeira Monteiro³; Márcio Cohen³

RESUMO

Foram avaliados os resultados clínicos de cinco pacientes portadores de pseudoartrose de clavícula tratados cirurgicamente no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, no período de junho de 2006 a março de 2007. A técnica utilizada em todos os casos foi de redução aberta, cruentização do foco de pseudoartrose e fixação com placa superior e parafusos associado a enxerto ósseo homólogo retirado da crista ilíaca. Os pacientes foram reavaliados após um seguimento mínimo de seis meses e interrogados quanto à melhora do quadro algico e funcional, e examinados para determinação do arco de movimento e força muscular. O índice de consolidação, determinado através de exame radiográfico, foi de 100% aos seis meses de seguimento. Quatro apresentaram resultados bons e um regular, segundo o critério da UCLA. Foi possível concluir que o tratamento cirúrgico atenua o quadro algico e melhora a função do membro superior em pacientes portadores de pseudoartrose pós-traumática sintomática do terço médio da clavícula.

Palavras-chave – Clavícula; Procedimentos ortopédicos, Pseudoartrose.

ABSTRACT

We evaluated the clinical results of five patients with non union of clavicle treated surgically at the National Institute of Traumatology and Orthopedics (INTO) between June 2006 and March 2007. The surgical technique used in all cases was open reduction, decortication of the non-union site and plate fixation associated with homologous bone grafting from the iliac crest. The patients were followed up for a minimum of six months. They were interrogated about improvement of pain and function, and examined for determination of shoulder range of motion and strength. The rate of union, determined roentgenographically, was 100% at six months follow-up. Four were graded as good and one regular according to the UCLA'S criteria. It was concluded that the surgical treatment relieves pain and improves the overall function of the upper extremity in patients with symptomatic posttraumatic non-union of the middle third of the clavicle.

Keywords – Clavicle; Orthopaedic procedures; non-union

-
- 1 Estagiário do Centro de Cirurgia do Ombro e do Cotovelo do INTO
 - 2 Chefe do Centro de Cirurgia do Ombro e do Cotovelo do INTO
 - 3 Médico do Centro de Cirurgia do Ombro e do Cotovelo do INTO

INTRODUÇÃO

A pseudoartrose é uma complicação relativamente incomum no tratamento da fratura da clavícula. Entretanto, por ser uma fratura freqüente, correspondendo de 2,6 a 10% dos traumatismos esqueléticos do adulto, não é raro nos depararmos com pacientes portadores dessa doença na prática diária^{1,2,3}.

O tratamento cirúrgico é o preconizado na literatura, sendo as técnicas mais utilizadas a redução cruenta, enxertia óssea e fixação com placa ou pino intramedular. Esses procedimentos apresentam uma taxa de consolidação entre 85 e 100%⁴, levando a uma melhoria dos sintomas álgicos e funcionais na grande maioria dos pacientes. As complicações mais freqüentes são: a perda da fixação, pseudoartrose persistente e problemas relacionados ao implante, sendo freqüente a necessidade de re-intervenção cirúrgica.³⁻⁹

O objetivo deste trabalho foi avaliar os resultados clínicos em cinco pacientes portadores de pseudoartrose de clavícula tratados no período de junho de 2006 a março de 2007 pelo Centro de Cirurgia do Ombro e do Cotovelo do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Todos os pacientes foram tratados através de fixação com placa e parafusos associado ao enxerto homólogo de crista ilíaca.

MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes envolvidos no estudo expressaram consentimento informado e o projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do INTO.

Foram incluídos cinco pacientes de ambos sexos, com idades entre 18 e 60 anos, portadores de pseudoartrose atrófica, hipertrófica ou normotrófica do terço médio

da clavícula, tratados cirurgicamente no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO, no período de junho de 2006 a março de 2007.

Três pacientes eram do sexo feminino e dois do masculino, com idades variando entre 29 e 53 anos (média de 39,8 anos). Dois eram portadores de pseudoartrose da clavícula direita e os outros três da esquerda. Um era portador de pseudoartrose atrófica, um normotrófica e três hipertrófica.

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de pseudoartrose de clavícula conseqüente a fratura patológica ou pseudoartrose congênita, e pacientes cuja descrição cirúrgica ou evolução clínica estivessem incompletas ou imprecisas no prontuário.

Cerca de seis meses após o procedimento cirúrgico (fixação com placa e parafuso e enxertia homóloga de crista ilíaca) os cinco pacientes foram avaliados quanto a dor, função e satisfação em geral (considerando dor, função e estética). Foram também examinados para determinação da amplitude de movimento do ombro (elevação anterior ativa medida por goniômetro) e força muscular durante a elevação anterior do braço. Foi atribuída pontuação segundo o critério da Universidade da Califórnia Los Angeles (UCLA) para cada dado obtido (TABELA 1). A pontuação obtida por cada paciente foi somada e o resultado classificado como excelente (34 a 35); bom (28 a 33); regular (21 a 27) ou ruim (20 ou menor). Através da avaliação clínica e radiográfica foi também determinado se houve ou não consolidação da fratura e se o paciente apresentava queixas quanto a proeminência do implante.

Critério de avaliação da Universidade da Califórnia Los Angeles (UCLA)

DOR		
01	Presente todo o tempo e intolarável. Medicação analgésica forte e freqüente	
02	Presente todo o tempo, mas tolerável. Medicação analgésica forte ocasionalmente	
04	Nenhuma ou pouca em repouso. Presente com atividades leves. Analgésicos comuns frequentes	
06	Presente durante atividades pesadas ou específicas. Analgésicos comuns ocasionalmente	
08	Dor leve e ocasional	
10	Nenhuma	

FUNÇÃO		
01	Membro sem função	
02	Apenas atividades leves	
04	Atividades leves de casa e a maioria das atividades diárias	
06	Maior parte das atividades de casa, fazer compras e dirigir. Pentear o cabelo e se vestir, incluindo o sutiã	
08	Apenas leve restrição. Possível de realizar atividades acima do nível do ombro	
10	Atividades normais	

ELEVAÇÃO ANTERIOR ATIVA		
05	$\geq 150^\circ$	
04	120 a 150°	
03	90° a 120°	
02	45° a 90°	
01	30° a 45°	
00	< 30°	

FORÇA ELEVAÇÃO		
05	Normal	
04	Boa (vence resistência significativa)	
03	Regular (vence alguma resistência)	
02	Pouca (vence a gravidade)	
01	Contração muscular	
00	Nenhuma	

SATISFAÇÃO		
05	Satisfeito	
00	Insatisfeito	

RESULTADOS

Todos os pacientes foram tratados cirurgicamente uma única vez, com redução aberta, cruentização do foco de pseudoartrose e fixação interna com placa e parafusos colocados na face superior da clavícula, associado a enxerto ósseo homólogo retirado da crista ilíaca. Em quatro casos foram utilizadas placas de reconstrução e em um caso foi utilizada placa DCP, todas de 3,5mm. (Tabela 1)

O índice de consolidação óssea aos seis meses de seguimento foi de 100%. Todos os pacientes possuíam arco de movimento completo do ombro. Segundo o critério da Universidade da Califórnia – Los Angeles (UCLA), os resultados do tratamento em quatro pacientes foram considerados *bom* e *regular* em um paciente. (Gráfico 1).

Todos pacientes apresentaram queixa de dor residual, leve na maioria dos casos (80%). A segunda queixa mais comum foi parestesia na cicatriz cirúrgica (40%). Houve um caso de queixa de proeminência do material de implante e um caso de dor residual no sítio doador de enxerto (crista ilíaca). Todos os pacientes estavam satisfeitos com o resultado estético da cicatriz cirúrgica.

DISCUSSÃO

Até o final dos anos 80 a fratura da clavícula era considerada uma lesão benigna, cuja cura e recuperação funcional poderia ser esperada na quase totalidade dos casos tratados de forma não cruenta^{1,7}. A literatura tem demonstrado que seqüelas após fratura da clavícula são mais comuns do que se antecipava, chegando a 7-15% de pseudoartrose e 42-46% de seqüelas algicas ou funcionais^{1, 2, 10}. Dessa forma, o tratamento clínico tem sido contestado

nos trabalhos mais recentes. Estudo multicêntrico, randomizado, publicado em 2007 pela Sociedade Canadense de Trauma Ortopédico, demonstrou incidência menor de pseudoartrose, consolidação viciosa e melhor resultado funcional no tratamento cirúrgico das fraturas desviadas do terço médio da clavícula sem contato cortical, quando comparado ao tratamento incruento².

A pseudoartrose é caracterizada pela falha da consolidação em seis a oito meses, demonstrada radiograficamente por uma linha radiotransparente, esclerose nas extremidades das bordas da fratura e calo hipertrófico ou ausente.¹⁵ Apesar de ser uma complicação relativamente incomum das fraturas da clavícula, o seu impacto na função do membro superior pode ser considerável³.

Dentre os fatores de risco para a pseudoartrose, destacam-se o grau de desvio inicial e fraturas multifragmentares e os principais sintomas incluem dor, fraqueza e sintomatologia neurológica no membro superior^{3, 10, 11}.

Há diversas técnicas cirúrgicas descritas na literatura para o tratamento dos casos sintomáticos. Não existe consenso quanto ao melhor método a ser utilizado. Há relatos de tratamento com redução aberta e fechada, uso de enxerto homólogo livre ou vascularizado, fixação com parafuso esponjoso intramedular, placa DCP, LC-DCP ou semitubular com parafusos e até fixador externo tipo Ilizarov.⁷⁻¹⁴

Boyer e cols (1997) demonstraram melhora completa da dor e limitação funcional em 100% de uma série de pacientes com pseudoartrose atrófica de clavícula tratados com redução aberta, enxertia e fixação com placa⁶. Kloen e cols (2002), obtiveram 100% de consolidação

óssea, recuperação funcional completa e recuperação integral do arco de movimento do ombro em 12 pacientes tratados cirurgicamente com redução aberta e fixação interna com placa e parafusos para pseudoartrose de clavícula¹². Carsten e cols (2002), demonstraram melhora completa da dor e dos resultados funcionais em todos os seis pacientes tratados com parafuso intramedular e enxertia.

Os resultados do presente estudo confirmaram que a técnica cirúrgica utilizada acarretou em alto índice de consolidação, melhora significativa do quadro algico e funcional dos pacientes, resultando em boa amplitude de movimentos e força muscular, com grande satisfação com o resultado estético. Dentre as seqüelas mais comuns observadas encontram-se dor residual e parestesia na cicatriz cirúrgica.

BIBLIOGRAFIA

1. NOWAK J, HOLGERSSON M, LARSSON S. Can we predict long-term sequelae after fractures of the clavicle based on initial findings? A prospective study with nine to ten years follow-up. J SES 2004; 13: 479-486.
2. CANADIAN ORTHOPAEDIC TRAUMA SOCIETY. Non-operative treatment compared with plate fixation of displaced midshaft clavicular fractures. J Bone Joint Surg (A) 2007; vol. 89-A, 1-10.
3. KABAK S, HALICI M, TUNCEL M, AVSAROGULLARI L, KARAOGLU S. Treatment of midclavicular nonunion: comparison of dynamic compression plating and low-contact dynamic compression plating techniques. JSES 2004; 13(4): 396-403.
4. MOMBERGER NG, SMITH J, COLEMAN DA. Vascularized fibular grafts for salvage reconstruction of clavicle nonunion. JSES 2000; 9(5): 389-394.
5. COLLINGE C, DEVINNEY S, HERSCOVICI D, DIPASQUALE T, SANDERS R. Anterior-inferior plate fixation of middle-third fractures and nonunions of the clavicle. J Orthop Trauma 2006; 20(10): 680-686.
6. BOYER MI, AXELROD TS. Atrophic nonunion of the clavicle: treatment by compression plate, lag-screw fixation and bone graft. J Bone Joint Surg (Br) 1997; 79(2): 301-303.
7. HOE-HANSEN CE, NORLIN R. Intramedullary cancellous screw fixation for nonunion of midshaft clavicular fractures. Acta Orthop Scand 2003; 74(3): 361-364.
8. DEMIRALP B, ATESALP AS, SEHIRLIOGLU A, YURTTAS Y, TASATAN E. Preliminary results of the use of Ilizarov fixation in clavicular non-union. Arch Orthop Trauma Surg 2006; 126(6): 401-405.
9. TOMIC S, BUMBASIREVIC M, LESIC A, BUMBASIREVIC V. Modification of the Ilizarov external fixator for aseptic hypertrophic nonunion of the clavicle: an option for treatment. J Orthop Trauma 2006; 20(2): 122-128.
10. NOWAK J, HOLGERSSON M, LARSSON S. Sequelae from clavicular fractures are common. Acta Orthopaedica 2005; 76(4): 496-502.

11. WICK M, MÜLLER EJ, KOLLIG E, MUHR G. Midshaft fractures of the clavicle with a shortening of more than 2 cm predispose to nonunion. Arch Orthop Trauma Surg 2001; 121(4): 207-211.
12. KLOEN P, SORKIN AT, RUBET IF, HELFET DL. Anteroinferior Plating of Midshaft Clavicular Nonunions. J Orthop Trauma 2002; 16(6): 425-430.
13. BALLMER FT, LAMBERT SM, HERTEL R. Decortication and plate osteosynthesis for nonunion of the clavicle. JSES 1998; 7: 581-585.
14. LEUPIN S, JUPITER JB. LC-DC plating with bone graft in posttraumatic nonunions in the middle third of the clavicle. Swiss Surg, 1998; 4: 89-94.
15. BROWNER, JUPITER, LEVINE, TRAFTON. Traumatismos do Sistema Musculoesquelético 2ª edição, cap 21 pag 619-660.

PACIENTES

Paciente	Sexo	Idade	Lado	Pseudoartrose	Tipo de implante	UCLA
1	F	40	E	hipertrófica	Placa de reconstrução	23
2	F	53	D	hipertrófica	Placa de reconstrução	30
3	M	48	E	normotrófica	Placa DCP	31
4	F	29	D	atrofíca	Placa de reconstrução	31
5	M	29	E	hipertrófica	Placa de reconstrução	33

Tabela 1 – Características dos pacientes, do tipo de pseudoartrose, do tratamento e índices de avaliação clínica

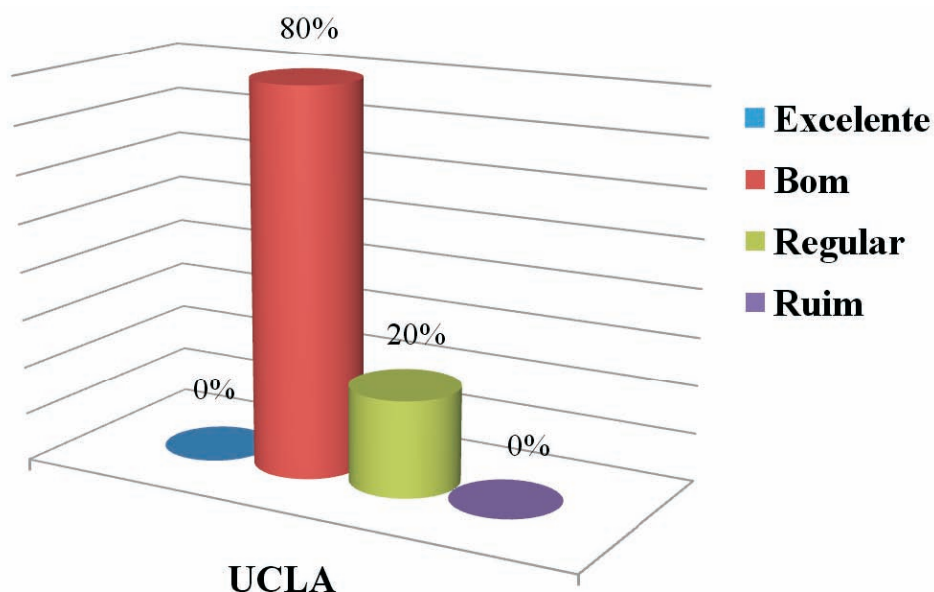


Gráfico 1 – Índices de avaliação clínica (UCLA) nos cinco pacientes

Artropatia de Charcot no ombro: estudo retrospectivo

Charcot's arthropathy in shoulder : retrospective study

João Gustavo Zuppi¹, Nilton César Lessa Pereira², Martim Teixeira Monteiro², Geraldo Motta Filho³

RESUMO

Artropatia Neuropática ou Doença de Charcot é uma doença degenerativa progressiva que afeta as articulações. Resulta de um distúrbio na inervação das juntas. O acometimento do ombro é uma eventualidade rara e quando suspeitada, merece um cuidadoso exame clínico para identificar a etiologia.

Revisamos retrospectivamente os prontuários de 13 pacientes (15 ombros) com Doença de Charcot. Siringomielia foi identificada em 11 casos.

Palavras-chave: Artropatia de Charcot; artropatia neurotrófica

ABSTRACT

Neuropathic arthropathy or Charcot's joint is a chronic, progressive degenerative disorder affecting one or more peripheral or vertebral articulations wich develops as result of a disturbance in the normal sensory (pain or proprioceptive) inervation of joints. Charcot's disease in the shoulder joint is rare and when suspected, careful clinical evaluation should be performed to identify an underlying neurologic disorder, mainly syringomyelia.

We reviewed retrospectively the records of 13 patients, 15 shoulders, with neuropathic arthropathy. The etiology of the neuropathic condition was syringomyelia in 11 cases. Radiographs revealed destruction of the shoulder joint and marked resorption of the humeral head in all patients.

Key words: Charcot's arthropathy; neuropathic arthropathy

1 Ortopedista estagiário da Área de Cirurgia de Ombro e Cotovelo do INTO

2 Ortopedista assistente da Área de Cirurgia de Ombro e Cotovelo do INTO

3 Chefe da Área de Cirurgia de Ombro e Cotovelo do INTO

INTRODUÇÃO

A Artropatia Neurotrófica ou Artropatia de Charcot é definida como artrite degenerativa, crônica e progressiva, que afeta uma ou mais articulações do esqueleto axial ou periférico e que se desenvolve em conseqüência de distúrbio proprioceptivo articular^(1,2,3). Afeta o ombro em 5% dos casos⁽²⁾.

A primeira descrição desta artropatia foi atribuída a Musgrave que, em 1703, descreveu o quadro de artrite em um paciente com paralisia flácida. Mitchell, em 1831, relatou alterações articulares inflamatórias em um paciente com paraplegia secundária a tuberculose. Contudo, o relato mais detalhado deve-se à Jean Marie Charcot⁽⁴⁾; que em 1868 estudou pacientes portadores de sífilis terciária (tabes dorsalis) que apresentaram desmielinização do corno posterior da medula e perda da proteção neurotrófica articular resultando em seu colapso.

Etiologicamente a Artropatia de Charcot resulta da perda parcial ou total da propriocepção, que pode ser desencadeada por diversos fatores: alterações congênitas pelo uso de talidomida⁽⁵⁾; alterações cerebrais (malformação de Arnold-Chiari)⁽⁶⁾; insensibilidade congênica à dor^(4,7); alterações medulares (tabes dorsalis, siringomielia, hidromielia^(6,8), paraplegia, mielomeningocele, esclerose múltipla, compressão por tumores ou seqüelas de traumatismos); alterações nervosas periféricas (distúrbios metabólicos, diabetes melitus, amiloidose⁽⁴⁾, anemia perniciosa⁽¹⁰⁾ e alcoolismo); neuropatias motoras e sensitivas hereditárias (Charcot-Marie-Tooth); doenças infecciosas

(hanseníase); uso de medicamentos, como corticóides.

É mais prevalente nos homens, na faixa etária de 40 a 60 anos, acometendo o membro dominante na maioria dos casos⁽¹³⁾. Sua fisiopatologia permanece controversa, mas duas teorias são aceitas. A teoria neurotraumática⁽⁸⁾ postula que a destruição articular resulta de traumatismos crônicos sobre uma articulação desprovida de sensibilidade dolorosa. A neurovascular, que as alterações neurológicas criam uma região de hipervascularização na região do osso subcondral caracterizada pelo aumento da atividade reabsortiva dos osteoclastos e conseqüente osteoporose.

Radiograficamente duas formas de ocorrência são descritas⁽³⁾; a forma atrófica, caracterizada por maciça reabsorção e destruição articular e a forma hipertrófica, marcada por neoformações ósseas periarticulares, osteofitose e fraturas subcondrais.

A apresentação clínica da doença é marcada por impotência funcional e dor articular, que pode variar de intensidade; sendo, na maioria dos casos, desproporcional aos achados radiográficos. Frequentemente três fases distintas de evolução são observadas⁽³⁾: a primeira, ou fase de destruição, caracteriza-se por hiperemia, edema articular, intensa atividade osteoclástica e instabilidade articular; a segunda, ou fase de reparo, por formação de fibrose reacional, esclerose óssea remanente e miosite ossificante; e a terceira, ou fase de latência, por perda da vascularização local e estabilização articular.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi realizado retrospectivamente, incluindo 13 pacientes no período de outubro de 2005 a março de 2006, através da Área de Cirurgia do Ombro e Cotovelo do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO/RJ).

A população estudada foi composta por 13 pacientes, sendo oito homens e cinco mulheres. No total foram estudados 15 ombros, pois em dois casos a ocorrência do Charcot foi bilateral. O ombro direito foi o mais afetado, na proporção de 2:1.

Ambulatorialmente verificou-se a apresentação e evolução da doença nos pacientes diagnosticados através do exame clínico e das imagens radiográficas e de ressonância magnética (RM); bem como da pesquisa dos diagnósticos diferenciais por estudos anatomo-patológicos e microbianos.

Testou-se clinicamente a amplitude articular ativa através dos graus de flexão anterior, abdução, rotação interna e externa do ombro. Somando-se a isto, adotou-se o escore de avaliação da Universidade da Califórnia - Los Angeles (Índice de Avaliação Clínica - UCLA) para quantificar a repercussão funcional do Charcot no cotidiano dos pacientes. Radiografias seriadas deram complemento ao estudo e foram usadas como parâmetro para avaliar o grau e a rapidez de evolução da artropatia.

RESULTADOS

O seguimento médio foi de 35 meses, variando de cinco a 60. A idade média foi de 56 anos, variando de 40 a 72.

A siringomielia foi confirmada, através de RM, em 11 dos casos e permaneceu como o fator etiológico mais prevalente. As figuras 09 e 10 demonstram imagens de RM evidenciando coleção de líquido no canal medular. Houve um caso de siringomielia pós-traumática (paciente 05), decorrente de acidente por arma branca, resultando em lesão da medula ao nível torácico.

Clinicamente, observou-se dor articular em todos os casos, nem sempre correspondendo à magnitude da destruição observada nas radiografias. Em todos os casos foi notado déficit da habilidade funcional e da amplitude de movimento ativo do ombro lesado. As figuras 01 e 02 mostram imagens do exame físico comparativo entre o ombro de Charcot (D) e o ombro saudável (E). A avaliação pelo escore da UCLA revelou 10 pontos em média, variando de oito a 12. Estes dados podem ser melhor verificados na “tabela 1”.

As radiografias seriadas mostraram rápida evolução da doença. As figuras 03 e 04 revelam imagens radiográficas do mesmo ombro, sendo a primeira realizada durante a investigação diagnóstica e a segunda, após 48 meses de evolução. Seus achados mais revelantes foram a reabsorção da cabeça umeral e da superfície articular da glenóide, promovendo instabilidade e falência articular do ombro. A tomografia computadorizada também auxiliou na verificação da destruição promovida pelo Charcot, como revelam as figuras 05 - 10.

FIGURAS



Figura 01



Figura 02



Figura 03



Figura 04

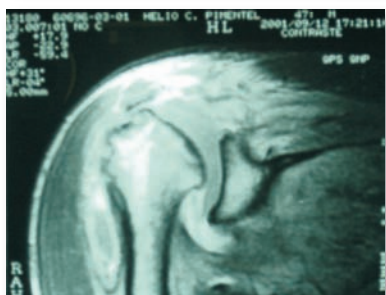


Figura 05

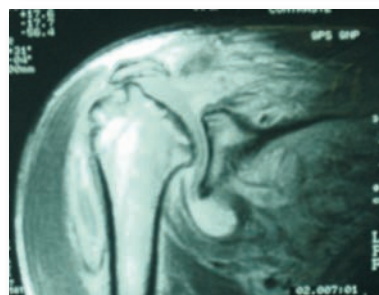


Figura 06

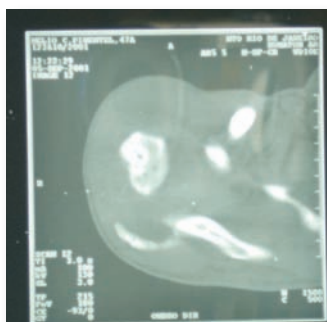


Figura 07



Figura 08

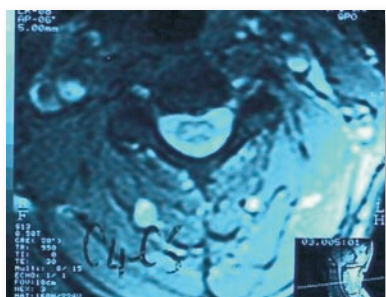


Figura 09

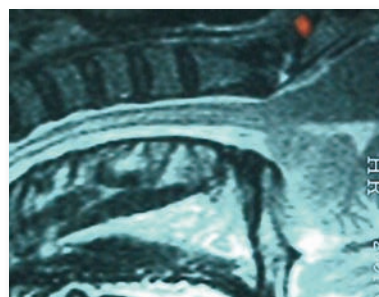


Figura 10

Tabela 1 - Artropatia de Charcot (casuística)

Paciente	Idade	Sexo	Lado	Etiologia	Seg.	FA	RE	RI	AB	UCLA
01. OB	72	F	D	siringo.c.	48 m	15	00	glúteo	00	12
			E	siringo.c.	48 m	10	00	glúteo	00	12
02. MMB	69	F	D	siringo.c.	60 m	15	00	glúteo	00	12
			E	siringo.c.	60 m	15	00	glúteo	00	12
03. HCP	51	M	D	siringo.c.	60 m	45	-10	glúteo	30	11
04. VAM	48	M	D	siringo.c.t.	60 m	90	00	T8	90	09
05. SRNS	40	M	D	siringo.t.	50 m	45	-5	L4	40	11
06. EMS	58	F	D	siringo.c.t.	40 m	15	-30	T12	30	08
07. JSA	65	M	E	siringo.c.	36 m	20	00	glúteo	10	10
08. JCC	57	M	D	idiopática	36 m	110	90	glúteo	90	10
09. NHA	56	F	D	siringo.c.	24 m	100	20	L2	70	10
10. EVC	50	M	E	siringo.c.t.	24 m	00	-10	L3	20	09
11. APN	60	M	D	siringo.c.	18 m	30	10	L2	40	11
12. BAS	52	M	E	idiopática	12 m	20	15	L3	30	10
13. MFC	58	F	D	siringo.c.t.	05 m	30	90	T12	45	09

Fonte: HTO-INTO, 2006

FA: flexão anterior / RE: rotação externa / RI: rotação interna / AB: abdução / siringo.c.: siringomielia cervical / siringo.t.: siringomielia torácica

DISCUSSÃO

Embora pouco frequente na população, a artropatia de Charcot merece atenção do ortopedista por trazer graves conseqüências ao paciente. É mais prevalente nas arti-culações de carga - como quadril, joelho e pé - do que nos membros superiores; quando isso ocorre, o ombro é o local mais afetado⁽¹⁾.

A suspeita de seu diagnóstico deve ser levantada frente a uma articulação

gradativamente impotente, por vezes dolorosa, e que não foi exposta a nenhum grande traumatismo. Alguns diagnósticos diferenciais, como artrite séptica e tumores ósseos⁽¹⁵⁾, são de grande importância e devem ser pesquisados. A pioartrite deve ser avaliada através de estudo microbiológico. Em um dos casos deste levantamento houve, inicialmente, suspeita de artrite fúngica, devido aos dados epidemiológicos e à presença de

dermatofitose disseminada pela superfície corporal. Posteriormente, o diagnóstico de artropatia de Charcot foi elucidado através da negatividade da cultura do material intralesional e da RM, que evidenciou siringomielia cervical baixa. Este estudo revelou também um diagnóstico suspeito de osteossarcoma, descartado por biópsia e posteriormente definido como neuroartropatia através de RM, que revelou siringomielia cervical e torácica.

Na série de pacientes avaliada, a siringomielia foi predominante sobre os demais fatores etiológicos, como também relataram Hatzis et al⁽¹⁵⁾ em seu estudo de sete ombros. As duas outras causas descritas como mais prevalentes, o diabetes melitus e a hanseníase, não tiveram destaque neste estudo.

A idade média dos doentes refletiu a faixa etária descrita na literatura, comprovando a maior prevalência da artropatia na quarta e quinta décadas⁽¹³⁾. O lado dominante, como mostra a literatura, também foi o mais acometido nesta população.

A manifestação dolorosa verificada neste estudo nem sempre foi compatível com a destruição articular verificada radiograficamente. Kuur (1987)⁽²⁾ descreve que os relatos frustos de dor podem decorrer da indiferença dos pacientes devido aos transtornos de personalidade, retardo mental, psicose e disfunção do receptor de endorfinas.

A destruição articular determinada pelo Charcot pôde ser bem evidenciada através de imagens de radiografias e tomografia computadorizada, que mostraram grande reabsorção da superfície articular da glenóide e da

cabeça do úmero. Tais achados também foram descritos por Lorenzo et al⁽¹⁶⁾ e ajudam a comprovar a maior prevalência da forma atrófica da doença, em despeito da forma hipertrófica.

A abordagem terapêutica do ombro de Charcot fundamenta-se em alguns princípios básicos: identificação da etiologia; proteção articular; prevenção de fraturas e esclarecimento ao doente⁽³⁾. A proteção articular do ombro durante a fase de destruição, evitando os microtraumatismos de repetição, contribui para a diminuição da atividade inflamatória, preservando parte da arquitetura óssea, como defendem Alpert et al⁽³⁾.

O uso de órteses, por sua vez, contribui para a estabilização articular, permitindo, desse modo, funcionalidade do membro. Neste caso, deve-se atentar para as complicações decorrentes da perda da sensibilidade periférica, como lesões de pele por atrito e infecções fúngicas tardiamente diagnosticadas.

O tratamento cirúrgico não tem por objetivo recobrar a função articular, apenas prevenir sua deteriorização⁽¹⁶⁾. Deve ser realizado após a fase de destruição, pois tende a fracassar devido à manutenção da perda de massa óssea. Mau e Nebinger⁽¹⁸⁾ estudaram a eficácia da sinovectomia e concluíram não ser esta uma boa indicação terapêutica.

Uma vez instalada a destruição articular, a artroplastia é contra-indicada devido à perda da integridade músculo-ligamentar, que promove afrouxamento precoce dos componentes e futuros maus resultados. A artrodese também é de difícil execução devido ao baixo estoque ósseo encontrado, apresentando assim, altos índices de falha.

CONCLUSÃO

A artropatia de Charcot é uma manifestação incomum de doença neurológica, levando a destruição articular grave e progressiva. Afeta homens e mulheres, principalmente após a quarta década de vida. Está intimamente relacionada com siringomielia cervical baixa e torácica alta.

Os princípios gerais de seu tratamento incluem investigação diagnóstica precoce, esclarecimento ao paciente e proteção articular durante a fase de destruição, a fim de evitar o colapso do ombro.

O tratamento conservador, ainda hoje, é o grande aliado do ortopedista no manejo desta entidade clínica. Diversas técnicas cirúrgicas já foram testadas e provaram estar sujeitas a alta porcentagem de falha, devido ao insuficiente estoque ósseo da articulação acometida.

BIBLIOGRAFIA

1. DUTKOWSKY JP. "Transtornos atraumáticos diversos", in Cirurgia ortopédica de Campbell. São Paulo, Manole, 2149-2206, 1996.
2. KUUR E. Two cases of Charcot's shoulder arthropathy. Acta Orthop. Scandinavica, 58:581-583, 1987.
3. ALPERT SW, KOVAL KJ, ZUDKERMAN JD Neuropathic arthropathy: Review of current knowledge. J Am Orthop Surg 4: 100-108, 1996.
4. STEVENS JC. "Neurotrophic arthritis", in Morrey – The elbow and its disorders. Philadelphia, WB Saunders, 830-838, 2000.
5. MCCREDIE J. Thalidomide and congenital Charcot's joint. Lancet 10;2(7837):1058-61, 1973.
6. DAVIS RP, KO KR, SACHDEV VP. Charcot shouder as the initial symptom in Arnold-Chiari malformation with hydromyelia: case report. Mt Sinai J Med 55(5): 406-408, 1988.
7. GUILLE JT, FORLIN E, BOWEN R. Charcot joint disease of the shoulder in a patient who had familial sensory neuropathy with anidrosis. J Bone Joint Surg [Am] 74(9): 1415-1417, 1992.
8. JONES J, WOLF S. Neuropathic shoulder arthropathy (charcot joint) associated with syringomielia. Neurology 50(3): 825-827, 1998.
9. CLEMENT B, GRIZZARD K, VASEY FB et al. Neuropathic arthropathy (charcot joints) due to cervical osteolysis: a complication of progressive systemic sclerosis. J Rheumatol 11 (4): 545-548, 1984.
10. FIDLER WK, DEWAR CL, FENTON PV. Cervical spine pseudogout with myelopathy and Charcot joints. J Rheumatol 23(8): 1445-1448, 1996.
11. PARIKH JR, HOULP JB, JACOBS S, FERNANDES RJ. Charcot's arthropathy of the sholder following intrarticular corticosteroid injections. J. Rheumatol., 20. 885-887, 1993.
12. MATSEN FA, ROCKWOOD CA, WIRTHMA, LIPPTTSB. "Glenoumeral arthritis and management", in The shoulder. Philadelphia, WB Saunders, 840-964, 1998.
13. NEER CS. "Neuropatia de Charcot", in Cirurgia do ombro. São Paulo, Revinter, 428-430, 1995.
14. GOODMAN MA, SWARTZ W. Infection in Charcot joint. J Bone Joint Surg [Am] 67(4): 642-643, 1985.
15. NICK HATZIS et al. Neuropathic Arthropathy of the shoulder. J Bone Joint Surg 80: 1314-1319 (1998).
16. LORENZO RA et al. Artropatia neuropática del hombro y del codo. Rev Cubana Ortop Traumatol vol.2004 no.2 Ciudad de la Habana July-Dec 2004
17. DEIRMENGIAN C et al. Neuropathic Arthropathy of the Elbow. J Bone Joint Surg (American) 83:839-844 (2001).
18. MAU H, NEBINGER G. Die Schultergelenkarthropathie der Syringomyelie. Zeitschr. Orthop., 124:147-164, 1986.

Células-tronco mesenquimais: fontes e perspectiva de aplicação em ortopedia

Alex Balduino¹, Maria Eugênia L. Duarte², Verônica Vianna³, Carolina Lazzarotto-Silva⁴, Ricardo Rezende⁵

RESUMO

Muito se discute sobre células-tronco mesenquimais (MSC) nos últimos anos. Estas células podem ser isoladas da medula óssea, do tecido adiposo e do sangue de cordão umbilical, apresentando-se como células aderentes com capacidade de proliferação e diferenciação nas diferentes linhagens músculo-esqueléticas, *in vitro* e *in vivo*. A existência de uma célula que pode ser isolada, expandida *in vitro* e utilizada em terapia celular serve de base para a elaboração de modelos pré-clínicos que fundamentarão o estabelecimento de novas estratégias terapêuticas no campo da ortopedia. Dados recentes apontam para o inesperado potencial de diferenciação das MSC em outros tecidos, além dos músculo-esqueléticos, mas isto deverá ser minuciosamente estudado.

Palavras chave: medula óssea, células estromais, célula-tronco, célula mesenquimal

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells have become wide popular in the last few years. They can be isolated from the bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood, as they present themselves as adherent cells with the ability to proliferate and differentiate into muscle -skeletal lineages *in vitro* and *in vivo*. The existence of cell population that can be isolated, expanded *in vitro* and used for cell therapy, has led to the formulation of preclinical models that will help on the establishment of new therapeutic strategies on the orthopedic field. Recent data point to the unexpected differentiation potential of MSC into lineages other than muscle-skeletal, but this must be thoroughly studied.

Key words: mesenchymal stem cells, bone marrow, cell therapy

-
- 1 Mestre e Doutor em Ciências Morfológicas (UFRJ), Coordenador do Laboratório de Pesquisa do CTCel (INTO)
 - 2 Médica Patologista, Mestre e Doutora em Patologia (UFF), Chefe da Divisão de Pesquisa (INTO).
 - 3 Médica Ortopedista, Mestre em Medicina (UFRJ), Coordenadora de Desenvolvimento Institucional, Doutoranda do Laboratório de Pesquisa do CTCel (INTO).
 - 4 Farmacêutica-Banco de Tecidos, Mestre em Ciências Biológicas (UFRJ), Doutoranda em Oncologia (INCa)
 - 5 Biomédico, Mestrando do Laboratório de Pesquisa do CTCel (INTO).

INTRODUÇÃO

A medula óssea pós-natal humana é conhecida por abrigar o sistema hematopoético, responsável por originar diferentes tipos celulares normalmente encontrados no sangue periférico⁽¹⁾. Este sistema tem como principal elemento a célula-tronco hematopoética, que encontra no microambiente medular a combinação adequada dos fatores que controlam sua manutenção (auto-renovação), expansão e especialização^(2,3). Além do sistema sanguíneo, a medula óssea é colonizada por células estromais, derivadas de um precursor comum denominado célula-tronco mesenquimal (MSC)⁽⁴⁾. Esta célula não apenas coabita e interage com o sistema hematopoético, mas é capaz de se diferenciar em células reticulares mielossuportivas, osteoblastos, condrócitos, adipócitos e mioblastos^(5,6).

Alexander Friedenstein e colaboradores⁽⁷⁻⁹⁾ desenvolveram os primeiros trabalhos de caracterização *in vitro* e *in vivo* das células mesenquimais derivadas da medula óssea. Ao colocar um número reduzido de células totais da medula óssea em placas de cultura, os autores observaram que os progenitores mesenquimais rapidamente aderiam ao plástico, enquanto que as células hematopoéticas permaneciam em suspensão. Após algumas trocas do meio de cultura, as células sanguíneas eram totalmente removidas enquanto que cada progenitor mesenquimal formava uma colônia de células fibroblastóides (figura 1A), sendo identificado, portanto, como uma unidade formadora de colônia (CFU-F; Colony-Forming Unit-Fibroblast).

Além da pluripotencialidade e da capacidade de auto-renovação^(10,11), os

progenitores mesenquimais apresentam ampla capacidade de proliferação *in vitro*. Na presença de fatores de crescimento específicos, tais como fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)^(12,13), um número reduzido de células mesenquimais presentes, por exemplo, em apenas 1 mL de aspirado de medula óssea, é suficiente para originar bilhões de células *in vitro*. Estas células expandidas mantêm a pluripotencialidade, garantindo a formação de osso *in vivo* após 20-30 duplicações⁽¹⁴⁾.

A possibilidade de isolamento e expansão *in vitro* de uma população de células derivadas do próprio paciente ou de indivíduos compatíveis, capazes de originar diferentes tipos celulares dos tecidos músculo-esqueléticos, abrem, definitivamente, novas linhas de pesquisa que servirão de base para o estabelecimento de estratégias terapêuticas e curas para diversas doenças no futuro. No presente artigo, discutiremos um pouco mais sobre as diferentes fontes de células mesenquimais, e o presente e o futuro da aplicação destas células no campo da ortopedia.

FONTES

Medula Óssea

Após o trabalho original de Alexander Friedenstein e seus colaboradores⁽¹⁵⁾, outros pesquisadores desenvolveram estudos para o estabelecimento e aprimoramento do protocolo de isolamento e caracterização das células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea⁽¹⁶⁾. Após um consenso entre os pesquisadores, apesar da heterogeneidade

apresentada *in vitro*, para ser definida como tronco mesenquimal, a célula deve aderir ao plástico *in vitro*, deve ser capaz de originar osteoblastos, condrócitos e adipócitos *in vitro*, e deve expressar em sua superfície CD29, CD44, CD73, CD105, CD133, CD146, CD166 e Stro1⁽¹⁶⁾. Kon e colaboradores⁽¹⁷⁾ demonstraram que a combinação de células mesenquimais autólogas previamente expandidas *in vitro* a estruturas tridimensionais de hidroxiapatita, promoveu a aceleração da regeneração óssea em modelo de defeito crítico tibial em ovelhas adultas. Dados semelhantes foram obtidos pelo nosso grupo (MARCO BERNARDO CURY, 2008, dados não publicados). Entretanto, neste caso o carreador utilizado foi osso homólogo, obtido e processado por um método semelhante ao aplicado em banco de ossos.

Embora a medula óssea seja considerada a principal fonte de células-tronco mesenquimais para aplicação em ortopedia, células com este mesmo perfil foram identificadas em diversos outros tecidos.

Tecido Adiposo

Um dos tecidos mais estudados como fonte de células-tronco mesenquimais é o tecido adiposo. Isoladas a partir do material obtido de um processo de lipoaspiração clássico, as células-tronco mesenquimais do tecido adiposo (ADSC), assim como as MSC, apresentam potencial para diferenciação em osteoblastos, condrócitos e adipócitos *in vitro*⁽¹⁸⁾. Em ensaios pré-clínicos *in vivo*, estas células, conjugadas a suportes tridimensionais, foram capazes de se diferenciar em osteoblastos, promovendo a regeneração do tecido ósseo⁽¹⁹⁾. Também em ensaios

pré-clínicos, as ADSC foram capazes de originar condrócitos maduros e de participar do processo de regeneração da cartilagem articular em coelhos⁽²⁰⁾.

Embora o tecido adiposo apresente como vantagem o número de células obtidas por mililitro e seu fácil acesso, as ADSC apresentam um viés adipogênico quando induzidas à diferenciação *in vitro*, em comparação às MSC⁽²¹⁾. Embora controverso⁽¹⁸⁾, este dado sugere que o atual protocolo de isolamento de células mesenquimais do tecido adiposo deve ser aprimorado para que sua aplicação clínica em ortopedia seja realizada com eficácia e segurança.

Sangue de Cordão Umbilical

Rico em células-tronco hematopoéticas e fonte alternativa para uso em transplante de medula óssea para o tratamento de doenças hematológicas, o sangue de cordão umbilical também é apontado como uma fonte importante de células-tronco mesenquimais⁽²²⁾. Podendo ser obtidas tanto de sangue fresco quanto congelado⁽²³⁾, as células-tronco mesenquimais isoladas do sangue de cordão umbilical, quando comparadas com aquelas obtidas da medula óssea e do tecido adiposo, apresentam o mesmo potencial de diferenciação em osteoblastos, condrócitos e adipócitos *in vitro*⁽²⁴⁾. Mesmo sendo a fonte de mais fácil acesso, quando comparado à medula óssea e ao tecido adiposo, o sangue de cordão umbilical apresenta como desvantagem um número muito reduzido de células-tronco mesenquimais⁽²⁴⁾. Entretanto, as células-tronco mesenquimais do SCU apresentam maior capacidade proliferativa e redução do envelhecimento *in vitro*, quando comparadas às outras

duas fontes^(24,25). Trabalhos mais recentes demonstram que um número maior de células mesenquimais com potencial tronco podem ser isoladas da parede do vaso do cordão umbilical do que do sangue propriamente dito⁽²⁷⁾.

Sangue Periférico

Durante o desenvolvimento embrionário, o sistema hematopoético se estabelece em diferentes nichos específicos antes de colonizar a medula óssea e adotá-la como principal microambiente por toda a vida do indivíduo⁽³⁾. Para mudar de microambiente, as células-tronco hematopoéticas utilizam a circulação periférica, saindo da região aorta-gonada-mesonefro, para o fígado fetal e, por fim, para a medula óssea. Como a colonização da medula óssea é estabelecida próximo ao nascimento, o sangue do bebê, e conseqüentemente o que circula pelo cordão umbilical, é rico em células-tronco hematopoéticas⁽²⁸⁾. Na fase adulta, estas células continuam circulando, porém como uma fração mínima representada no sangue periférico. O número de células no sangue periférico pode ser aumentado em escala geométrica quando estas são mobilizadas por G-SCF, sendo este o procedimento aplicado em alguns bancos de medula óssea como fonte de células-tronco hematopoéticas para tratamento de doenças hematológicas⁽²⁹⁾.

Ao contrário das células-tronco hematopoéticas, as células-tronco mesenquimais, aparentemente, não estão presentes na circulação sanguínea. Embora tenha sido demonstrado em camundongos⁽³⁰⁾, em humanos elas são raramente detectadas⁽³¹⁾. Em pacientes tratados com G-SCF e ciclosporina, os números de células-tronco hematopoéticas

e de progenitores endoteliais no sangue periférico está aumentado, enquanto que o número de células-tronco mesenquimais permanece, aparentemente, inalterado⁽³²⁾. Anjos-Afonso e colaboradores⁽³³⁾ demonstraram que, após um transplante clássico de medula óssea, diferentes tecidos além da medula óssea e dos tecidos músculo esqueléticos continham células com funções daquele tecido, porém de origem do doador, atribuindo às células-tronco mesenquimais o papel de “patrulhadores” do organismo. Entretanto, vale ressaltar que, embora o sangue periférico seja uma via de injeção de células-tronco mesenquimais para atingir diversos tecidos nos mais variados tratamentos, a circulação fisiológica das células-tronco mesenquimais ainda não foi esclarecida. Portanto, ao contrário da medula óssea, do tecido adiposo e do sangue de cordão umbilical, o sangue periférico não representa uma fonte interessante de células-tronco mesenquimais.

Outros Tecidos

Na medula óssea, de acordo com dados apresentados por Shi & Gronthos⁽³⁴⁾, com base na expressão do marcador Stro-1, as células-tronco mesenquimais estão localizadas ao redor das arteríolas. O mesmo foi observado em outros tecidos⁽³⁵⁾. Assim como é observado no tecido adiposo altamente vascularizado, a definição do nicho perivascular sugere uma possível distribuição das células-tronco mesenquimais por todos, ou quase todos, os tecidos presentes no organismo. Entretanto, muitos estudos serão necessários para confirmar esta hipótese.

PERSPECTIVAS

Pluripotencialidade

Embora a cascata de diferenciação das células-tronco mesenquimais não seja muito bem esclarecida, como é a das células-tronco hematopoéticas, a via dos tecidos músculo-esqueléticos é atualmente considerada ortodoxa⁽⁵⁾. Entretanto, os fenótipos considerados “estágios definitivos diferenciação” (osteoblastos, adipócitos, condrócitos e mioblastos) possuem ampla flexibilidade entre si, o que sugere uma grande plasticidade do sistema^(5,36). Ademais, recentemente, algumas vias de diferenciação consideradas não-canônicas foram descritas. Foi demonstrado que células mesenquimais derivadas da medula óssea são capazes de se diferenciar em células de músculo cardíaco⁽³⁷⁾, músculo esquelético⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, hepatócitos, células da glia e neurônios⁽⁴¹⁾. Estes dados, em conjunto com os estudos pré-clínicos realizados recentemente, ampliarão o espectro de aplicabilidade das células-tronco mesenquimais no tratamento de diversos tecidos e uso na cura de várias doenças.

Falta hoje um consenso no protocolo de isolamento das células-tronco mesenquimais da medula óssea, do tecido adiposo e do sangue de cordão umbilical. Conforme mencionado anteriormente, a população obtida destes tecidos é heterogênea, permitindo sua aplicação quase que imediata para alguns tecidos, porém limitando a de outros. A exemplo disso, o protocolo atual de isolamento das células-tronco mesenquimais da medula óssea resulta em uma população de células primitivas misturadas a progenitores comprometidos com a linhagem osteogênica. Estas células podem ser utilizadas com segurança e

eficácia no tratamento da regeneração do tecido ósseo (MARCO BERNARDO CURY, 2008, dados não publicados), porém sua aplicação nos tratamentos de cartilagem e dos músculos estriados é prejudicada. Dados recentes do nosso grupo (VERÔNICA VIANNA, 2008, dados não publicados) estabelecem uma nova técnica que, baseada na propriedade adesiva das células mesenquimais, permite a concentração e o isolamento da fração mais homogênea de células indiferenciadas. Esta proposta ampliará a aplicabilidade destas células nos tratamentos de diversas doenças relacionadas não somente ao tecido ósseo.

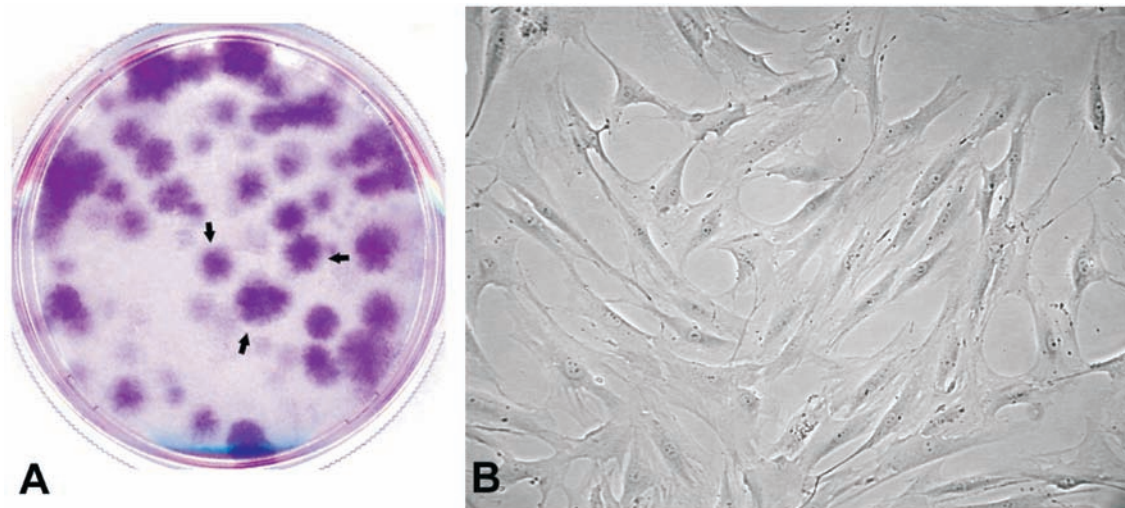
BIBLIOGRAFIA

1. IKUTA K, WEISSMAN IL. Evidence that hematopoietic stem cells express mouse c-kit but do not depend on steel factor for their generation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89: 1502-6.
2. CHARBORD P, TAVIAN M, et al. Early ontogeny of the human marrow from long bones: an immunohistochemical study of hematopoiesis and its microenvironment. *Blood* 1996, 87:4109-19.
3. GODIN I, CUMANO A. The hare and the tortoise: an embryonic haematopoietic race. *Nat Rev Immunol* 2002, 2:593-604.
4. BIANCO P, RIMINUCCI M, et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001, 19:180-92.
5. BIANCO P, GEHRON R. Marrow

- stromal stem cells. *J Clin Invest* 2000, 105: 1663-8.
6. BIANCO P, KUZNETSOV SA et al. Postnatal skeletal stem cells. *Methods Enzymol* 2006, 419: 117-48.
 7. FRIEDENSTEIN A, PIATETZKY S, et al. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966, 16: 381-90.
 8. FRIEDENSTEIN AJ, CHAILAKHJAN RK, et al. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells." *Cell Tissue Kinet* 1970, 3: 393-403.
 9. OWEN M, FRIEDENSTEIN A. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp* 1988, 136: 42-60.
 10. CAPLAN AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991, 9:641-50.
 11. BIANCO P, ROBEY PG, SIMMONS PJ, Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell.* 2008, 2:313-9.
 12. GRONTHOS S, SIMMONS PJ. The growth factor requirements of STRO-1-positive human bone marrow stromal precursors under serum-deprived conditions in vitro. *Blood* 1995, 85:929-940.
 13. KUZNETSOV SA, KREBSBACH PH, et al. Single colony derived strains of human marrow stromal fibroblasts form bone after transplantation in vivo. *J Bone Miner Res* 1997, 12:1335-1347.
 14. BRUDER JN, BENNET J.H., et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci* 1992, 102:341-351.
 15. FRIEDENSTEIN AJ, GORSKAJA JF, KULAGINA NN., Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol.* 1976, 4:267-74.
 16. PHINNEY DG, PROCKOP DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair--current views. *Stem Cells.* 2007, 25:2896-902.
 17. KON E, MURAGLIA A, et al. Autologous bone marrow stromal cells loaded onto porous hydroxyapatite ceramic accelerate bone repair in critical-size defects of sheep long bones. *J Biomed Mater Res.* 2000, 49:328-37.
 18. NOËL D, CATON D, et al. Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal-stromal cells despite similar differentiation potentials. *Exp Cell Res.* 2008, 314:1575-84.
 19. LIN Y, TANG W, et al. Bone regeneration by BMP-2 enhanced adipose stem cells loading on alginate gel. *Histochem Cell Biol* 2008, 129:203-10.
 20. ERICKSON GR, GIMBLE JM, et al. Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 290:763-769.
 21. HAYASHI O, KATSUBE Y, et al. Comparison of osteogenic ability of rat mesenchymal stem cells from bone marrow, periosteum, and adipose tissue. *Calcif Tissue Int.* 2008, 82:238-47.

22. ERICES A, CONGET P, MINGUELL JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *British Journal of Haematology* 2000, 109: 235-242.
23. LEE, MW, CHOI J, et al. Mesenchymal stem cells from cryopreserved human umbilical cord blood. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 320:273-278.
24. KERN S, EICHLER H, et al. Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue. *Stem Cells* 2006, 24:1294-1301.
25. BIEBACK K, KERN S, et al. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004, 22: 625-634.
26. SARUGASER DR, LICKORISH D, et al. Human Umbilical Cord Perivascular (HUCPV) Cells: A Source of Mesenchymal Progenitors *Stem Cells* 2005, 23;220-229
27. COVADT, SIUFI JLC, et al. Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells. *Br J Med Biol Res* 2003, 36:1179-1183.
28. CHRISTENSEN JL, WRIGHT DE, et al. Circulation and chemotaxis of fetal hematopoietic stem cells. *PLoS Biol* 2004, 2:E75.
29. MÖHELER, KANZL, Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion, *Semin Hematol* 2007, 44: 193-202.
30. KUZNETSOV SA, MANKANI MH, et al. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol* 2001, 153:1133-40.
31. KUZNETSOV SA, MANKANI MH, et al. Circulating connective tissue precursors: extreme rarity in humans and chondrogenic potential in guinea pigs. *Stem Cells* 2007, 25:1830-9.
32. KASSIS I, ZANGI L, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplant* 2006, 37:967-76.
33. ANJOS-AFONSO F, SIAPATI EK, BONNET D. In vivo contribution of murine mesenchymal stem cells into multiple cell-types under minimal damage conditions. *J Cell Sci* 2004, 117:5655-64.
34. SHI S, GRONTHOS S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003, 18:696-704.
35. ZANNETTINO AC, PATON S, et al. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. *J Cell Physiol* 2008, 214:413-21.
36. GRONTHOS S, ZANNETTINO AC, et al. Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. *J Cell Sci* 2003, 116:1827-35.
37. TOMA C, PITTENGER MF, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002, 105:93-8.
38. CORTI S, STRAZZER S, et al. A subpopulation of murine bone marrow cells fully differentiates along the myogenic pathway and participates in muscle repair in the mdx dystrophic

- mouse. *Exp Cell Res* 2002, 277:74-85.
39. DEZAWA M, ISHIKAWA H, et al. Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. *Science* 2005, 309:314-7.
40. LEE JH, KOSINSKI PA, et al. Contribution of human bone marrow stem cells to individual skeletal myotubes followed by myogenic gene activation. *Exp Cell Res* 2005, 307:174-82.
41. VERFAILLIE CM, SCHWARTZ R, et al. Unexpected potential of adult stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 996:231-4.



Células-tronco/progenitoras mesenquimais isoladas da medula óssea de humano adulto. (A) Unidades formadoras de colônias (CFU-F). As setas indicam algumas colônias fibroblastóides derivadas de apenas um progenitor. (B) Células mesenquimais em cultivo após 10 dias do isolamento.