

UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS ARARAQUARA

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

Estudo randomizado da enxertia de plasma rico em plaquetas para consolidação da pseudoartrose da tíbia em relação aos tratamentos convencionais

BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES FRANCO

Dissertação de mestrado
2019

BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES FRANCO

Estudo randomizado da enxertia de plasma rico em plaquetas para consolidação da pseudoartrose da tíbia em relação aos tratamentos convencionais

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador : Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido
Co-Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

Araraquara
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

F825e Franco, Bruno Adelmo Ferreira Mendes
Estudo randomizado da enxertia de plasma rico em plaquetas para consolidação da pseudoartrose da tíbia em relação aos tratamentos convencionais / Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco. – Araraquara : [s.n.], 2019
68 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Saulo Santesso Garrido
Coorientador: Gildásio de Cerqueira Daltro

1. Plasma rico em plaquetas. 2. Fixação de fratura.
3. Pseudoartrose. 4. Consolidação da fratura. 5. Tíbia. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Estudo randomizado da enxertia de plasma rico em plaquetas para consolidação da pseudoartrose da tíbia em relação aos tratamentos convencionais"

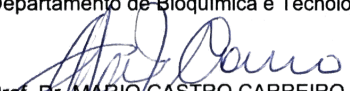
AUTOR: BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES FRANCO

ORIENTADOR: SAULO SANTESSO GARRIDO

COORIENTADOR: GILDÁSIO DE CERQUEIRA DALTRO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em BIOTECNOLOGIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. SAULO SANTESSO GARRIDO
Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. MARIO CASTRO CARREIRO
Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas / Faculdade de Medicina - UFBA - Salvador


Prof. Dr. ADEMARIO GALVÃO SPÍNOLA
Instituto de Saúde Coletiva / Faculdade de Medicina - UFBA - Salvador

Araraquara, 26 de abril de 2019

DADOS CURRICULARES

Nome: Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco

Nome em citações bibliográficas: FRANCO, B. A. F. M.;FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES;FRANCO, BRUNO ADELMO

Endereço profissional: Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Serviço de Ortopedia e Traumatologia. Rua Augusto Viana, s/n° Canela. 40110060 - Salvador, BA - Brasil.

Telefone: (71) 32838136

Endereço eletrônico: brunoadelmo@me.com

Formação acadêmica/ Titulação:

2017 -Mestrado em andamento em Biotecnologia. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil. Orientador: Saulo Santesso Garrido. Coorientador: Gildásio de Cerqueira Daltro. Palavras-chave: Ortopedia; Pseudoartrose; Plasma rico em plaquetas; Transplante autólogo de células mononucleares. Grande área: Ciências da Saúde

2017- Especialização em andamento em Osteonecrose nas Doenças Sistêmicas. (Carga Horária: 360h). Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

2017- Especialização em andamento em Saúde do Esporte. (Carga Horária: 360h). Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

2007 – 2008 - Especialização em Especialização em Terapia Manual e Postural. (Carga Horária: 450h). Centro de Ensino Superior de Maringá, CESUMAR, Brasil. Título: Disfunção sacroilíaca em pacientes portadores de lombociatalgia mecânica. Orientador: Anderson Delano Santos Araújo.

2012 – 2018- Graduação em Medicina. Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

2009 – 2011- Graduação em Bacharelado Interdisciplinar em Saúde. Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

2002 – 2007- Graduação em Fisioterapia. Universidade Católica do Salvador, UCSAL, Brasil. Título: Frenquência de disfunção sacroilíaca em pacientes portadores de lombociatalgia mecânica. Orientador: Reinaldo Oliveira Borges.

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

1. Universidade Federal da Bahia - UFBA

2018 - Atual

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Pesquisador, Carga horária: 10

Outras informações

Pesquisador membro do grupo de pesquisa Terapias Celulares em Anemia Falciformes da Universidade Federal da Bahia

2016 - 2018

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Bolsista, Carga horária: 20

Outras informações

Projeto de pesquisa - Tratamento de osteonecrose do quadril em pacientes falcêmicos com transplante autólogo de células mononucleares

2009 - 2018

Vínculo: Estudante, Enquadramento Funcional: Estudante, Carga horária: 12

2012 - 2014

Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 20

Outras informações

Projeto Perfil e trajetórias acadêmicas de egressos dos Bacharelados Interdisciplinares da UFBA

01/2015 - 01/2016

Outras atividades técnico-científicas , Faculdade de Medicina, Faculdade de Medicina.

Atividade realizada- Presidente da Liga de Ortopedia e Traumatologia.

01/2013 - 01/2014

Outras atividades técnico-científicas , Faculdade de Medicina, Faculdade de Medicina.

Atividade realizada

Diretor de Comunicação do Diretório Acadêmico de Medicina.

2009 - 2011

Extensão universitária , Instituto de Humanidades, Artes e Ciência Professor Milton Santos - IHAC, .

Atividade de extensão realizada

AIDS: Educar para desmitificar.

2. Clínica Ortopédica e Traumatológica, COT, Brasil.

Vínculo institucional

2007 - 2012

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Fisioterapeuta, Carga horária: 12
Outras informações
Coordenador do Setor de Terapia Manual e Reabilitação do Joelho

3. Hospital Universitário Professor Edgard Santos, HUPES, Brasil. Vínculo institucional

2007 - 2008

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Fisioterapeuta, Carga horária: 20
Outras informações
Colaborador do Curso de Extensão em Ortopedia e Traumatologia para cursistas em Fisioterapia

ÁREAS DE ATUAÇÃO

- Grande área: Ciências Biológicas / Área: Medicina / Subárea: Ortopedia

PROJETOS DE PESQUISA 2014 –

2016 - Atual

Estudo randomizado da enxertia autóloga células da medula óssea enriquecidas ou não com plasma rico em plaquetas, para a consolidação da pseudo artrose e lesão ligamentar em joelho em relação aos tratamentos convencionais

2015 - 2017

Avaliação do Ângulo de Wiberg em pacientes portadores de Anemia Falciforme, submetidos à reconstrução da cabeça do fêmur por meio de enxerto autólogo de células tronco obtidas da medula óssea.

2014 - 2016

Posição patelar em adultos em Salvador - Bahia. Uma caracterização populacional por estudo anatomo-rafiografico.

2012 - 2014

Perfil e trajetórias acadêmicas de egressos dos Bacharelados Interdisciplinares da UFBA

IDIOMAS:

Inglês

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Espanhol

Compreende Bem, Fala Pouco, Lê Bem, Escreve Pouco.

Francês

Compreende bem, Fala pouco, Lê bem, Escreve pouco

PRÊMIOS E TÍTULOS

2002 - 3º Lugar no 1º Fórum de Bioquímica, Universidade Católica do Salvador

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

1. DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, BRUNO ADELMO** ; FALEIRO, THIAGO BATISTA ; ROSÁRIO, DAVI ARAUJO VEIGA ; DALTRO, PAULA BRAGA ; FORTUNA, VITOR . Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. INTERNATIONAL ORTHOPAEDICS **JCR**, v. 42, p. 1, 2018.

2. DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, BRUNO ADELMO** ; FALEIRO, THIAGO BATISTA ; ROSÁRIO, DAVI ARAUJO VEIGA ; DALTRO, PAULA BRAGA ; MEYER, ROBERTO ; FORTUNA, VITOR . Use of autologous bone marrow stem cell implantation for osteonecrosis of the knee in sickle cell disease: a preliminary report. BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS **JCR**, v. 19, p. 1-10, 2018.

3. **FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES**; SADIGURSKY, DAVID ; DALTRO, GILDÁSIO DE CERQUEIRA . Caracterização por estudo anatomorradiográfico da posição patelar em pacientes portadores de síndrome femoropatelar. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 53, p. 410-414, 2017.

4. TINEL, RENAN DOURADO ; FALEIRO, THIAGO BATISTA ; VEIGA, DAVI ; SCHULZ, RENATA DA SILVA ; **FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES** ; DALTRO, GILDASIO . Prevalence and causes of non-traumatic knee injuries in cyclists: a systematic review. International Journal of Medical Science and Clinical Inventions, v. 4, p. 2632-2638, 2017.

Capítulos de livros publicados

1. **FRANCO, B. A. F. M.**; DALTRO, GILDASIO . Fundamentos da cirurgia ortopédica e tratamento cirúrgico das fraturas. In: Mário Castro Carreiro. (Org.). Manual de Técnicas Operatórias. 2ed.Salvador: Cian, 2018, v. 1, p. 332-367.

2.

COELHO, M. T. Á. D. ; SANTOS, V. P. ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; SILVA, T. P. . Perfil de egressos do Bacharelado Interdisciplinar em Saúde da UFBA em 2012. Interdisciplinaridade na educação superior: o bacharelado em saúde. 1ed.Salvador: EDUFBA, 2016, v. 1, p. 211-222.

3.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; COELHO, M. T. Á. D. ; CAMPOS, M. S. ; BORGES, N. J. ; SÁ, M. A. . A atividade de extensão 'AIDS: educar para desmitificar'. In: Maria Thereza Ávila Dantas Coelho; Carmen Fontes Teixeira. (Org.). Uma experiência inovadora no ensino superior. Bacharelado Interdisciplinar em Saúde. 1ed.Salvador: EDUFBA, 2014, v. 01, p. 207-217.

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

1.

FRANCO, B. A. F. M.; COELHO, M. T. Á. D. ; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; SÁ, M. A. ; BORGES, N. J. . A EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA AIDS EDUCAR PARA DESMITIFICAR. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL ENLAÇANDO SEXUALIDADES, 2011, Salvador. Edições do Seminário Enlaçando Sexualidades, 2011. v. 1. p. 1-1.

2.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; BORGES, N. J. ; SÁ, M. A. ; COELHO, M. T. Á. D. . Aids: Educar para desmitificar. In: VIII Congresso Brasileiro de Prevenção das DST e AIDS, 2010, Brasília. VIII Congresso Brasileiro de Prevenção das DST e AIDS, 2010.

Resumos publicados em anais de congressos

1.

COELHO, M. T. Á. D. ; SANTOS, V. P. ; **FRANCO, B. A. F. M.;** SILVA, T. P. . Perfil e trajetórias acadêmicas de egressos do BI em saúde da UFBA. In: II Mostra Científica do SUSBa: educando para a saúde e II Congresso Baiano de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde, 2014, Salvador. Anais da II Mostra Científica do SUSBa: educando para a saúde e II Congresso Baiano de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde. , 2014., 2014.

2.

FRANCO, B. A. F. M.; COELHO, M. T. Á. D. ; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; BORGES, N. J. ; SÁ, M. A. . CONHECIMENTO DE ESTUDANTES DE ENSINO MÉDIO E UNIVERSITÁRIO ACERCA DA TRANSMISSÃO DO HIV E USO DE PRESERVATIVOS. In: II Seminário Internacional Enlaçando Sexualidades, 2011, Salvador. Anais do II Seminário Internacional Enlaçando Sexualidades, 2011.

3.

FRANCO, B. A. F. M.; COELHO, M. T. Á. D. ; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; SÁ, M. A. ; BORGES, N. J. . Conhecimento acerca da AIDS e comportamento sexual de estudantes de Salvador. In: Fazendo Gênero 9: Diásporas, diversidades, deslocamentos, 2010, Florianópolis. Anais Fazendo Gênero 9, 2010. v. 1. p. 1-1.

4.

FRANCO, B. A. F. M.; COELHO, M. T. Á. D. ; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; SÁ, M. A. ; BORGES, N. J. . AIDS: Educar para Desmitificar. In: Fazendo Gênero 9: Diásporas, diversidades, deslocamentos, 2010, Florianópolis. Anais Fazendo Gênero 9. 1: 1, 2010. v. 1. p. 1-1.

Artigos aceitos para publicação

1.

FALEIRO, T. B. ; LADEIA, A. M. A. ; PINTO JUNIOR, A. M. ; SCHULZ, RENATA DA SILVA ; ROSÁRIO, DAVI ARAUJO VEIGA ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; MEIRELLES, A. V. ; DALTRO, GILDÁSIO DE CERQUEIRA ; SPINOLA, A. G. . Acidentes com motocicleta na Bahia: análise de uma década de internações hospitalares. REVISTA ELETRÔNICA ACERVO EM SAÚDE, 2018.

Apresentações de Trabalho

1.

FRANCO, BRUNO ADELMO; DALTRO, G. ; VEIGA, D. ; RIBEIRO, I. ; CARDOSO FILHO, N. ; SILVA, I. . Tratamento da Osteonecrose da cabeça femoral na infância com uso de enxerto autólogo de células mesenquimais. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

2.

FRANCO, B. A. F. M.; TEIXEIRA, T. R. ; GANEM, G. ; SANTOS, L. ; ABREU, C. ; SENA, T. ; SAMPAIO, R. ; CARDOSO, I. ; NAGIB, D. ; SILVA, I. . Fratura do colo do fêmur em idoso. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

3.

SANTOS, L. ; SCARPIM, J. ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; DALTRO, GILDASIO . University extension project in gyms at Salvador (Ba): Perception of participants in an academic league from Bahia. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

4.

FRANCO, B. A. F. M.; DALTRO, GILDASIO ; VEIGA, D. ; RIBEIRO, I. ; CARDOSO FILHO, N. ; SILVA, I. . Medicina Regenerativa: Utilização de Células Tronco derivadas de tecido adiposo. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

5.

SCARPIM, J. ; SANTOS, L. ; **FRANCO, B. A. F. M.** . The epidemiology of basketball injuries among elite players in the last 20 years: Literature review. 2018. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

6.

DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; VEIGA, D. ; RIBEIRO, I. ; CARDOSO FILHO, N. ; SILVA, I. . Fratura do rádio distal em idosos. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

7.

DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; FONSECA, R. J. S. ; GANEM, G. ; TEIXEIRA, T. R. . Enteses: Anatomia, fisiologia e patologia. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

8.

DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; ABREU, C. ; SCARPIM, J. ; SANTOS, L. ; SENA, T. . Atividade física e prevenção da osteoporose. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

9.

TEIXEIRA, T. R. ; DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; LOPES, H. . Aspectos epidemiológicos das internações por osteomielite no Brasil. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

10.

TEIXEIRA, T. R. ; DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; LOPES, H. . Fratura de fêmur em idosos: um problema de saúde pública no Brasil. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

11.

GANEM, G. ; DALTRO, GILDASIO ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; TEIXEIRA, T. R. . Análise das internações por acidentes com motocicletas na região nordeste do Brasil. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

12.

FRANCO, B. A. F. M.. Psicofarmacologia e saúde mental. 2015. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

13.

FRANCO, B. A. F. M.. Aspectos médicos do envelhecimento. 2015. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

14.

FRANCO, B. A. F. M.. Programas de avaliação em saúde. 2015. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

15.

FRANCO, B. A. F. M.. Epidemiologia e saúde pública. 2015. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

16.

FRANCO, B. A. F. M.. Saneamento básico e saúde pública. 2015. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

17.

FRANCO, B. A. F. M.. Aspectos introdutórios à saúde pública. 2015. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

18.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; SANTOS, M. G. ; FONSECA, R. J. S. ; BASTOS, F. A. ; SOARES, R. O. . Uso de enxerto autólogo de células osteoprogenitoras da medula óssea em OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL EM CRIANÇAS PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME: Revisão da literatura. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).

19.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; BASTOS, F. A. . Uso de enxerto autólogo de células tronco no reparo de cartilagem articular: Revisão da literatura. 2015.

(Apresentação de Trabalho/Outra).

20.

SILVA, T. P. ; **FRANCO, B. A. F. M.** ; BASTOS, F. A. . UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO DERIVADAS DE TECIDO ADIPOSE HUMANO EM DERMATOLOGIA. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).

21.

FRANCO, B. A. F. M.. Bases neurocientíficas do desenvolvimento humano e aprendizagem. 2014. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

22.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; COELHO, M. T. Á. D. . Perfil e trajetórias acadêmicas de egressos dos Bacharelados Interdisciplinares da UFBA.. 2013. (Apresentação de Trabalho/Seminário).

23.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; SÁ, M. A. ; BORGES, N. J. ; COELHO, M. T. Á. D. . AIDS: Educa para Desmitificar. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

24.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; SÁ, M. A. ; COELHO, M. T. Á. D. ; BORGES, N. J. . AIDS: Educar para desmitificar. 2010. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).

25.

FRANCO, B. A. F. M.; SILVA, T. P. ; CAMPOS, M. S. ; BORGES, N. J. ; SÁ, M. A. ; COELHO, M. T. Á. D. . Conhecimento acerca da AIDS e comportamento sexual de estudantes de Salvador - Bahia. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso)

SUPERVISÕES INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Trabalho de conclusão de curso de graduação

1.

Suzana Brito. Eficácia da Técnica de Dejarnett em pacientes portadores de hérnia discal lombar. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário da Bahia. Orientador: Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco.

2. Caetano de Almeida Souza. Frequência de alterações posturais em indivíduos cegos de uma instituição pública em Salvador - Bahia. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Católica do Salvador. Orientador: Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco.

3. André Silva Ferreira. Reabilitação de uma reconstrução do canto postero-lateral do joelho: estudo de caso. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Católica do Salvador. Orientador: Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco.

DEDICATÓRIA

Com carinho

À Deus,

À minha família,

E a todos que acreditaram e me incentivaram nesta etapa.

AGRADECIMENTOS

Ao estimado Professor Livre-docente Gildásio de Cerqueira Daltro, por ter me acolhido e orientado desde os primeiros anos da graduação em medicina. Quando eu sem ainda entender como funcionava o universo acadêmico, tive a felicidade conviver com seus ensinamentos diários. Obrigado pela confiança, conselhos e oportunidades incontáveis de crescimento como médico, pesquisador e ser humano.

À minha mãe, exemplo de alegria, perseverança e vontade de viver, independente das circunstâncias. Certeza maior de incentivo e amor que mesmo dizendo as vezes que não entende muito do que eu falo, continua se orgulhando!!

À família! Avó, irmãos, tios e primos, por acreditarem em mim e nunca duvidarem que seria capaz.

À minha namorada, Clarice, companheira de todas as horas. Por não medir palavras para me admirar, dividir e buscar soluções para as dificuldades, tornando meus dias melhores.

Ao meu orientador, Professor Dr Saulo Santesso, por ter me acolhido no IQ/UNESP e proporcionado a cooperação científica entre nossas universidades.

Aos amigos e parceiros nessa jornada, Dr Thiago Faleiro, Dr Davi Veiga e Dr Alexandre Meirelles. Aprendo com você todos os dias não só na minha formação como ortopedista, mas como cuidar dos doentes e se importar com as pessoas. Obrigado pelo ensinamentos diários !

À equipe do Núcleo de Pós Graduação do Aparalho Locomotor da Universidade Federal da Bahia, sobretudo Thaíse, pela dedicação e prontas soluções para os problemas.

À equipe da Sessão Técnica de Pós Graduação do IQ/UNESP, principalmente à Wennia que em momento algum deixou faltar orientações, atenção, paciência e dedicação para que todas as etapas fossem cumpridas dentro dos padrões do programa. Sem sua colaboração, esta tarefa seria impossível.

Aos pacientes que confiaram na proposta terapêutica e continuaram com suas esperanças de melhoras.

E à todos que por ventura, contribuíram com uma palavra de incentivo, um conselho, uma idéia ou que silenciosamente torceram para que esta dissertação fosse concluída.

Meu agradecimento eterno à todos vocês.

RESUMO

Pseudoartrose é o termo usado para designar a não consolidação de uma fratura, quando o processo de reparação óssea, por algum motivo deixou de atuar. A falta da união das superfícies ósseas fraturadas decorre da presença de um tecido fibroso ou fibro-cartilaginoso entre as extremidades. Portanto, não há união dos fragmentos de uma fratura, levando à formação de uma pseudocápsula com sinóvia e líquido sinovial. Apesar do desenvolvimento de numerosas técnicas de reparação óssea na cirurgia traumatológica, ainda é bastante desafiador a busca da melhor terapêutica a ser utilizada para o tratamento dos grupos de fraturas que apresentam alterações no processo de consolidação e que culminam em pseudoartrose. Estima-se que cerca de 5 a 10% das fraturas de ossos longos evoluem para a disfunção no processo de consolidação, sendo mais comum na tíbia, fíbula e úmero. Novos métodos de tratamento baseados em biotecnologia têm despertado interesse em todo o mundo. Atualmente existe uma gama heterogênea de biomaterias que podem ser utilizados como facilitadores da consolidação óssea no tratamento das fraturas complexas. Estes biomaterias apesar de não representarem o tratamento principal, auxiliam na consolidação ou estimulação dos fenômenos que envolvem o reparo ósseo. Dentre eles, nos últimos anos diversos estudos têm demonstrado o potencial terapêutico do Plasma Rico em Plaquetas na regeneração de tecidos moles, cartilagem e osso. O plasma rico em plaquetas é um concentrado de plaquetas autógenas, obtido através de processo de centrifugação e separação dos elementos do sangue pelo gradiente de densidade das células e demais componentes. O objetivo deste estudo é comparar o desfecho do método tradicional do tratamento das pseudoartroses ou retardo de consolidação da tíbia do adulto, com até 2cm de falha, realizado com o uso de fixador externo, placa e parafuso ou haste intramedular, com o tratamento acrescido da infiltração de Plasma Rico em Plaquetas. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, realizado com 123 pacientes de ambos sexos, com faixa etária entre 4 e 103 anos vítimas de fratura. As visitas de acompanhamento ocorreram antes do procedimento e em 1, 3 e 6 meses após a enxertia de PRP, pela equipe de ortopedia. Foram então incluídos neste trabalho 12 pacientes divididos em dois grupos (teste e controle). A maioria dos pacientes eram homens, na fase economicamente produtiva, de baixa escolaridade, com tempo médio de fratura de 14 meses até o tratamento e seguimento de 8 meses. A maioria dos acidentes foram por motocicleta e o material de osteossíntese mais utilizado foi placa e parafuso. Dos indivíduos tratados com PRP 16,7% evoluíram para consolidação da pseudoartrose, 50% desenvolveram pontes ósseas apenas e 33% evoluíram para falha, números pouco expressivos se comparados aos do grupo controle, 16,7%, 16,7% e 66,7% respectivamente. Na nossa amostra obtivemos resultados regulares de melhora clínica e funcional para os pacientes tratados com o PRP, quando comparados a outros estudos que utilizaram técnica semelhante.

Palavras Chaves: Plasma Rico em Plaquetas, Pseudoartrose

ABSTRACT

Pseudoarthrosis is the term used to designate non-consolidation of a fracture, when the bone repair process for some reason ceased to act. The lack of union of the fractured bone surfaces results from the presence of a fibrous or fibro-cartilaginous tissue between the extremities. Therefore, there is no union of the fragments of a fracture, leading to the formation of a pseudocapsule with synovium and synovial fluid. Despite the development of numerous bone repair techniques in trauma surgery, it is still quite challenging to seek the best therapy to be used for the treatment of fracture groups that present changes in the consolidation process and culminate in pseudoarthrosis. It is estimated that approximately 5 to 10% of the fractures of long bones evolve to the dysfunction in the consolidation process, being more common in the tibia, fibula and humerus. New biotechnology-based treatment methods have attracted interest all over the world. There is currently a heterogeneous range of biomaterials that can be used as facilitators of bone healing in the treatment of complex fractures. These biomaterials, although they do not represent the main treatment, help in the consolidation or stimulation of the phenomena that involve the bone repair. In recent years, several studies have demonstrated the therapeutic potential of Platelet Rich Plasma in the regeneration of soft tissues, cartilage and bone. Platelet-rich plasma is an autogenous platelet concentrate obtained by centrifugation and separation of blood elements by cell density gradient and other components. The objective of this study was to compare the outcome of the traditional method of treatment of pseudoarthroses or delay of consolidation of the adult tibia, with up to 2cm of failure, performed with the use of external fixator, plate and intramedullary screw or nail, with the infiltration of Platelet Rich Plasma. This is a randomized clinical trial of 123 patients of both sexes, aged between 4 and 103 years, victims of fracture. The follow-up visits occurred before the procedure and at 1, 3 and 6 months after the grafting of PRP by the orthopedic team. Twelve patients were divided into two groups (test and control). The majority of the patients were men, in the economically productive phase of low schooling, with an average fracture time of 14 months until treatment and 8 months follow up. Most of the accidents were by motorcycle and the most used osteosynthesis material was plate and screw. Of the individuals treated with PRP, 16.7% developed pseudoarthrosis consolidation, 50% developed bone bridges only, and 33% evolved to failure. These numbers were not significant when compared to the control group, 16.7%, 16.7%, and 66, 7% respectively. In our sample we obtained regular results of clinical and functional improvement for patients treated with PRP, when compared to other studies using a similar technique.

Keywords: Platelet Rich Plasma, Pseudoarthrosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Osteologia da tíbia

Figura 2 Osteologia da fíbula

Figura 3 Miologia da perna – corte transversal

Figura 4 Anatomia da perna

Figura 5 Pseudoartrose congênita

Figura 6 Tipos de Pseudoartrose

Figura 7 Materiais de osteossíntese

Figura 8 Tratamento da pseudoartrose

Figura 9 Tratamento da pseudoartrose com fixador externo

Figura 10 Técnica de Masquelet

Figura 11 Diferenciação celular

Figura 12 Sistema Sepax

Figura 13 Elementos figurados do sangue. Imagem de micrografia de varredura

Figura 14 Punção de acesso periférico

Figura 15 Intraoperatório – Enxertia de PRP em foco de pseudoartrose

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes portadores de pseudoartrose

Tabela 2 Dados comparativos entre os grupos controle e teste

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 Frequência das causas das fraturas dos pacientes estudados
- Gráfico 2 Frequência do uso dos diferentes tipos de osteossíntese utilizados para o tratamento das fraturas e pseudoartrose
- Gráfico 3 Escala analógica visual pré e pós operatório
- Gráfico 4 Anatomia da perna

LISTA DE ABREVIATURAS

BMP - Proteína morfogenética óssea

CMMO - Células Mononucleares da Medula Óssea Autóloga

PRP - Plasma Rico em Plaquetas

AO - Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen

FDA - Food and Drug Administration

CFU-F - Unidades formadoras de colônias de fibroblastos in vitro

AFA - Fibrina adesiva autóloga

PRBC - Plasma pobre em plaquetas

FFP - Plasma fresco congelado

PGDF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

EGF - Fator de crescimento endotelial

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial

HGF - Fator de crescimento de hepatócitos

TGF - Fator de crescimento de fibroblasto básico

TGF β - Fator de crescimento beta de transformação

IGF-1 - Fator de crescimento insulina-like

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 21 |
| 1.1 | ASPECTOS GERAIS DA PSEUDOARTROSE | 21 |
| 1.2 | ANATOMIA CIRÚRGICA DO SEGMENTO TIBIAL | 22 |
| 1.3 | FRATURAS DA PERNA E SUAS CLASSIFICAÇÕES | 26 |
| 1.4 | ESTRUTURAS ENVOLVIDAS NAS FRATURAS | 28 |
| 1.5 | PSEUDOARTROSE | 30 |
| 1.6 | TRATAMENTO E REPARO DE TECIDO ÓSSEO NAS FRATURAS DA PERNA E PSEUDOARTROSE | 32 |
| 1.7 | USO DE BIOMATERIAIS PARA O TRATAMENTO DAS FRATURAS COMPLEXAS DA PERNA | 36 |
| 1.7.1 | CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS | 38 |
| 1.7.2 | PLASMA RICO EM PLAQUETAS | 41 |
| 2 | OBJETIVO | 44 |
| 3 | METODOLOGIA | 44 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 50 |
| 5 | CONCLUSÕES | 56 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 58 |
| 9 | ANEXO A (TCLE) | 64 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais da pseudoartrose

Apesar de novos avanços no campo da cirurgia traumatológica, ainda é desafiador tratar um grupo de fraturas que apresentam alterações no processo de consolidação e culminam em pseudoartrose. Estima-se que cerca de 5 a 10% das fraturas de ossos longos evoluem para esta disfunção do processo de consolidação, sendo mais comum na tíbia, fíbula e úmero(REIS, FB; PIRES, R, 2005). Fraturas da tíbia podem resultar em significativa morbidade e exigem inúmeros procedimentos cirúrgicos para o tratamento, deixando usualmente o paciente com déficits funcionais.

Diversos estudos recomendam que as fraturas de ossos longos não consolidadas ou com perda de correção, devam ser tratadas rotineiramente com enxertia óssea autóloga ou homóloga como terapia adjuvante ao tratamento cirúrgico convencional em função da maior velocidade de consolidação óssea.(GRANDI, JE; ELIAS, N; SKAF, AY; GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C, 2008)

Apesar das vantagens da utilização da enxertia autóloga, esta técnica induz morbidade no sítio doador, apresenta eventualmente riscos de complicações tais como dor, lesões neurovasculares, fraturas, hematoma, hérnias, distúrbio de marcha, alterações estéticas, instabilidade da região sacroilíaca e lesão uretral(KFURI JÚNIOR et al., 2009). A enxertia homóloga, que utiliza tecido ósseo de cadáveres, apresenta menor risco neste sentido, entretanto ainda agrega a possibilidade de doenças transmissíveis infecto-contagiosas, além do risco de osteomielite inerente as duas técnicas.(GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C, 2008) Outros tratamentos cirúrgicos utilizadas em pacientes com pseudo-artrose são a compressão interfragmentária com placa e parafuso e o encavilhamento intramedular.(KIM et al., 2009; RAFKIN; CHIMENTI BT; WILKINS RM, 2003)

Além da terapia com enxertia óssea autóloga, outras opções de estímulo biológico têm sido desenvolvidas tais como a infusão de proteína morfogenética óssea (BMP), de Células Mononucleares da Medula Óssea Autóloga (CMMO) ou de Plasma Rico

em Plaquetas (PRP)(CENNI et al., 2010; DALTRO et al., 2018; GIANAKOS et al., 2015; MENESES et al., 2016). Estas técnicas têm a vantagem de utilizar o tecido ósseo sem a necessidade de retirada do seu fragmento o que diminui o risco de complicações atribuídas ao ato cirúrgico de retirada deste tecido e suas consequências.(CENNI et al., 2010; GRIFFIN et al., 2013; HERNIGOU; DALTRO; HERNIGOU, 2018; JUNGBLUTH et al., 2010)

1.2 Anatomia cirúrgica do segmento tibial

Atualmente, sabe-se que o prognóstico de uma fratura depende, tanto da condição do tecido mole perifratário quanto das próprias lesões ósseas e das condições do paciente. A situação superficial do segmento tibial explica a frequência do trauma nesse nível e a vulnerabilidade das estruturas anatômicas danificadas(REZENDE et al., 2008). O conhecimento da anatomia tibial fornece uma ferramenta essencial ao médico em seu processo diagnóstico para melhor especificar secundariamente o equilíbrio da lesão, ajudando-o a raciocinar logicamente em suas escolhas terapêuticas frente a lesões pluritissulares. (REZENDE et al., 2008; WAJNSZTEJN et al., 2011)

Tanto o segmento torácico, como o pélvico, fornecem suporte para os segmentos proximais (braço e coxa) e estes aos segmentos distais (antebraço e perna). De fato, os segmentos proximais são caracterizados pela presença de um único osso em posição central, circundado por massas musculares distribuídas globalmente em dois compartimentos(GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C, 2008; KFURI JÚNIOR et al., 2009). Em contraste, os segmentos distais consistem em dois ossos conectados um ao outro em sua diáfise por uma membrana interóssea e dois septos intermusculares individualizando três compartimentos, alguns dos quais (o anterior para o antebraço, o posterior para a perna) são novamente subdivididos. Essas várias partições inextensíveis criam vários compartimentos musculares completamente separados e isolados, explicando a preponderância da ocorrência de síndrome compartimental durante o trauma dos segmentos distais dos membros (KFURI JÚNIOR et al., 2009; RODRIGO PERES ARRUDA et al., 2009).

A perna ou segmento crural é suportado por dois ossos verticais e substancialmente assimétricos, mais longa, a tíbia, e mais delgada, a fíbula. A tíbia possui duas epífises ampliadas cujo papel é aumentar as superfícies de contato da articulação para reduzir as pressões em seu nível(STRANDRING, S, 2016). A epífise proximal geralmente é oval com o seu eixo maior transversal e ligeiramente deslocada para trás, transporta as duas superfícies superiores articulares (côndilos, glenoide, platôs), uma lateral e uma medial que toma uma forma quadrangular. Entre as suas duas epífises, a tíbia tem um segmento diafisário ou corpo com três lados, um posterior, um anterior e um lateral, como mostrado na figura 1(MA et al., 2014; NAYAGAM, 2007)(STRANDRING, S, 2016)



Figura 1. Osteologia da tíbia. Fonte: (NETTER, 2015). Adaptado

A fíbula tem um aspecto muito menor, embora tenha comprimento próximo ao da tíbia (Figura 2). A epífise proximal ou cabeça se articula com a tíbia para formar a articulação tibiofibular proximal, uma articulação do tipo sinovial. Funcionalmente mais importante, a epífise distal ou maléolo lateral desce mais baixo do que a sua contraparte medial na tíbia e aparece coberto com cartilagem na face medial para articular com a face lateral do corpo do tálus(STRANDRING, S, 2016). Tíbia e fíbula são articuladas de modo distal pela articulação de tibiofibular distal, uma sindesmose.

Mecanicamente, tanto o maléolo tibial e fibular desempenham um papel de estabilizadores formando um pinça bimaléolar. O eixo fibular também aparece na secção triangular com uma face lateral, uma face posterior e uma divisão medial em dois campos por uma crista vertical muito afiada onde fixa-se a membrana interóssea (MA et al., 2014; STANDRING, S, 2016).



Figura 2. Osteologia da fíbula Fonte: (NETTER, 2015) Adaptado

As massas musculares do segmento da perna são cobertas com um envelope periférico a fáscia crural da perna (Figura 3), em continuidade com a fáscia femoral da coxa. Dois septos intermusculares partem da fíbula para isolar três compartimentos. As fáscias crural e femoral são septos fibrosos superficiais que envolvem todos os músculos das pernas, a fáscia femoral é uma estrutura contínua acima da fáscia poplítea, e para baixo com o retináculo extensor do pé. Insere-se na frente da tíbia na sua borda anterior, terminando de volta ao longo da borda posterior, fundindo-se com o perióstio da superfície anteromedial da tíbia, o qual, por conseguinte, permanece superficial, no subcutâneo e sem inserções musculares. (STANDRING, S, 2016)

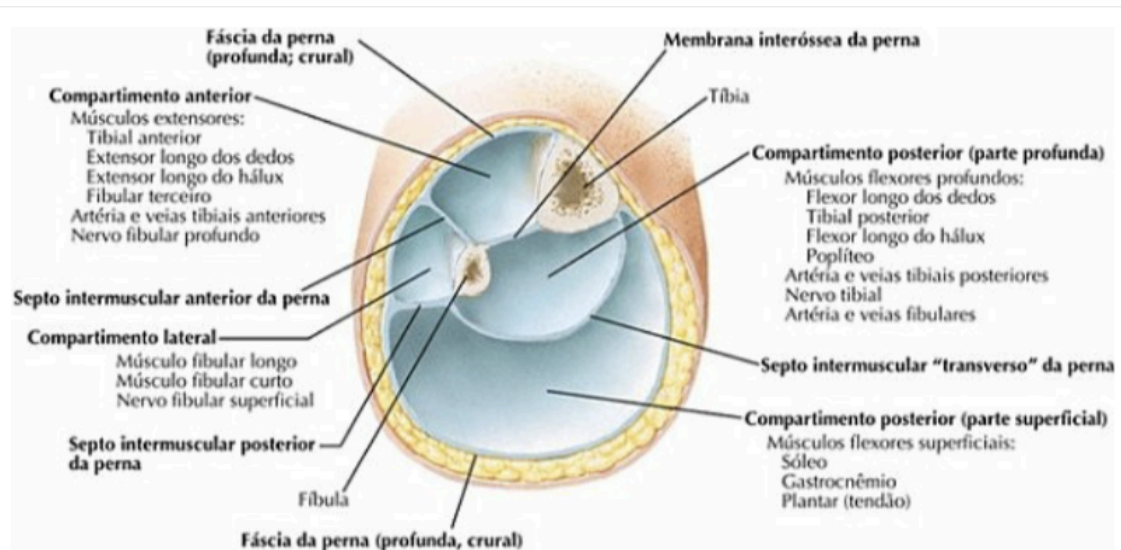


Figura 3. FásCIAS da perna – Corte transversal. Fonte: (NETTER, 2015) Adaptado

O aparato muscular da perna no compartimento anterior contém quatro músculos, três dos quais são constantes e um inconstante. Seus tendões terminais passam sob o retináculo dos extensores e eles são todos flexores ou alavancas dorsais do pé e dedos do pé e são todos inervados pelo nervo fibular profundo (MA et al., 2014). Músculo tibial anterior com origem por fibras musculares no lado lateral da tuberosidade da tíbia, dois terços proximais da tíbia lateral e área adjacente da membrana profunda e fáscia crural anterior destaca-se entre os músculos da perna. Outro grupamento muscular importante, o gastrocnêmio é composto por duas cabeças, a medial e lateral da cabeça do lado externo lateral, nascidos ao longo de uma linha posterior na tíbia, com fibras do tendão no tubérculo supracondilar lateral, e fibras aderente à porção vizinha da cápsula do gastrocnêmio medial que juntos descem até a metade inferior e posterior da tuberosidade da calcâneo numa estrutura conhecida como tendão calcâneo (KFURI JÚNIOR et al., 2009; MA et al., 2014; STANDRING, S, 2016).

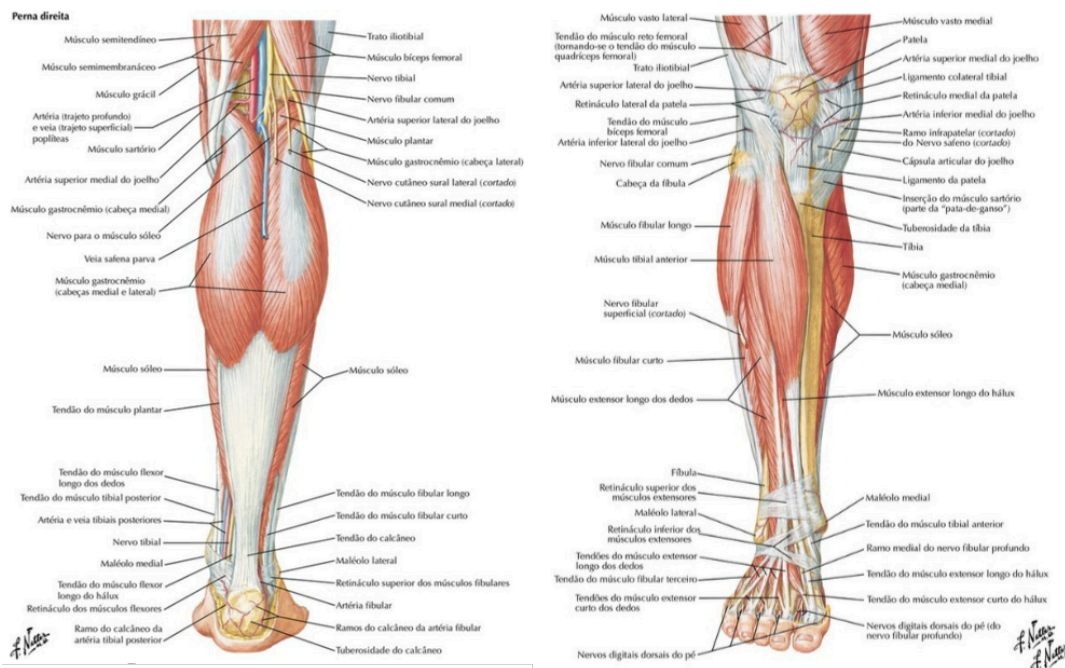


Figura 4. Anatomia da perna e pé. Fonte: (NETTER, 2015). Adaptado

Os elementos vasculares e nervosos da perna, estão localizados na região profunda da fossa poplíteia, a artéria poplíteia que é oblíqua e termina em frente da arco tendinoso do músculo sóleo divide-se em dois ramos. As artérias tibiais e do nervo ciático divide convencionalmente na parte superior da fossa poplíteia muscular. Os elementos vasculares do compartimento anterior, apesar de seu nome, a artéria tibial anterior tem um bom curso inicial no compartimento posterior da perna (MA et al., 2014). Desde o nascimento, ela tem, de fato, uma porção de 2 centímetros obliquamente para baixo e para fora acompanhado por duas veias anastomosadas. É então rodeada nesta porção da profundidade músculo poplíteo e a cabeça fibular e a cabeça lateral do gastrocnêmio. A artéria tibial anterior permanece profundamente entre a parte de trás membrana interóssea, medialmente e para a frente o músculo tibial anterior, lateralmente e para a frente os músculos longos do extensor do hálux e dedos do pé (ENGELHORN et al., 2013; STANDRING, S, 2016).

1.3 - Fraturas da perna e suas classificações

O tratamento de complicações sérias, como a osteomielite ou pseudoartrose, de fraturas expostas de perna foi há muito tempo a realização de amputações. Com

o desenvolvimento de novos materiais de osteossíntese e técnicas cirúrgicas e o advento dos antibióticos, novas perspectivas lançaram as bases da cirurgia e reparadora, oferecendo uma abordagem terapêutica alternativa funcionalmente satisfatória (KFURI JÚNIOR et al., 2009). Este entusiasmo cirúrgico foi acompanhado por uma preocupação legítima de hierarquizar a variedade de traumas encontrados para dar uma representação simplificada e ordenada, permitindo assim a classificação e a memorização. Por último, mas não menos importante, a maioria das classificações foi projetada tanto para estabelecer o fator prognóstico das lesões dos tecidos moles na evolução das fraturas expostas quanto para identificar orientações terapêuticas (GIGLIO et al., 2015; LABRONICI et al., 2011; NAYAGAM, 2007).

Os conceitos de classificação das lesões teciduais evoluíram ao longo do tempo e o prognóstico das fraturas foi claramente identificado como intimamente relacionado ao grau de envolvimento dos tecidos moles. No ano de 1957, J. Cauchoix, J. Duparc e P. Boulez foram os primeiros a formatar uma classificação das fraturas expostas de perna, incorporando parâmetros como o tamanho da perda de pele e o grau de contusão do tecido. Embora originalmente destinado ao membro inferior, esta classificação foi adotada para outras fraturas tornando-se verdadeira herança da traumatologia, que ainda está ancorado na cultura cirúrgica mundial. Posteriormente, em 1976, Gustilo (Quadro 1) propôs adicionar as lesões vasculares e extensão da contaminação da ferida para melhor classificar as fraturas expostas. Esta última foi revisitada em 1984 pelo próprio autor é uma classificação largamente utilizada pela traumatologia em todo o mundo (GUSTILO; ANDERSON, 1976).

| Quadro 1. Classificação de Gustilo | | | | |
|---|---------------|---------------------|---|--------------------|
| Tipo | Ferida | Contaminação | Lesão de partes moles | Lesão óssea |
| I | <1cm | Limpa | Mínima | Simplex |
| II | >1cm | Moderada | Moderada | Moderada |
| IIIA | >10cm | Contaminada | Grave + cobertura cutânea possível | Multifragmentar |
| IIIB | >10cm | Contaminada | Grave + perda da continuidade cutânea - Reconstrução de partes moles | Multifragmentar |
| IIIC | >10cm | Contaminada | Lesão vascular (requer reparo). Grave lesões de partes moles | Multifragmentar |

Existe ainda a classificação de Tscherne e Oestern proposta em 1984, uma classificação que compreende quatro graus de gravidade de 0 a III, disponível em duas versões, uma para fraturas expostas e outra para as fechadas, o que lhes permite introduzir o conceito de complicações em potencial, como necrose e abertura secundária, que são prejudiciais à evolução da fratura(TSCHERNE H; GOTZEN L, 1984).

Provavelmente a classificação mais utilizada atualmente é o sistema de classificação do grupo AO (*Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen*) que oferece uma alternativa ainda mais bem-sucedida. Destina-se ao caso em que se classificam os ossos longos ao do mesmo grupo. Três itens são levados em consideração: Lesão da cobertura cutânea, as lesões músculo músculo-tendíneas e as lesões neurovasculares. Para cada item que são possíveis cinco pontuações com 125 combinações diferentes conferindo, portanto, um alto poder de detalhamento das lesões(JUPITER, BJ; RING, DC, 2015).

1.4 Estruturas envolvidas nas fraturas

Uma fratura exposta da perna, certamente é a expressão de um trauma de alta energia, responsável, muitas vezes, por lesões múltiplas que podem afetar a função do membro. Seja qual for a classificação dessa fratura exposta, ela se configura como uma emergência cirúrgica, exigindo uma equipe treinada(HEBERT, SK et al., 2017; JUPITER, BJ; RING, DC, 2015; PREIN; AUDIGÉ, 2014). Fraturas expostas chamam imediatamente a atenção para uma condição com prognóstico potencialmente sério. Os principais objetivos do tratamento são a osteossíntese estável e um revestimento cutâneo sobre a fratura. A fundamentação terapêutica está em uma boa avaliação dos danos tissulares e neurovasculares, por isso se faz necessário avaliar e identificar as estruturas lesionadas. (JUPITER, BJ; RING, DC, 2015; PREIN; AUDIGÉ, 2014)

Lesões cutâneas

A simples inspeção geralmente faz o diagnóstico, sabendo que tudo pode ser visto. Fundamentalmente é a perda da continuidade da pele que transforma uma

fratura fechada em uma fratura exposta, e envolve dois riscos críticos imediatos: contaminação do local da fratura, e a exposição de elementos nobres subjacentes a feridas grandes. A partir da análise desses riscos potenciais surgem duas exigências fundamentais: fechamento da pele associada com antibioticoterapia(HEBERT, SK et al., 2017).

Lesões musculares

Elas estão entre as mais importantes a serem consideradas. A destruição das massas musculares é também responsável pela exposição do local da fratura e isquemia óssea comprometendo a consolidação óssea. As lesões são muito variáveis e tudo pode ser visto, desde uma lesão muscular localizada até dilacerações que requerem amputações de emergência. Um ponto muito importante a ser enfatizado se deve à importância de diferenciar as lesões exclusivamente musculares com fâscias abertas ou fechadas responsáveis pelas síndromes compartimentais, condições que aumentam o risco de lesões graves nas partes moles(HEBERT, SK et al., 2017).

Lesões vasculoneurais

Elas podem acontecer por contusão, compressão ou ruptura vascular. Como parte da emergência, a avaliação envolverá uma revisão rápida, mas o mais completa quanto possível, para o contexto da urgência. Deve-se avaliar a dor a cor tecidual e a identificação dos pulsos no pé e tibial posterior, em caso de dúvida deve-se utilizar o doppler ou angiografia. Este cuidado irá garantir a possibilidade de uma redução rápida seguida de imobilização, e de proteção de vasos e nervos avaliados clinicamente (ENGELHORN et al., 2013; HEBERT, SK et al., 2017)

Lesão óssea

A avaliação clínica é particularmente feita por meio de radiografia, que deve garantir a visualização, e os deslocamento nos planos frontal e sagital, todos os elementos envolvidos na escolha da osteossíntese, serão especificados após esta

análise. Neste ponto deve ser feita a excisão completa dos tecidos moles desvitalizados sabendo que às vezes é difícil de emergência para diferenciar entre os tecidos moles vivos e aqueles cujas vitalidade e a estabilização são duvidosas(HEBERT, SK et al., 2017). Em termos práticos, a ferida deve ser lavada incansavelmente, a cobertura cutânea pode ser realizada por sutura direta da pele ou enxertos, deve-se seguir a estabilização da fratura com o material de osteossíntese devido e iniciar a profilaxia com antimicrobianos(HEBERT, SK et al., 2017; JUPITER, BJ; RING, DC, 2015; TSCHERNE H; GOTZEN L, 1984).

1.5 Pseudoartrose

Pseudoartrose é o termo usado para designar a não consolidação de uma fratura, quando o processo de reparação óssea, por algum motivo deixou de atuar. A falta da união das superfícies ósseas fraturadas decorre da presença de um tecido fibroso ou fibro-cartilaginoso entre as extremidades. Portanto, não há união dos fragmentos de uma fratura, levando à formação de uma pseudocápsula com sinóvia e líquido sinovial (MAHENDRA; MACLEAN, 2007; REIS, FB; PIRES, R, 2005; SANCHEZ et al., 2009; WAJDI et al., 2018; WECHMANN et al., 2018)

O diagnóstico da pseudoartrose baseia-se em evidências clínicas ou radiográficas de insucesso permanente no processo de consolidação óssea, sendo totalmente improvável que a consolidação da fratura ocorra sem que alguma intervenção seja feita. Os sinais clínicos referem-se à presença de dor e mobilidade no foco da fratura, enquanto os radiológicos referem-se a presença de esclerose nas extremidades ósseas, com surgimento de cartilagem recobrimdo os extremos ósseos envoltos por uma pseudo-cápsula fibrosa, análoga a cápsula articular(REIS, FB; PIRES, R, 2005; WAJDI et al., 2018; WECHMANN et al., 2018). Em 1986, a *Food and Drug Administration* (FDA) definiu pseudoartrose “quando um mínimo de 9 meses se passarem da lesão ou da fratura sem exibir sinais progressivos de consolidação por 3 meses consecutivos”. Mas este critério não pode ser aplicado a todas as fraturas. Dependendo de sua localização e arquitetura, uma fratura pode ser considerada como uma pseudoartrose muito antes, como por exemplo uma fratura do colo femoral que pode ser considerada pseudoartrose após 3 meses sem consolidação.

Podemos identificar três causas que determinam o surgimento de uma pseudoartrose. A primeira é chamada pseudoartrose congênita (Figura 5). A segunda é a mobilidade dos fragmentos ósseos fraturários, impedindo o processo natural reparatório. O terceiro é o déficit vascular, ou seja, a deficiência no aporte sanguíneo e, portanto, de estímulo biológico para o processo de consolidação, sendo este fato muito relacionado à energia do trauma e seu conseqüente dano ao suprimento vascular do osso(HEBERT, SK et al., 2017; REIS, FB; PIRES, R, 2005; TARALLO et al., 2012; WAJDI et al., 2018).

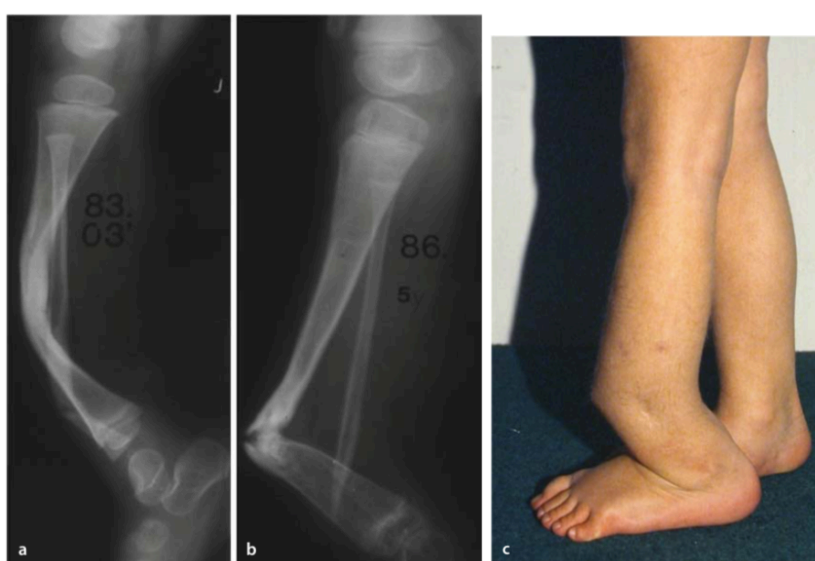


Figura5 – Pseudoartrose congênita. Fonte: Miklos Color Atlas of Clinical Orthopedics

A definição de retardo de consolidação e a pseudoartrose tem sido baseada no tempo decorrente da lesão. Contudo, recentemente o tempo foi considerado menos importante porque a consolidação da fratura é um processo dinâmico e progressivo(HEBERT, SK et al., 2017). A intervenção se justifica dentro de 3-5 meses após a lesão se mensalmente estudos radiográficos não mostram o avanço na consolidação. Por definição, a retardo de consolidação é um termo usado para uma fratura que não se uniu em um período de tempo que seria considerado adequado para a consolidação óssea, sugerindo que a união é lenta, mas acabará por ocorrer sem intervenção adicional. Fraturas diafisárias da tíbia que não apresentam calo ósseo suficiente para atingir a estabilidade clínica por 4 meses são consideradas tardias(HEBERT, SK et al., 2017; REIS, FB; PIRES, R, 2005).

A pseudoartrose pode ser dividida em dois principais tipos: hipertróficas ou hipervasculares (Figura 6) e atróficas ou avasculares (Figura 6). No primeiro tipo as extremidades dos fragmentos estão hipervasculares e tem como principal causa o movimento no foco de fratura, no segundo tipo, as extremidades dos fragmentos estão avascularizadas gerando falta de condições biológicas locais para a consolidação óssea. Nas pseudoartroses hipertróficas, o tratamento visa a melhora da estabilização da fratura, seja com gesso, órteses, osteossínteses ou fixadores externos. É no segundo tipo de pseudoartrose, tipo atrófico, que se tem aplicabilidade dos biomateriais como tratamento por auxiliarem os componentes celulares no processo de consolidação óssea. (HEBERT, SK et al., 2017; RAFKIN; CHIMENTI BT; WILKINS RM, 2003; RODRIGUEZ-COLLAZO; URSO, 2015).

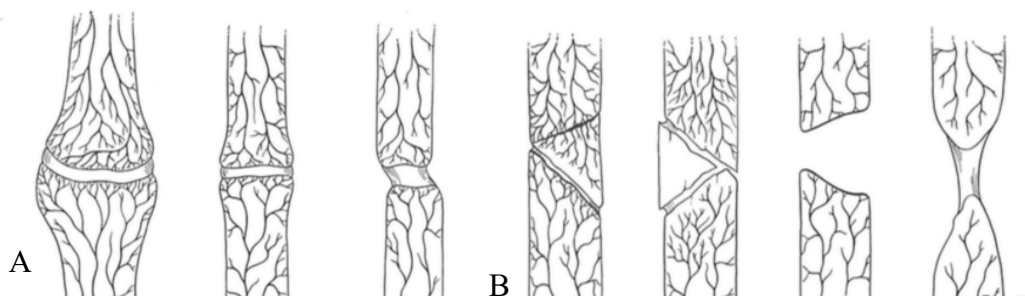


Figura 6 – Tipos de pseudoartrose

A. Pseudoartrose hipervascular; B. Pseudoartrose avascular

Fonte: Sizinio, 2013

1.6 Tratamento e reparo de tecido ósseo na fratura da perna e pseudoartrose

Apesar do desenvolvimento de numerosas técnicas de reparação óssea na cirurgia traumatológica, ainda é bastante desafiador a busca da melhor terapêutica a ser utilizada para o tratamento dos grupos de fraturas que apresentam alterações no processo de consolidação e que culminam em pseudoartrose. Estima-se que cerca de 5 a 10% das fraturas de ossos longos evoluem para a disfunção no processo de consolidação, sendo mais comum na tíbia, fíbula e úmero (REIS, FB; PIRES, R, 2005)

A escolha clássica está entre a fixação interna por haste, parafusos ou placa parafusada e fixação externa (Figura7). Atualmente, ainda há enxerto ósseo, a injeção de células-tronco centrifugadas, plasma rico em plaquetas ou proteínas morfogenéticas ao longo do estágio inicial de consolidação ou em casos de pseudoartrose(DALTRO et al., 2018; MENESES et al., 2016). Em casos de perda de substância óssea, a situação complica-se, na melhor das hipóteses utiliza-se fixador uniplanar, não associado ao uso de um cimento espaçador, deixando para o futuro, espaço de o enxerto ósseo. O procedimento rápido de fixação externa, é consenso na situação atual. Deve ser estável, o que é um desafio no caso de perda óssea associada, respeitando as camadas tissulares próximas ao local da fratura, levando em conta, se possível, o do alinhamento planejamento do osso. (GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C, 2008; HERNIGOU; DALTRO; HERNIGOU, 2018; KIM et al., 2009; REIS, FB; PIRES, R, 2005).



Figura 7 – Materias de osteossíntese

A. Placas de osteossíntese, B. Parafusos,

Fonte: (HEBERT, SK et al., 2017)

Atualmente existem diversas técnicas para auxiliar a reparação óssea. Podemos escolher, a depender da gravidade e extensão da lesão a técnica de enxerto de crista ilíaca ou enxerto deslizante (Figura 8A). Uma técnica simples, freqüentemente realizada para o tratamento da perda óssea em traumatologia, ou para a realização de artrodese na cirurgia. Este enxerto pode consistir em uma amostra de tecido esponjoso puro, se nenhuma habilidade mecânica for necessária. A técnica da fíbula vascularizada (Figura 8B) revolucionou o tratamento da perda óssea longa em traumatologia. Foi originalmente proposto por Taylor em 1975, para reconstruir um grande defeito tibial contralateral. Em comparação com outras transferências ósseas, tem a vantagem de oferecer um grande capital ósseo, e a sua remoção até 25 cm de comprimento(LABRONICI et al., 2011; REIS, FB; PIRES, R, 2005; WAJNSZTEJN et al., 2011).

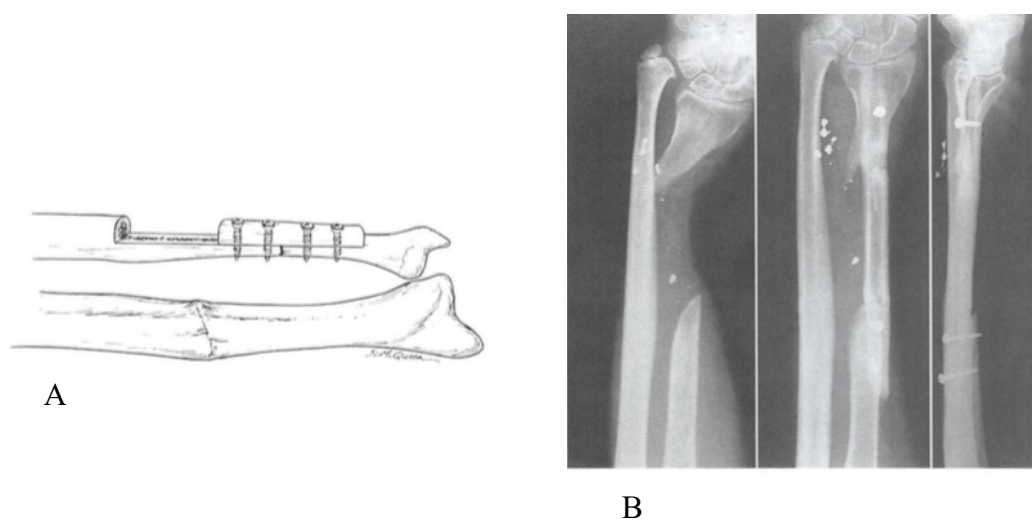


Figura 8 – Tratamento da pseudoartrose

A. Enxerto de fíbula deslizante, B. Enxerto de fíbula vascularizada

Fonte: Campbell, 2010

A reconstrução de perdas diafisárias extensas, especialmente na perna, ainda é uma grande dificuldade para todo ortopedias quando há possibilidade de salvamento do membro, independentemente da etiologia da perda óssea. Como já foi dito, os métodos tradicionalmente utilizados são a transferência óssea de acordo com

o método de Ilizaroff (Figura 9) e transferência óssea vascularizada. O enxerto esponjoso autólogo fragmentado não é recomendado quando a perda do fragmento ósseo excede 4 a 5cm, nesses casos a consolidação é incompleta, devido a uma reabsorção do autoenxerto mesmo em leito muscular bem vascularizado. A partir de 1986, uma nova técnica foi apresentada, por Dr. Masquelet, permitindo o desenvolvimento do conceito de membrana induzida, fornecendo uma nova possibilidade para reconstruções em grande escala com auto-enxerto ósseo não vascularizado (MAHENDRA; MACLEAN, 2007; MASQUELET; ROMANA; WOLF, 2011; REIS, FB; PIRES, R, 2005).

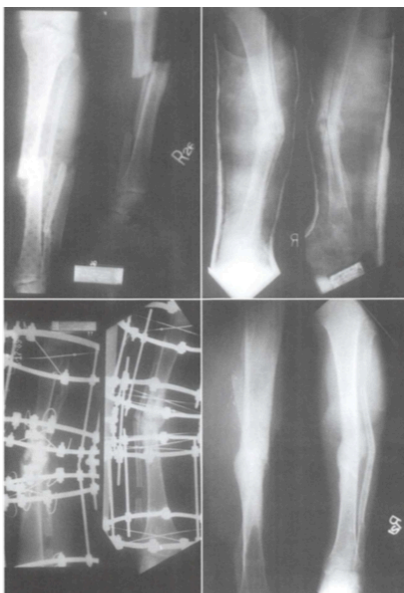


Figura 9 – Tratamento da pseudoartrose com fixador externo. Fonte: Campbell, 2010

Conceitualmente os princípios técnicos para esse tipo de reconstrução requer dois procedimentos cirúrgicos realizados em períodos diferentes. A primeira intervenção consiste no desbridamento radical envolvendo tanto o osso quanto os tecidos moles adjacentes, reparo do envelope de partes moles que envolvem a área fratura e até uso de retalhos quando necessário, e a inserção concomitante de polimetilmetacrilato ocupando todo o espaço de perda óssea(CUI et al., 2018; WALKER; SHARAREH; MITCHELL, 2018; WONG et al., 2014). O segundo procedimento é realizado 6 a 8 semanas mais tarde, quando a cura definitiva dos tecidos dos tecidos moles é alcançada. O espaçador é removido, mas a membrana

induzida pelo cimento é deixada naquele sítio. Neste ponto a cavidade que se forma é preenchida por um autoenxerto esponjoso retirado das cristas ilíacas. Às vezes, quando a quantidade de autoenxerto não é suficiente, adiciona-se ao transplante esponjoso um substituto ósseo ou um aloenxerto esponjoso da cabeça femoral. Este enxerto ósseo deve-se constituir-se de apenas de osso esponjoso, excluindo o osso cortical, e preparado em pequenos fragmentos não excedendo 1 mm, é importante chamar atenção que nesta fase cirúrgica, não se deve transformar o enxerto em uma pasta óssea, este estado de enxerto, dificulta a revascularização e o enxerto não consolida satisfatoriamente. Quando o enxerto ósseo é colocado no espaço interno da membrana, todo o tecido mole incluindo a membrana são suturados com o enxerto, no sentido de formar um sistema compressivo (Figura 10). A técnica de membrana induzida provou ser eficaz para a reconstrução de perda óssea segmentar(CUI et al., 2018; RONGA et al., 2018; WALKER; SHARAREH; MITCHELL, 2018; WANG; YEUNG, 2017).

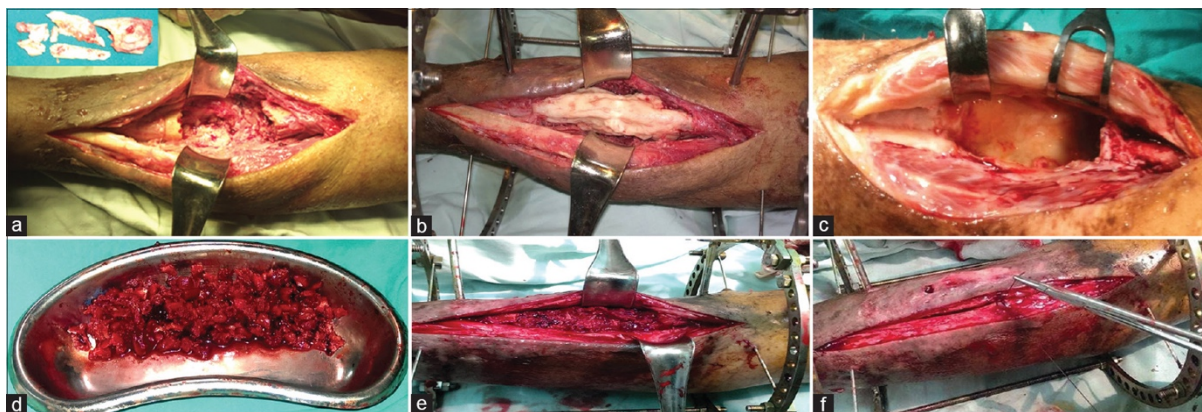


Figura 10 – Técnica de Masquelet (EL-ALFY; ALI, 2015)

1.7 Uso de Biomateriais para o tratamento das fraturas complexas da perna

Biomateriais são produtos atualmente produzidos e utilizados em humanos na tentativa de reverter lesões tissulares, reestabelecer elementos anatômicos perdidos ou mesmo influenciar nos processos bioquímicos do corpo humano. Estes elementos podem ter origem animal, sintética ou natural com modificações moleculares. Os

elementos à base de biocerâmica têm apresentado boa aceitabilidade quando inserido no corpo humano e tem ganhado destaque nos últimos anos como elementos capazes de serem úteis na substituição óssea em casos de traumas de alto impacto que geram perda de substância(CAO; HENCH, 1996).

Outro elemento impregado pela medicina regenerativa na tentativa de recuperar ossos perdidos em fraturas é a hidroxiapatita. Esta substância é um fosfato de cálcio que tem uma baixa taxa de biodegradação dentro do corpo humano e de fato representa a principal substância componente da estrutural mineral do osso, por isso vem sendo realizados estudos com hidroxiapatita na consolidação óssea e como adjuvante à colocação de material de osteossíntese(BRASIL, 2004; CAO; HENCH, 1996; KATTI, 2004).

Atualmente existe uma gama heterogênea de biomaterias que podem ser utilizados como facilitadores da consolidação óssea no tratamento das fraturas complexas. Estes biomaterias apesar de não representarem o tratamento principal, auxiliam na consolidação ou estimulação dos fenômenos que envolvem o reparo ósseo. É importante ter em mente que esses biomateriais, geralmente não possuem propriedades mecânicas suficientes para permitir uma sustentação adequada para a estrutura óssea, por isso seu resultado estará intimamente relacionado com o estado vascular e muscular do local acometido pelo trauma inicial. O autoenxerto é o suporte estrutural mais utilizado para substituir osso perdido e produzir osso novo. Entretanto esta retirada não deixa de acarretar morbidade na área doadora, ou sofrer influência de uma quantidade para doação disponível limitada e, em pacientes osteopênicos, má qualidade mecânica do osso(CAO; HENCH, 1996; KATTI, 2004; MAHENDRA; MACLEAN, 2007).

Estes substitutos ósseos induzem dois tipos de fenômenos: 1 - A osteoindução que é caracterizada pela neoformação óssea a partir do recrutamento de células mesenquimais do tecido adjacente, que secundariamente diferencia-se em osteoblastos. 2 – Osteocondução que é caracterizada pela facilitação da formação de vasos e a impregnação celular, devido a estrutura porosa passiva do biomaterial(KATTI, 2004; WANG; YEUNG, 2017).

Estes substitutos ósseos podem ser categorizados em dois tipos, de acordo com o seu modo de ação. Os materiais osteocondutores, que incluem os aloenxertos, xenoenxertos desmineralizados, substitutos ósseos naturais ou sintéticos. Este grupo de biomateriais consiste em estruturas de preenchimento, que se destinam a ser colonizados pelo tecido ósseo receptor. Os materiais osteoindutivos que incluem os fatores de crescimento ósseo, atualmente representados em sua maioria pelas BMP, PRP e CMMO. Com estes materiais espera-se que resulte uma reação óssea local gerando consolidação óssea. Idealmente o biomaterial de melhor qualidade deve ser biocompatível, bioabsorvível, osteoindutor, osteocondutor, mais próximo estruturalmente do osso, fácil de usar e com menor valor. Este material não existe atualmente. Devemos, portanto, continuar a fazer escolhas ou associações, dependendo do caso e da situação encontrada (BRASIL, 2004; CENNI et al., 2010; GRIFFIN et al., 2013; HERNIGOU; DALTRO; HERNIGOU, 2018; JUNGBLUTH et al., 2010; KIM et al., 2009).

1.7.1 Células tronco mesenquimais

As células tronco mesenquimais (CTM) são progenitoras multipotentes, que dão origem ao tecido conjuntivo no presente nas estruturas do aparelho locomotor como osso (osteoblastos), cartilagem (condrócitos), tendões (tenócitos), e também do tecido adiposo (adipócitos) e do estroma medular diferenciação de músculo liso vascular (Figura11). Este tipo de células foi isolado por aderência ao plástico na década de sessenta a partir da medula óssea de animais adultos.

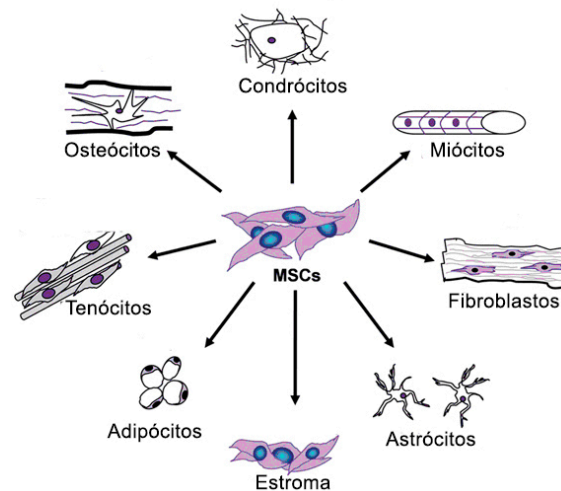


Figura11. Diferenciação celular

Fonte: labbiocell.com, 2019. Adaptada pelo autor

Originalmente as células destas colônias são chamados de colônias formadoras de unidades de fibroblastos (CFU-F) que são consideradas como células mesenquimais. A diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos é a transformação que primeiro se tem notícia. As células mesenquimais estão presentes na fração mononuclear da medula óssea com a frequência de CTM (ou CFU-F) de $1/10^4$ a $1/10^5$ (DALTRO et al., 2018; MENESES et al., 2016).

A quantidade de células progenitoras é, portanto, relevante para a indução do reparo ósseo em casos de fraturas complexas ou pseudoartrose. A quantidade de células em medula óssea de adulto normal é de ordem de uma por 20.000 - 30.000 células nucleadas. O aspirado total da medula contém 600 progenitores por mililitro e os procedimentos de concentração de células mononucleares da medula geram aproximadamente a suspensão celular que contém 2.500 progenitores por mililitro. Essa diferença pode ser significativa e limitante em casos nos quais há restrição do volume a ser injetado em função do tamanho da lesão, ou pela disponibilidade de células doadoras coletadas. Um estudo comparativo recente mostrou que a injeção de medula óssea total e da fração mononuclear purificada podem ser usadas com a mesma segurança e eficácia,²⁶ o que abre o caminho para otimização do procedimento (DALTRO et al., 2018; HERNIGOU; DALTRO; HERNIGOU, 2018).

A evolução dos dispositivos médicos aplicados à terapia celular de doenças crônicas e traumáticas é evidente nos últimos anos. Um exemplo é o sistema automatizado e fechado para a separação e a concentração da fração de células mononucleares obtidas do sangue periférico, do sangue do cordão umbilical ou do aspirado de medula óssea (Sepax®)(Figura 12). Tal dispositivo é aprovado pelo FDA e pela ANVISA no Brasil para o preparo de CMMO e visa maximizar o potencial terapêutico das células progenitoras adultas, minimizando o fator humano e aumentando a reprodutibilidade do processo de isolamento das células progenitoras hematopoiéticas e mesenquimais.



Figura 12. Sistema SEPAX. Fonte: Autor

Estudos clínicos ortopédicos iniciados na década de 1990 e 2000 utilizando células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea processada em concentrador COBBE demonstraram reparo funcional e estrutural 4 a 16 semanas após a terapia. A concentração de células-tronco mesenquimais injetadas, definida pela contagem das unidades formadoras de colônias de fibroblastos in vitro (CFU-F), atingiu 54.962 ± 17.431 em pacientes que responderam à terapia, e 19.324 ± 6.843 em sete pacientes que não responderam ($p < 0,01$). O volume do calo mineralizado medido 4 meses depois da terapia pela tomografia nos pacientes que responderam à terapia atingiu 0,3 a 5,3 cm^3 (média de 3,1 cm^3). Houve correlação positiva do volume do calo mineralizado com a quantidade de células-tronco injetadas e com a concentração de células por cm^3 da área injetada ($p = 0,04$ e $0,01$ respectivamente). Este estudo clínico de nível II-III conclui que o tratamento da pseudoartrose com células mononucleares da medula óssea é eficiente e seguro. O sucesso parece ser diretamente correlacionado com a quantidade de células progenitoras

injetadas.(HERNIGOU et al., 2005)

O transplante de células da medula óssea é rotineiramente utilizado para o tratamento de neoplasias hematológicas. Esta é uma prática autorizada pelo Ministério da Saúde no Brasil desde 1998 pela portaria 3761/GM de 20 de outubro, tendo sofrido modificações e atualmente em vigor pela portaria 2480/GM de 17 de novembro de 2004 (BRASIL, 2004).

No Brasil, o uso de células mononucleares da medula óssea tem sido amplamente testado nos protocolos de terapia celular em cardiologia, neurologia, oncologia, endocrinologia e ortopedia. Apesar da técnica de enxertia de células mononucleares da medula óssea ser rotineiramente utilizada e recomendada pelas sociedades médicas no Brasil, existem poucos estudos avaliando a sua real eficácia em relação às técnicas mais invasivas no tratamento de pseudoartrose e fraturas complexas.

1.7.2 Plasma Rico em Plaquetas

Nos últimos anos diversos estudos têm demonstrado o potencial terapêutico do Plasma Rico em Plaquetas na regeneração de tecidos moles, cartilagem e ósseo. O plasma rico em plaquetas é em um concentrado de plaquetas autógenas, obtido através de processo de centrifugação e separação dos elementos do sangue pelo gradiente de densidade das células e demais componentes(EVERTS et al., 2006; LANA et al., 2017).

O uso de plasma rico em plaquetas tornou-se popular na Ortopedia e Traumatologia desde a década de 70 do século passado. Cada vez mais, os tratamentos de fraturas, lesões tendíneas, musculares e de cartilagem são realizados com PRP. O uso da técnica em atletas do futebol e de outros esportes estimulou o conhecimento deste tema pelo público em geral. Inúmeros estudos estão avaliando a eficácia do PRP em diminuir a dor, reduzir o tempo de consolidação e melhorar a cura e função em pacientes com problemas ortopédicos (TAYAPONGSAK et al., 1994). A

diminuição do tempo de consolidação foi atribuída a uma melhor osteocondução e osteocompetência do enxerto. O uso de PRP vem se tornando cada vez mais frequente em diversos procedimentos invasivos, com desfechos promissores, especialmente em práticas de medicina reconstructiva em ortopedia (GRIFFIN et al., 2013; HERNANDEZ-FERNANDEZ et al., 2013; JOLANTA KORSAK et al., 2013; LANA et al., 2017; WANG; YEUNG, 2017).

A obtenção do plasma rico em plaquetas obedece diversos protocolos, todos baseados na diferença de densidade dos componentes sanguíneos. O sangue total é uma mistura de elementos celulares (Figura13), colóides e cristaloides. Como diferentes componentes do sangue têm densidade relativa, taxa de sedimentação e tamanho diferentes, eles podem ser separados por força de centrifugação. Em ordem crescente, a gravidade específica dos componentes do sangue é plasma, plaquetas, leucócitos e concentrado de hemácias. Os componentes são preparados por centrifugação de uma unidade de sangue total. Um único componente necessário também pode ser coletado por procedimento de aférese em doadores de sangue.

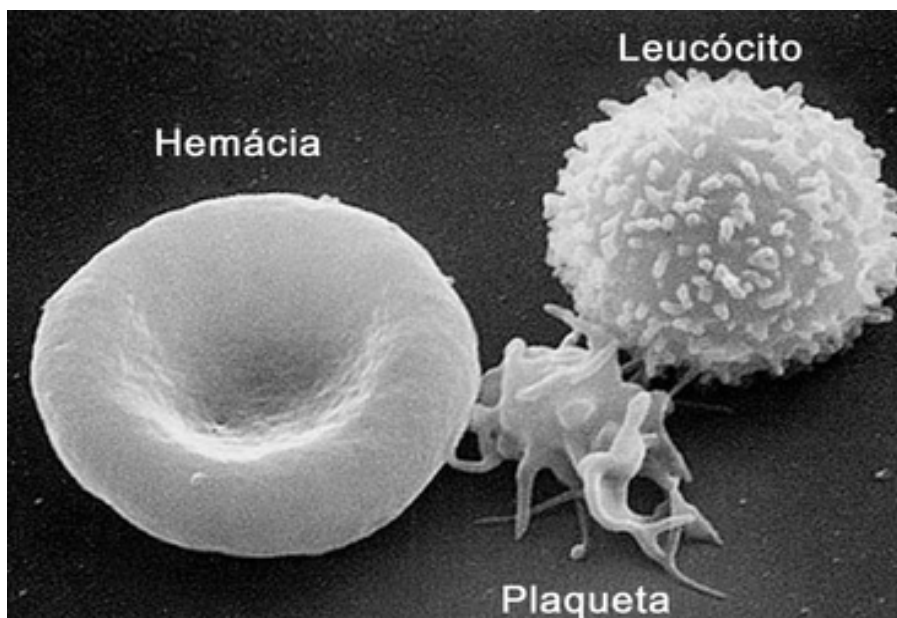


Figura 13 – Elementos figurados do sangue. Imagem de micrografia de varredura. Fonte: <http://leucocitos.org/files/img/hemograma-724x300.jpg>

A preparação de componentes sanguíneos foi desenvolvida em 1960 para separar os produtos sanguíneos de uma unidade de sangue total por um equipamento

especializado chamado centrífuga refrigerada. A preparação apenas de plasma pobre em plaquetas (PRBC) e plasma fresco congelado (FFP) é feita por centrifugação de passo único, enquanto a preparação do PRP é realizada por centrifugação em duas etapas. O método PRP é simples, fácil de realizar manualmente e comparativamente mais barato, mas o rendimento de plaquetas e plasma é menor. (GRIFFIN et al., 2013; GUZEL et al., 2015; KANTHAN et al., 2011).

A concentração normal de plaquetas no sangue varia de 150.000/ μ L a 350.000/ μ L, com média de 200.000/ μ L. O plasma é a porção líquida do sangue que contém os fatores de coagulação e outras proteínas e íons. O plasma é considerado rico em plaquetas quando existem mais de 1.000.000 de plaquetas por μ L de plasma. As plaquetas contêm vários fatores de cicatrização em seu interior, os quais estão presentes em alta concentração no plasma rico em plaquetas. Comparado ao sangue normal, o PRP contém uma concentração 3 a 5 vezes maior de fatores que influenciam a cicatrização de tendões, ligamentos, músculos, cartilagem e osso (EVERTS et al., 2006; JOLANTA KORSACK et al., 2013)

A ativação da coagulação é tradicionalmente realizada com trombina bovina. Esta ativação causa a degranulação com liberação dos fatores de crescimento. Cerca de 70% dos fatores serão liberados em 10 minutos e quase 100% em 1 hora. Portanto, o PRP deve ser injetado logo após a ativação da coagulação. Existem métodos de ativação mais recentes com liberação gradual dos fatores de crescimento, os quais estão substituindo o uso da trombina bovina na ativação (DURAMAZ et al., 2018; FOSTER et al., 2009; GIANAKOS et al., 2015).

Os fatores de crescimento são mediadores biológicos naturais que atuam sinergicamente na regulação da divisão, quimiotaxia, diferenciação e metabolismos celulares envolvidos no processo de reparo tecidual. Diversos fatores de crescimento podem ser secretados pelas plaquetas, entre eles destaca-se o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial (EGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento de fibroblasto básico (TGF β), fator de crescimento beta de transformação (TGF β) e fator de crescimento insulina-like (IGF-I) (CENNI et al., 2010;

FOSTER et al., 2009; JENSEN et al., 2004).

O uso de PRP em estudos pré-clínicos mostrou-se eficaz na promoção da cicatrização de tecidos ósseos, promovendo a regeneração de fraturas não consolidadas de ossos longos em coelhos e a formação óssea de implantes dentários em cães. O PRP não só atua na ativação dos osteoblastos como também é capaz de estimular a proliferação e diferenciação de condroblastos in vitro e in vivo, sendo essa capacidade um importante fator na correção de uma má consolidação óssea(DURAMAZ et al., 2018; FOSTER et al., 2009; ROFFI et al., 2017).

A aplicação de PRP em pacientes com pseudoartrose foi reportada pela primeira vez em 2006. A administração percutânea de PRP no local da lesão resultou na consolidação óssea em 50% dos pacientes. Ao combinar o PRP à enxertia de células mononucleares da medula óssea esse resultado alcançou a regeneração da lesão em 100% dos casos. Outro estudo pioneiro, realizado em uma paciente com pseudoartrose congênita tibial, utilizou a células extraídas da medula óssea combinadas com PRP e obteve uma aceleração do processo de consolidação óssea com o tratamento, demonstrando não só a eficácia, como também a segurança do procedimento (EVERTS et al., 2006; JUNGBLUTH et al., 2010; LANA et al., 2017).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é comparar o desfecho do método tradicional do tratamento das pseudoartroses da tíbia do adulto, com até 2cm de falha, realizado com o uso de fixador externo, placa e parafuso ou haste intramedular, com o tratamento acrescido da infiltração de Plasma Rico em Plaquetas.

3. METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, cuja coleta de dados

foi realizada, entre o período de janeiro a setembro de 2018.

Grupo de participantes

Foram incluídos no presente estudo 123 pacientes portadores de fratura da tíbia com diagnóstico de pseudoartrose de ambos sexos, com faixa etária entre 4 e 103 anos, vítimas de trauma ortopédico pregresso, seguido de fratura e tratados com o método convencional para fixação das fraturas. Foram analisadas radiografias destes pacientes para diagnóstico radiológico da pseudoartrose ou retardo de consolidação. Foram incluídos neste trabalho 12 pacientes acima de 18 anos, com evidência radiológica de pseudoartrose ou retardo na consolidação da tíbia com falha de até 2 centímetros, que concordaram em participar do estudo e que assinaram e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando sua participação no estudo. Estes pacientes foram aleatorizados em dois grupos de 6 pacientes: Grupo Controle (GC) e Grupo Teste (GT) que permaneceram sem identificação durante o procedimento cirúrgico a fim de manter o cegamento do cirurgião.

Crítérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que não possuíam radiografia prévia, eram menores de idade, apresentavam infecção no sítio cirúrgico ou em outro foco, portadores de comorbidades que contraindiquem o procedimento cirúrgico. Paciente que tenham realizado cirurgia prévia para tratamento da pseudoartrose ou qualquer outra comorbidade que a critério do investigador principal impossibilite a inclusão do paciente no estudo.

Plano de Acompanhamento

Foram coletadas informações sobre comorbidades, dados demográficos, atividade desportiva e tratamento inicial da pseudoartrose.

Foram solicitados como exames iniciais: Radiografias da tíbia nas incidências

ântero-posterior e perfil.

Os pacientes também foram submetidos a hemograma, coagulograma, bioquímica e PCR para afastar a presença de infecção, a não ser que tais exames tenham sido feitos recentemente no intervalo de até 1 mês.

As visitas de acompanhamento ocorreram antes do procedimento e em 1, 3 e 6 meses após a enxertia de PRP, pela equipe de ortopedia. A radiografia foi realizada em todas as visitas de acompanhamento. Os pacientes também foram submetidos a avaliação clínica da dor através da Escala Visual Analógica (EVA) antes e nas visitas de acompanhamento.

Cegamento

Pacientes, cuidadores e avaliadores de desfecho permaneceram cegados para o tipo de tratamento até o final do estudo. As soluções contendo injetável inócuo isolado e que contém PRP foram acondicionadas em seringas para injeção. Ambas as soluções apresentam aspecto semelhante não permitindo a distinção a olho nu. Ortopedistas, pacientes e equipe diretamente envolvida no estudo não souberam qual a solução que foi injetada. Somente a equipe diretamente ligada ao preparo do material a ser injetado soube o grupo de tratamento para o qual o paciente foi alocado.

Procedimentos

Duas horas prévias à cirurgia de enxertia, 60 ml de sangue foram coletados de cada paciente, via acesso periférico já instalado no paciente no momento da internação hospitalar, visando o preparo de PRP (Figura 14). Após este procedimento, colocaram-se 8 ml de anticoagulante à base de citrato ACD-A (citrato dextrose anticoagulante) no sangue coletado. Posteriormente, 55 ml de sangue venoso do paciente foram levados ao mesmo injetor e centrifugados no tubo de centrifuga descartável. Inicialmente, o sangue foi centrifugado pelo sistema com 3650 rpm e o plasma foi separado dos glóbulos vermelhos, ao final de aproximadamente 12 min, os eritrócitos foram coletados em um recipiente e plasma pobre em plaquetas

e concentrado trombocitário foram produzidos. Posteriormente a taxa de centrifugação utilizada foi de 3000 rpm e um concentrado de trombócitos foi coletado na parte inferior do plasma. Dois terços do plasma no topo foram coletados. O restante plasma pobre em plaquetas e o concentrado de trombócitos foram misturados e o PRP é produzido. O PRP foi coletado em seringa de 10 ml e 10% cloreto de cálcio (CaCl) foram adicionados por uma seringa de 5 ml. O CaCl desencadeou a degranulação de trombócitos e fatores de crescimento ativados. O paciente foi preparado no centro cirúrgico obedecendo as normas cirúrgicas convencionais, posicionado em decúbito dorsal, realizada assepsia e antissépsia, colocação de campos estéreis e sob raquianestesia. de O PRP ativo foi aplicado por via percutânea na falha óssea sob fluoroscopia usando-se uma agulha de punção de medula óssea. Através dessa perfuração única na pele foi possível posicionar a agulha, tanto no local de não união quanto na superfície medial, lateral e posterior do osso.



Figura14. Punção de acesso periférico



Figura 15. Intraoperatórios – Enxertia de PRP em foco de pseudoartrose

Fonte: Autor

Para todos os pacientes foi mantido a fixação primária e não foi permitida a sustentação de peso durante os primeiros 30 dias após o procedimento a fim de evitar a interferência mecânica no processo de regeneração dos tecidos e cicatrização óssea. Após um mês, foi realizada radiografia para verificação do calo ósseo formado, e para estes pacientes foi permitido apoio parcial do peso mantendo fixação externa. O período de transição de um mês entre a autorização para o início da sustentação parcial do peso até a permissão para sustentação total do peso foi respeitado em todos os casos. No final desse mês, para os pacientes que não apresentaram dor e possuírem ponte cortical ou desaparecimento das linhas de fratura em pelo menos três dos quatro cortes vistos em radiografias na projeção ântero-posterior e lateral, o gesso ou a fixação externa foi retirada.

Durante o exame físico foram avaliados os itens dor através da escala analógica visual, sensação de estabilidade através de pergunta direta ao paciente, capacidade de deambulação com duas, uma ou sem muletas através da observação da cadência da marcha. Os critérios clínicos incluíram tolerância à carga total e ausência de dor à palpação no local da fratura. O tratamento foi considerado bem-

sucedido, quando observarmos o aparecimento do calo ósseo ao exame radiográfico, franca estabilidade ao exame clínico e ausência de dor à deambulação com carga total.

Plano de Análise dos Dados

Foram utilizados métodos estatísticos descritivos (média, desvio padrão) e teste t independente em comparação aos grupos binários, teste t pareado na avaliação dos valores pré e pós-operatórios da EVA e teste do qui-quadrado em comparação com valores qualitativos foram realizados. Os resultados foram avaliados ao nível de significância $p < 0,05$ e IC 95% conforme apropriado. As variáveis avaliadas neste estudo foram categorizadas em idade, eva (dor), gênero, tempo de diagnóstico, tempo cirúrgico, tempo até o desfecho, tempo de seguimento e gravidade.

Aspectos éticos

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

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

Os pacientes que foram alocados aleatoriamente para o grupo controle foram submetidos a cirurgia convencional para estabilização da fratura, e foram acompanhados da mesma forma que os pacientes alocados para os grupos tratados, de forma a garantir que todos os pacientes incluídos no projeto tenham o mesmo tipo de acesso ao tratamento e cuidados dispensados pela equipe assistencial envolvida

na pesquisa.

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

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados 123 pacientes (anexo A) acompanhados em ambulatório especializado em ortopedia entre o período de janeiro e outubro de 2018. Destes, 111 foram excluídos por inexistência de radiografias prévias, dados relevantes ao estudo, infecção, idade, tratamento prévio para pseudoartrose ou lesão maior que 2 centímetros. Foram então incluídos neste trabalho 12 pacientes. A maioria das produções científicas envolvendo o uso exclusivo de PRP para o tratamento da pseudoartrose ou retardo de consolidação óssea, foram realizados com uma amostra em média de 65 pacientes, número justificado devido ao tempo de seguimento e disponibilidade de doentes em tal situação clínica nos ambulatórios especializados em trauma ortopédico (BIELECKI; GAZDZIK; SZCZEPANSKI, 2008; GALASSO et al., 2008; GRIFFIN et al., 2013; MALHOTRA et al., 2015; NAMAZI; MEHBUDI, 2016; SAMY, 2016; TARALLO et al., 2012). Entretanto, é possível encontrar trabalhos com metodologia semelhante que também utilizaram um número menor de pacientes, sem comprometer a qualidade do desfecho esperado dos estudos (SANCHEZ et al., 2009; TARALLO et al., 2012), como em nossa amostra, que está em conformidade à epidemiologia mundial para os casos de pseudoartrose, atualmente 5% a 10% dos casos de fratura (BIELECKI; GAZDZIK; SZCZEPANSKI, 2008; DURAMAZ et al., 2018; HAKIMI et al., 2010; MEMEO et al., 2014).

Na Tabela 1, são apresentados os dados demográficos dos pacientes, os quais na sua maioria eram homens, jovens, pardos, agricultores, alfabetizados com o ensino fundamental incompleto.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes portadores de pseudoartrose

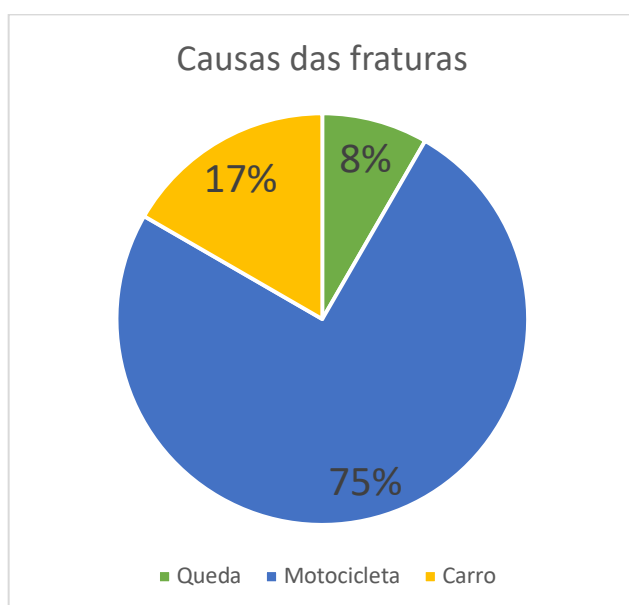
| Caso/Gênero | Idade(anos) | Etnia | Escolaridade | Ocupação | Causa | Lado | Cirurgias | Osteossintese | Tempo (meses) |
|-----------------------|-------------|--------|--------------|----------------|-------------|----------|-----------|--------------------|---------------|
| Grupo controle | | | | | | | | | |
| 1(F) | 34 | Pardo | Fund Comp | Desempregado | Motocicleta | Esquerdo | 2 | Parafuso | 9 |
| 2(M) | 46 | Pardo | Fund Incom | Produtor rural | Automóvel | Direito | 1 | Haste intramedular | 12 |
| 3(M) | 38 | Pardo | Analfabeto | Produtor rural | Automóvel | Direito | 2 | Placa/parafuso | 18 |
| 4(M) | 45 | Negro | Médio Incom | Produtor rural | Motocicleta | Direito | 1 | Placa | 28 |
| 5(M) | 51 | Branco | Fund Incom | Desempregado | Motocicleta | Esquerdo | 1 | Placa/parafuso | 12 |
| 6(M) | 40 | Pardo | Médio Incom | Produtor rural | Motocicleta | Esquerdo | 1 | Haste intramedular | 15 |
| Grupo teste | | | | | | | | | |
| 7(F) | 74 | Negro | Analfabeto | Aposentado | Queda | Direito | 1 | Parafuso | 12 |
| 8(M) | 64 | Pardo | Fund Incom | Produtor rural | Motocicleta | Direito | 1 | Parafuso | 18 |
| 9(M) | 19 | Pardo | Médio Comp | Estudante | Motocicleta | Direito | 1 | Placa/parafuso | 9 |
| 10(M) | 40 | Pardo | Fund Comp | Outro | Motocicleta | Esquerdo | 2 | Haste intramedular | 20 |
| 11(M) | 20 | Negro | Médio Comp | Estudante | Motocicleta | Esquerdo | 2 | Placa | 11 |
| 12(M) | 22 | Branco | Fund Incom | Estudante | Motocicleta | Direito | 1 | Haste intramedular | 15 |

Não observamos complicações relacionadas à técnica cirúrgica, osteomielite, trombose venosa profunda ou infecções das feridas operatórias em nossos pacientes, assim como os estudos que foram realizados com metodologia semelhante (ROFFI et al., 2017; SANCHEZ et al., 2009; TARALLO et al., 2012). Dois pacientes evoluíram com edema subcutâneo de poucos centímetros de diâmetro no local da injeção do PRP, contudo não foram encontrados na literatura relatos de alterações subcutâneas em outros trabalhos. Nenhum paciente apresentou desconforto ou dor no local da veia doadora, no período subsequente à coleta de sangue periférico. No grupo teste, a permanência hospitalar média por paciente foi de 2,9 dias, no grupo controle a permanência hospitalar foi de 2,5 dias. Por se tratar de uma opção terapêutica que por diversas vezes requer um segundo tempo de abordagem, o tempo de internamento destes doentes não é prolongado, outros trabalhos confirmam esta condição e também trazem o tratamento com enxertia percutânea como uma alternativa de baixo tempo de internamento no tratamento das pseudoartroses (KITOH et al., 2004; RAFKIN; CHIMENTI BT; WILKINS RM, 2003).

O grupo controle foi composto de 83,3% (5) homens, com idade média de 42,3 ± 6,1 anos, como é o esperado levando-se em consideração que a fisiopatologia das pseudoartroses envolvem, em maior frequência, fraturas decorrentes de traumas subsequentes a altos impactos e os homens jovens são mais acometidos por esse agravo (NAMAZI; MEHBUDI, 2016; SAMY, 2016; TARALLO et al., 2012). De maneira

semelhante o grupo teste foi caracterizado por 83,3% (5) de homens, com idade média de $39,8 \pm 24,7$ anos. Conta a favor destes achados, as causas iniciais das fraturas, os acidentes com motocicleta representaram 67% (4) e 33% (6) envolviam automóveis nos casos avaliados no grupo controle, já no grupo teste, 83,3% (5) dos pacientes foram vítimas de acidente envolvendo motocicleta e 16,7% (1) vítimas de queda de altura. Conseqüentemente a gravidade das lesões nesta amostra aponta para fraturas de alta complexidade em 33,3% (2) dos casos, 50% (3) fraturas de média complexidade e 16,7% (1) de baixa complexidade para os pacientes do grupo controle e 50% (3) foram classificadas como média complexidade e 50% (3) de alta complexidade no grupo teste, dados que são similares aos disponíveis na literatura (CHO et al., 2013; MEMEO et al., 2014; WECHMANN et al., 2018). A idade é um fator a ser considerado para qualquer processo de reparação tecidual humano, comparando o grupo teste e o grupo controle, houve uma acentuada disparidade entre as médias de idade do grupo, entretanto devido à divisão randômica dos grupos, não houve controle nesta variável.

Gráfico 1- Frequência das causas das fraturas dos pacientes estudados

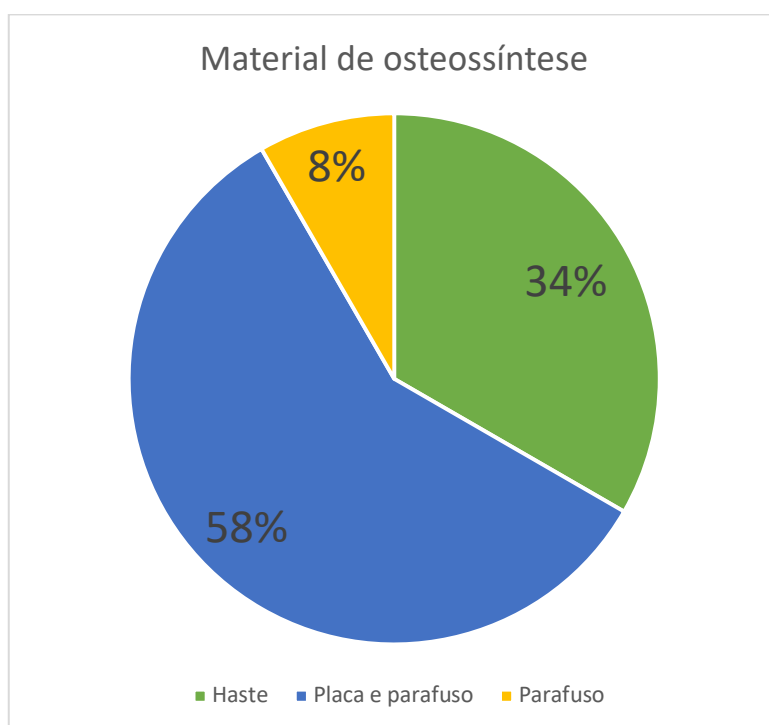


O tempo médio de seguimento foi de $18,5 \pm 1,04$ meses para o grupo controle e $18,3 \pm 1,6$ meses para o grupo teste; em outros estudos com metodologias

semelhantes o tempo de seguimento variou de 3 a 48 meses. Não existe na literatura um consenso sobre o tempo de seguimento para os pacientes em tratamento de pseudoartrose devido à grande variabilidade de tempo para a resolução do quadro haja vista que uma parcela não evoluem com consolidação e se faz necessário o acompanhamento por tempo indeterminado (GOŁOS et al., 2014; GRIFFIN et al., 2013; NAMAZI; MEHBUDI, 2016; PEERBOOMS et al., 2012; RODRIGUEZ-COLLAZO; URSO, 2015; SAMY, 2016).

A média do tempo do ato cirúrgico foi de $182,5 \pm 77,1$ minutos para o grupo controle e 152 ± 37 minutos para o grupo teste. Existe na literatura uma grande variação do tempo despendido no ato cirúrgico, provavelmente isto se deve à extensa gama de técnicas ortopédicas, materiais disponíveis para osteossíntese, tempo de centrifugação e até a experiência do cirurgião responsável pela cirurgia (GALASSO et al., 2008; JOLANTA KORSKAK et al., 2013; WAJDI et al., 2018).

Gráfico 2 - Frequência do uso dos diferentes tipos de osteossíntese utilizados para o tratamento das fraturas e pseudoartrose



Os pacientes do grupo controle apresentaram tempo médio desde o diagnóstico de pseudoartrose até a intervenção cirúrgica de $15,6 \pm 6,7$ meses e para o grupo teste esse tempo foi de $14,1 \pm 4,2$ meses. Devido à discrepância entre os sistemas de saúde de cada país, os tipos de tratamento disponíveis e à disponibilidade de acesso aos procedimentos cirúrgicos e aos tratamentos adjuvantes aos traumas ortopédicos, existe na literatura uma variação acentuada entre o diagnóstico da pseudoartrose e o momento da intervenção curativa (DURAMAZ et al., 2018; KITOHO et al., 2004; WECHMANN et al., 2018). O Sistema Único de Saúde do Brasil, é organizado de forma setorizada e a cada nível de complexidade os pacientes devem ser atendidos em estruturas com condições diferenciadas de atenção (MACEDO; MARTIN, 2014). Os pacientes portadores de pseudoartrose ou retardo de consolidação, são categorizados para atendimento no nível terciário de atenção à saúde. Devido à alta demanda por estes serviços especializados, concentrados nas grandes cidades do país, é plausível que tenhamos aqui a explicação para o tempo prolongado de entre o diagnóstico e o tratamento cirúrgico e também, é possível pela mesma justificativa, que os dados epidemiológicos sobre as pseudoartroses estejam subestimados no Brasil.

Quanto ao desfecho analisado neste trabalho, observamos nos pacientes do grupo controle consolidação da pseudoartrose em 16,7% dos casos e formação parcial do calo ósseo em 16,7% dos casos e 66,7% dos casos não obtiveram sucesso no tratamento. O grupo teste apresentou discretos números melhores, 50% dos casos obtiveram formação parcial de calo ósseo, 16,7% evoluíram para resolução da pseudoartrose e 33,3% evoluíram para a falha do tratamento. Para os pacientes que obtiveram algum dos tipos de resposta de consolidação óssea, o tempo médio após intervenção cirúrgica foi de $13 \pm 4,2$ meses no grupo controle e $7,25 \pm 2,2$ meses no grupo teste, dado estatisticamente significativo ($p=0,01$). É possível observar que na nossa amostra, o uso de PRP isolado como tratamento adjuvante para consolidação da pseudoartrose trouxe benefícios restritos, embora a maioria dos pacientes do grupo teste tenham obtido uma resposta óssea, ainda que parcial, o desfecho esperado de consolidação total da lesão óssea não foi evidente. Existe na literatura, trabalhos que apresentam maiores taxas de sucesso no tratamento e trabalhos com taxas menores, o nosso estudo se encaixa num patamar intermediário de resultados

positivos em paralelo à diversos outros trabalhos publicados anteriormente (DURAMAZ et al., 2018; GALASSO et al., 2008; GOŁOS et al., 2014; GRIFFIN et al., 2013; KASTEN et al., 2008; SANCHEZ et al., 2009).

Quanto à variação da dor nos pacientes de ambos grupos no pré e pós operatório, observamos valores médios semelhantes comparando-os; 3,6 para o grupo controle e 3,0 para o grupo teste ($p > 0,16$) no pré-operatório e 2,1 para o grupo controle e 1,6 para o grupo teste ($p > 0,26$). Em todos os pacientes ocorreu manutenção ou melhora da intensidade da dor, nenhum paciente referiu piora do quadro algico durante a realização deste estudo, embora nenhum paciente tenha relatado remissão total da dor.

A tabela 2 apresenta os dados das correlações estatísticas entre os dois grupos estudados. Na amostra analisada, não houve correlação estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes e o tempo médio de consolidação do segmento fraturado. O tempo médio até o desfecho, como o esperado, foi proporcional à gravidade da lesão, os pacientes que sofreram fraturas expostas grau III demoraram mais a ter um desfecho para o quadro. A média de idade ($p = 0,53$) e a distribuição por sexo foram próximas em ambos os grupos. No grupo controle, o tempo cirúrgico foi de $182,5 \pm 77,1$ min e foi de 152 ± 37 min no grupo teste ($p = 0,39$). O período médio de pseudoartrose (meses) foi semelhante entre os grupos ($p > 0,31$) já o período médio até a consolidação ou formação de ponte óssea, foi menor no grupo teste $7,25 \pm 2,2$ quando comparado ao grupo controle $13 \pm 4,2$ ($p > 0,01$) e o tempo médio de seguimento não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p = 0,27$).

Tabela 2. Dados comparativos entre os grupos controle e teste

| | Controle | Teste | Valor de p |
|--|--------------|-------------|------------|
| Número de casos | 6 | 6 | |
| Idade (anos) (média) | 42,3 ± 6,1 | 39,8 ± 24,0 | 0.53 |
| Gênero | | | |
| Masculino | 5 | 5 | |
| Feminino | 1 | 1 | |
| Tempo | | | |
| Tempo de pseudoartrose (meses) (média) | 15,6 ± 6,7 | 14,1 ± 4,2 | 0.31 |
| Tempo de cirurgia (minutos) (média) | 182,5 ± 77,1 | 152 ± 37 | 0.39 |
| Tempo desfecho (meses) (média) | 13 ± 4,2 | 7,25 ± 2,2 | 0.01 |
| Tempo de seguimento (meses) (média) | 10 ± 3,1 | 8,8 ± 1,6 | 0.273 |
| Complicações | | | |
| Clínicas | 0 | 0 | |
| Nenhuma | 0 | 0 | |
| Atividade física | | | |
| Sim | 0 | 0 | |
| Não | 0 | 0 | |

5. CONCLUSÕES

Na nosso grupo de pacientes obtivemos resultados regulares de melhora clínica e funcional para os pacientes tratados com o PRP, quando comparados a outros estudos que utilizaram técnica semelhante. Entretanto, é importante ressaltar que hoje existe uma vasta oferta de maquinário para a separação dos componentes celulares do sangue e ainda não há uma padronização internacional para obtenção deste concentrado, proporcionando contagem de plaquetas e consequente biodisponibilidade dos fatores de crescimento em quantidade diferentes, fato este que dificulta a reprodutibilidade de resultados mais animadores que de fato gerem a possibilidade do uso rotineiro deste biomaterial no tratamento das pseudoartroses ou retardos de consolidação.

O tempo de resposta entre procedimento cirúrgico e a observação da resposta radiográfica, foi aproximadamente a metade quando comparados os grupos. Em

nosso grupo de pacientes é estatisticamente significativo este dado e aponta para a evidente atuação do PRP no reparo ósseo. É possível que a utilização desta técnica com adição de outro biomaterial, como enxerto ósseo, proteínas morfogenéticas ósseas, concentrado de células tronco mesenquimais possam gerar efeito mais evidentes no processo de reparo ósseo trazendo melhores condições clínicas para este grupo de doentes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIELECKI, T.; GAZDZIK, T. S.; SZCZEPANSKI, T. Benefit of Percutaneous Injection of Autologous Platelet-Leukocyte-Rich Gel in Patients with Delayed Union and Nonunion. **European Surgical Research**, v. 40, n. 3, p. 289–296, 2008.

BRASIL, M. DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 2.480, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2004**, 2004.

CAO, W.; HENCH, L. L. Bioactive materials. **Ceramics international**, v. 22, n. 6, p. 493–507, 1996.

CENNI, E. et al. Platelet-rich plasma impairs osteoclast generation from human precursors of peripheral blood. **Journal of Orthopaedic Research**, p. n/a-n/a, 2010.

CHO, K. et al. Scintigraphic Evaluation of Osseointegrative Response around Calcium Phosphate-Coated Titanium Implants in Tibia Bone: Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Healing in Dogs. **European Surgical Research**, v. 51, n. 3–4, p. 138–145, 2013.

CUI, T. et al. Masquelet induced membrane technique for treatment of rat chronic osteomyelitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 6 ago. 2018.

DALTRO, G. et al. Use of autologous bone marrow stem cell implantation for osteonecrosis of the knee in sickle cell disease: a preliminary report. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 1, dez. 2018.

DURAMAZ, A. et al. Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 28, n. 1, p. 131–137, jan. 2018.

EL-ALFY, B.; ALI, A. Management of segmental skeletal defects by the induced membrane technique. **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 49, n. 6, p. 643–8, 2015.

ENGELHORN, C. A. et al. Variacoes anatomicas dos vasos tibiais: diagnostico diferencial de trombose venosa profunda antiga pela ecografia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 12, n. 3, p. 216–220, set. 2013.

EVERTS, P. A. et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. **The Journal of extra-corporeal technology**, v. 38, n. 2, p. 174, 2006.

FOSTER, T. E. et al. Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 11, p. 2259–2272, nov. 2009.

GALASSO, O. et al. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, v. 9, n. 3, p. 129–134, set. 2008.

GIANAKOS, A. et al. Platelet-Rich Plasma in the Animal Long-Bone Model: An Analysis of Basic Science Evidence. **Orthopedics**, v. 38, n. 12, p. e1079–e1090, 1 dez. 2015.

GIGLIO, P. N. et al. Avanços no tratamento das fraturas expostas. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 50, n. 2, p. 125–130, mar. 2015.

GOŁOS, J. et al. Results of the Use of Platelet Rich Plasma in the Treatment of Delayed Union of Long Bones. **Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja**, v. 16, n. 4, p. 397–406, 28 ago. 2014.

GRANDI, JE; ELIAS, N; SKAF, AY. Fratura diafisária fechada de tíbia no adulto. 2007.

GRIFFIN, X. L. et al. Platelet-rich therapy in the treatment of patients with hip fractures: a single centre, parallel group, participant-blinded, randomised controlled trial. **BMJ open**, v. 3, n. 6, p. e002583, 2013.

GUERRA, MTE; SCHWARTSMANN, C. Fratura fechada traumática subtrocanteriana do femur no adulto. ago. 2008.

GUSTILO, R. B.; ANDERSON, J. T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 58, n. 4, p. 453–458, jun. 1976.

GUZEL, Y. et al. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 23, n. 5, p. 1378–1383, maio 2015.

HAKIMI, M. et al. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. **Injury**, v. 41, n. 7, p. 717–723, jul. 2010.

HEBERT, SK et al. **Ortopedia e Traumatologia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. v. 1

HERNANDEZ-FERNANDEZ, A. et al. Effect of administration of platelet-rich plasma in early phases of distraction osteogenesis: An experimental study in an ovine femur model. **Injury**, v. 44, n. 7, p. 901–907, jul. 2013.

HERNIGOU, P.; DALTRO, G.; HERNIGOU, J. Correction to : Hip osteonecrosis: stem cells for life or behead and arthroplasty? **International Orthopaedics**, v. 42, n. 8, p. 2009–2009, ago. 2018.

HERNIGOU, P. H. et al. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions: influence of the number and concentration of progenitor cells. **JBJS**, v. 87, n. 7, p. 1430–1437, 2005.

JENSEN, T. B. et al. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as

enhancement of implant fixation an experimental study in dogs. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 22, n. 3, p. 653–658, maio 2004.

JOLANTA KORSKAK et al. Concentration of Platelet Derived-Growth Factors in Concentrates Used to Regenerate Injured Bone Tissue. v. 15, n. 5(6), p. 379–88, jun. 2013.

JUNGLUTH, P. et al. Platelet-rich plasma on calcium phosphate granules promotes metaphyseal bone healing in mini-pigs. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 28, n. 11, p. 1448–1455, nov. 2010.

JUPITER, BJ; RING, DC. **Manual of Fracture Management**. 1. ed. [s.l.] AO Pub, 2015. v. 1

KANTHAN, S. R. et al. Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: A preliminary study involving rabbit models. **Injury**, v. 42, n. 8, p. 782–789, ago. 2011.

KASTEN, P. et al. The effect of platelet-rich plasma on healing in critical-size long-bone defects. **Biomaterials**, v. 29, n. 29, p. 3983–3992, out. 2008.

KATTI, K. S. Biomaterials in total joint replacement. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 39, n. 3, p. 133–142, dez. 2004.

KFURI JÚNIOR, M. et al. Tibial plateau fractures. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 44, n. 6, p. 468–474, 2009.

KIM, D. H. et al. Prospective study of iliac crest bone graft harvest site pain and morbidity. **The Spine Journal**, v. 9, n. 11, p. 886–892, nov. 2009.

KITOH, H. et al. Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis—a preliminary result of three cases. **Bone**, v. 35, n. 4, p. 892–898, out. 2004.

LABRONICI, P. J. et al. Treatment of the distal fractures of the tibia: shall we fix the fibula? **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, p. 23–27, 2011.

LANA, J. F. S. D. et al. Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPILL. **Regenerative Medicine**, v. 12, n. 5, p. 565–574, jul. 2017.

MA, H. et al. A gross anatomic study of distal tibia and fibula for single-incision approach. **Journal of orthopaedic surgery and research**, v. 9, n. 1, p. 1, 2014.

MACEDO, L. M. DE; MARTIN, S. T. F. Interdependência entre os níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS): significado de integralidade apresentado por trabalhadores da Atenção Primária. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 18, n. 51, p. 647–660, dez. 2014.

MAHENDRA, A.; MACLEAN, A. D. Available biological treatments for complex non-unions. **Injury**, v. 38, p. S7–S12, 2007.

MALHOTRA, R. et al. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone nonunions: a prospective study. **MUSCULOSKELETAL SURGERY**, v. 99, n. 3, p. 243–248, dez. 2015.

MASQUELET, A.; ROMANA, M.; WOLF, G. Skin island flaps supplied by the vascular axis of the sensitive superficial nerves: anatomic study and clinical experience in the leg. **Plast Reconstr Surg**, v. 89, n. 6, p. 1115–21, jun. 2011.

MEMEO, A. et al. A new way to treat forearm post-traumatic non-union in young patients with intramedullary nailing and platelet-rich plasma. **Injury**, v. 45, n. 2, p. 418–423, fev. 2014.

MENESES, J. V. L. et al. Autologous stem cell-based therapy for sickle cell leg ulcer: a pilot study. **British Journal of Haematology**, v. 175, n. 5, p. 949–955, dez. 2016.

NAMAZI, H.; MEHBUDI, A. Investigating the effect of intra-articular PRP injection on pain and function improvement in patients with distal radius fracture. **Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**, v. 102, n. 1, p. 47–52, fev. 2016.

NAYAGAM, S. Safe corridors in external fixation: the lower leg (tibia, fibula, hindfoot and forefoot). **Strategies in Trauma and Limb Reconstruction**, v. 2, n. 2–3, p. 105–110, dez. 2007.

NETTER, F. **Atlas de Anatomia Humana**. 6. ed. Brasil: Elsevier, 2015. v. 1

PEERBOOMS, J. C. et al. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study. **International Orthopaedics**, v. 36, n. 10, p. 2113–2119, out. 2012.

PREIN, J.; AUDIGÉ, L. The First Comprehensive AO Classification System for Fractures of the Craniomaxillofacial Skeleton. **Craniomaxillofacial Trauma and Reconstruction**, v. 7, n. S 01, p. S004–S005, 21 nov. 2014.

RAFKIN; CHIMENTI BT; WILKINS RM. **Percutaneous treatment of long bone non-unions the use of autologous bone marrow and allograft bone matrix.pdf** Orthopedics, , maio 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755223>>

REIS, FB; PIRES, R. Pseudoartrose. v. 40, p. 79–88, 2005.

REZENDE, M. R. DE et al. Cobertura do terço distal da perna com retalhos de perfurantes pediculados. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 16, n. 4, p. 223–229, 2008.

RODRIGO PERES ARRUDA, L. et al. Fraturas expostas: estudo epidemiológico e prospectivo. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 17, n. 6, 2009.

RODRIGUEZ-COLLAZO, E. R.; URSO, M. L. Combined use of the Ilizarov method, concentrated bone marrow aspirate (cBMA), and platelet-rich plasma (PRP) to expedite healing of bimalleolar fractures. **Strategies in Trauma and Limb Reconstruction**, v. 10, n. 3, p. 161–166, nov. 2015.

ROFFI, A. et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. **International Orthopaedics**, v. 41, n. 2, p. 221–237, fev. 2017.

RONGA, M. et al. Induced membrane technique for the treatment of severe acute tibial bone loss: preliminary experience at medium-term follow-up. **International Orthopaedics**, 2 out. 2018.

SAMY, A. M. The role of platelet rich plasma in management of fracture neck femur: new insights. **International Orthopaedics**, v. 40, n. 5, p. 1019–1024, maio 2016.

SANCHEZ, M. et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 23, n. 1, p. 52–59, 2009.

STANDRING, S. **Gray's anatomy the anatomical basis of clinical practice.pdf**. 41. ed. New York: Elsevier Limited, 2016.

TARALLO, L. et al. Treatment of the ulna non-unions using dynamic compression plate fixation, iliac bone grafting and autologous platelet concentrate. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 22, n. 8, p. 681–687, dez. 2012.

TAYAPONGSAK, P. et al. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 52, n. 2, p. 161–165, 1994.

TSCHERNE H; GOTZEN L. **Fractures with soft tissues injury**. 1. ed. Berlin: Springer, 1984. v. 1

WAJDI, B. et al. Pseudarthrosis of the Calcaneus: Advantages of Regenerative Medicine in the Management of a Rare Entity, A Case Report and Review of Literature. **The Open Orthopaedics Journal**, v. 12, n. 1, p. 141–146, 30 mar. 2018.

WAJNSZTEJN, A. et al. Fixação das fraturas do platô tibial com placas pela via de acesso posterior-relato preliminar de 12 casos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, 2011.

WALKER, M.; SHARAREH, B.; MITCHELL, S. A. Masquelet Reconstruction for Posttraumatic Segmental Bone Defects in the Forearm. **The Journal of Hand Surgery**, ago. 2018.

WANG, W.; YEUNG, K. W. K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. **Bioactive Materials**, v. 2, n. 4, p. 224–247, dez. 2017.

WECHMANN, M. et al. The effect of smoking on posttraumatic pseudoarthrosis healing after internal stabilization, treated with platelet rich plasma (PRP). **Open Medicine**, v. 13, n. 1, p. 425–432, 21 set. 2018.

WONG, T. M. et al. Masquelet Technique for Treatment of Posttraumatic Bone Defects. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1–5, 2014.

7. ANEXO A – TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: Estudo randomizado da enxertia autóloga de células da medula óssea enriquecidas ou não com plasma rico em plaquetas, para consolidação da pseudoartrose e leão ligamentar do joelho em relação aos tratamentos convencionais.

Pesquisador Responsável: Prof Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o participante da pesquisa não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo participante da pesquisa.

Objetivo do Estudo

O objetivo do estudo é: Comparar a eficácia da utilização de células tronco da medula óssea (Componente do osso que fabrica células novas) com a adição ou não com de um concentrado de plaquetas (Componente do sague que atua na coagulação do sangue), associadas ou não com biomaterial para consolidação da pseudoartrose (falta de consolidação do osso após fratura).

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 2 anos

A sua participação no estudo será de aproximadamente 2 anos

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 220 indivíduos.

Este estudo será realizado no serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque é maior de 18 anos, apresenta uma fratura que não curou no período de 3 meses (pseudoartrose não infectada, com espaço entre os fragmentos de até 10mm nas radiografias em duas incidências, tratados ou não com alguma forma de estabilização ou fixação), ou apresenta evidência clínica e imagem de Ressonância Nuclear Magnética de lesão ligamentar

O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se houver ferida aberta, sem cobertura da pele, no foco da fratura, presença de lesões ligamentares múltiplas, deformidade angular ou encurtamento pré-existente que necessite de tratamento, infecção no local ou outras comorbidades que contra indiquem procedimento cirúrgico, se fizer uso crônico de corticoide e imunossupressores, ou fizer abuso ou dependência alcoólica pelos critérios do DSM V (manual de doenças psiquiátricas).

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados coleta e injeção de células em centro cirúrgico sob anestesia. O senhor (a) será posicionado igualmente às cirurgias convencionais. O material retirado da medula óssea será realizado da crista ilíaca posterior (parte do osso da bacia) sob raquianestesia (anestesia na coluna) e sedação leve (que irá provocar por meio de agulha. Essa agulha será introduzida cerca de 6 cm de profundidade em direção ao osso esponjoso da crosta ilíaca de modo que sua ponta se situe entre as mesas interna e externa. Serão aspirados cerca de 100ml de medula óssea ("tutano do osso"), através de seringas de plástico de 10ml contendo anticoagulante, que serão preenchidas com volume máximo de 5ml cada, para reduzir o grau de diluição pelo sangue periférico. Três a cinco perfurações serão feitas na crista ilíaca, através da mesma abertura na pele com perfurações espaçadas cerca de 2cm. Um sistema automatizado e fechado será utilizado para a separação e a concentração da fração de células mononucleares (Células tronco que serão utilizadas para o tratamento) do aspirado de medula óssea. As células serão re-processadas com uma proteína (albumina a 5%) e podem ou não ser enriquecidas com o Plasma Rico em Plaquetas, componente que aumenta o potencial de regeneração óssea. Este procedimento será realizado conforme o processo de randomização dos participantes da pesquisa, que não saberão em que grupo foram colocados, bem como não serão previamente conhecidos pelo cirurgião. A preparação do plasma rico em plaquetas acontecerá 2 horas antes da cirurgia de enxertia. Dez ml de sangue periférico serão coletados e passará por duas centrifugações para obtermos o material desejado. A enxertia das células mononucleares da medula óssea será feita com a mesma agulha utilizada para aspiração, que será guiada por radiografia, e no momento da injeção a pele será perfurada na região da pseudoartrose. Vinte mL da solução contendo células mononucleares da medula óssea serão injetados lentamente através da agulha após, a perfuração da pele será fechada com uma sutura circunferencial (dar pontos na pele) para evitar vazamento da solução contendo as células injetadas. O reparo de lesão ligamentar será realizado por via artroscópica (uma câmera dentro do joelho), assim como a injeção de células. Durante o pós-operatório o participante da pesquisa será mantido sob fixação primária e não será permitida a sustentação de peso durante os primeiros 30 dias após o procedimento. No final do primeiro mês, caso não haja dor e seja observada ponte cortical ou desaparecimento das linhas de fratura em pelo menos três dos quatro cortes vistos em radiografias o gesso ou fixação externa será retirada.

Existem alternativas o tratamento para a pseudoartrose, e estão definidos na literatura médica fixações do foco da fratura através de placas, parafusos, e o fixador externo o mais utilizado atualmente. Os participantes da pesquisa que durante o período entre a seleção e a cirurgia evoluírem com quadro de infecção, poderão ser incluídos no grupo controle e serão submetidos ao tratamento padrão. Cabe ressaltar que o tratamento padrão, preconizado pela sociedade Brasileira de Ortopedia, consiste no uso de enxerto ósseo no foco da pseudoartrose.

Os resultados dos exames serão fornecidos nas consultas de seguimento que ocorrerão em 1, 3 e 6 meses após o procedimento cirúrgico e serão feitas radiografias simples para avaliar a progressão e aparecimento de calo ósseo. Tomografia computadorizada será realizada em 6 meses para verificar o volume do calo mineralizado formado.

Hoje o tratamento convencional padrão utilizado para a pseudoartrose é a cirurgia ortopédica para fixação da fratura com placas, parafusos e tutor intramedular. Para o tratamento das lesões ligamentares do joelho, a cirurgia padrão hoje, é a cirurgia para substituição do ligamento lesionado por um enxerto autólogo (usar um tendão de um músculo para substituir o ligamento com defeito)

A amostra da sua medula óssea passará por análise de laboratório da universidade para a contagem das células que estão contidas nela. Após esta análise e utilização da amostra para seu tratamento, caso haja alguma sobra da amostra, esta será descartada e não será utilizada para outro meio ou pesquisa

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Apesar das múltiplas publicações de séries de casos empregando tratamento semelhante ao que esta sendo proposto neste projeto, os riscos em longo prazo são desconhecidos. O(A) senhor (a)

pode experimentar efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados.

Riscos associados com a cirurgia: Infecção da ferida cirúrgica, Dor, Formação de cicatriz excessiva em torno da ferida. Riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados com a correta utilização das técnicas de assepsia e antisepsia e a correta técnica de coleta de sangue e cirúrgicas serão tomadas para minimizar esses riscos.

Benefícios para o participante da pesquisa

Não há benefício direto para o participante da pesquisa desse estudo. Trata-se de estudo de protocolo clínico testando a hipótese de que a enxertia autóloga de células da medula óssea enriquecidas ou não com plasma rico em plaquetas, para consolidação da pseudoartrose e leão ligamentar do joelho apresenta melhores resultados em relação aos tratamentos convencionais.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a garantir melhores modalidades de tratamento para lesões crônicas que até então não possuem evolução favorável.

Compensação

O(A) senhor(a) não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional, todas as eventuais despesas geradas pela pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador principal.

Será garantido o direito a assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário ao participante da pesquisa

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, o(a) senhor(a) somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, o(a) senhor(a) terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição. O(A) senhor(a) receberá uma via deste termo de consentimento assinada e rubricada, na sua presença, pelo pesquisador principal do estudo e por o(A) senhor(a).

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a O(A) senhor(a) por escrito. Se O(A)

senhor(a) decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante da pesquisa tem direito a tratamento médico de forma integral, gratuita e pelo período que for necessário, na Instituição bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do participante da pesquisa a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo O(A) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O responsável pelo estudo nesta instituição é Prof Dr. Gildasio de Cerqueira Daltro, que poderá ser encontrado no Serviço de Ortopedia e Traumatologia Enfermaria 2D do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (local este de atenção 24h) ou nos respectivos telefones: 3283-8136/71-98696-1222

Endereço e contato do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Endereço: Rua Augusto Viana, s/no - 1o Andar Bairro: Canela CEP: 40.110-060 UF: BA Município: SALVADOR Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com. Horário de atendimento: Segunda a sexta – 8:00h às 12:30h e 13:30 às 17:30h

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado por grupo com diversos profissionais, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos sujeitos de pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado "Estudo randomizado da enxertia autóloga de células da medula óssea enriquecidas ou não com plasma rico em plaquetas, para consolidação da pseudoartrose e leão ligamentar do joelho em relação aos tratamentos convencionais."

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

| | |
|--|------|
| Nome do Participante da pesquisa - Letra de Forma ou à Máquina | Data |
| Assinatura do Participante da pesquisa | |
| Nome do Representante Legal do Participante da pesquisa - Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável) | Data |
| Assinatura do Representante Legal do Participante da pesquisa (quando aplicável) | |
| Nome da pessoa obtendo o Consentimento | Data |
| Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento | |
| Nome do Pesquisador Principal | Data |
| Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal | |
