



**UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS ARARAQUARA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

Eficácia do tratamento das osteonecroses da cabeça femoral na
síndrome Pós-COVID através do transplante autólogo de células
mononucleares da medula óssea

BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES FRANCO

Tese de doutorado

2024

BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES FRANCO

Eficácia do tratamento das osteonecroses da cabeça femoral na
síndrome Pós-COVID através do transplante autólogo de células
mononucleares da medula óssea

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

Orientador : Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido

Co-Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

Araraquara
2024

F825e Franco, Bruno Adelmo Ferreira Mendes

Eficácia do tratamento das osteonecroses da cabeça femoral na síndrome Pós-COVID através do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea / Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco. -- Araraquara, 2024

83 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara

Orientador: Saulo Santesso Garrido

Coorientador: Gildásio de Cerqueira Daltro

1. Osteonecrose. 2. COVID-19 (Doença). 3. Células-tronco. 4. Quadril. 5. Transplante. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Eficácia do tratamento das osteonecroses da cabeça femoral na síndrome Pós-COVID através do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea."

AUTOR: BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES FRANCO

ORIENTADOR: SAULO SANTESSO GARRIDO

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

Prof. Dr. SAULO SANTESSO GARRIDO (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

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

Prof. Dr. LUIS SCHIPER (Participação Virtual)
Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas / Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador

Prof. Dr. DAVI ARAUJO VEIGA ROSARIO (Participação Virtual)
Faculdade de Ciências Tecnológicas - UFBA - Salvador/BA

Dr. MAURICIO DE SOUZA CAMPOS (Participação Virtual)
Instituto de Ciências da Saúde e NECBA / Universidade Federal da Bahia - UFBA - Bahia

Araraquara, 24 de outubro de 2024



Documento assinado digitalmente:
SAULO SANTESSO GARRIDO
Data: 24/10/2024 11:13:04-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

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

Formação acadêmica/ Titulação:

2017 - 2019

Mestrado em Biotecnologia

Universidade Estadual Paulista, UNESP, Brasil.

Título: Estudo randomizado da enxertia de plasma rico em plaquetas para consolidação da pseudoartrose da tíbia em relação aos tratamentos convencionais, Ano de Obtenção: 2019.

Orientador: Saulo Santesso Garrido.

2019 - 2022

Especialização - Residência médica.

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil. Residência médica em: Ortopedia e Traumatologia

Bolsista do(a): Ministério da Educação, MEC, Brasil.

2022 - 2023

Especialização em Cirurgia do quadril e da pelve. (Carga Horária: 3120h).

Clínica Ortopédica e Traumatológica, COT, Brasil.

Orientador: Dr. Luis Schiper.

2012 - 2018

Graduação em Medicina.

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

- Pesquisador membro do grupo de pesquisa Terapias Celulares nas Doenças Ortopédicas e Traumatológicas da Universidade Federal da Bahia
- Pesquisador membro do grupo de pesquisa Terapias Celulares em Anemia Falciformes da Universidade Federal da Bahia
- Professor União Metropolitana de Educação e Cultura, UNIME

ÁREAS DE ATUAÇÃO

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

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

- SANTOS, RAMON SAMPAIO SOUZA ; QUEIROZ, GUILHERME TEIXEIRA LEITE DE ; FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES . Internações por fraturas do fêmur em crianças e adolescentes no Brasil. REVISTA BAIANA DE SAÚDE PÚBLICA (ONLINE), v. 46, p. 232-241, 2022.
- ROSÁRIO, DAVI ARAÚJO VEIGA ; FALEIRO, THIAGO BATISTA ; FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES ; DALTRO, GILDÁSIO DE CERQUEIRA ; MARCHETTO, REINALDO . COMPARISON BETWEEN CONCENTRATED BONE MARROW ASPIRATE AND CORTICOID IN GLUTEAL TENDINOPATHY. Acta Ortopédica Brasileira **JCR**, v. 29, p. 26-29, 2021.
- DALTRO, GILDASIO ; FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES ; VEIGA, D. ; FALEIRO, T. B. ; BOTELHO, V. L. ; DALTRO, P. B. ; MEYER, ROBERTO . Osteonecrosis Development Post Covid-19 Infection. [https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-385X-3\(5\)-087](https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-385X-3(5)-087), v. 5, p. 1, 2021.
- FALEIRO, T. B. ; GOUVEIA, R. ; ABREU, C. ; FRANCO, B. A. F. M. ; SENA, T. ; DALTRO, G. C. ; MEIRELLES, A. V. . Desmoid tumor of the foot: a case report and literature review. American Journal of Orthopedic Research and Reviews, v. 4, p. 4-17, 2021.
- FRANCO, BRUNO ADELMO; FALEIRO, T. B. ; VEIGA, D. ; ABREU, C. ; SENA, T. ; DALTRO, PAULA BRAGA ; OLIVEIRA SOBRINHO, P. . Autologous Bone Marrow Mesenchymal Cell Transplantation in the Treatment of Freiberg's Disease: Case Report. Journal of Regenerative Biology and Medicine, v. 2, p. 1-8, 2020.
- 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, v. 24, p. 1-7, 2019.
- FALEIRO, T. B. ; VEIGA, D. ; FRANCO, BRUNO ADELMO FERREIRA MENDES ; FORTUNA, VITOR ; LEAO, L. F. S. ; PEREIRA, M. R. G. ; DALTRO, GILDASIO . Sociodemographic and Functional Evaluation of Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head Secondary to Sickle Cell Disease. Journal of Orthopedics and Trauma Research. Journal of Orthopedics and Trauma Research, v. 2, p. 3-6, 2019.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

1. DALTRO, PAULA BRAGA ; FALEIRO, THIAGO BATISTA ; FRANCO, B. A. F. M. ; ALCANTARA, O. ; AMARAL, T. ; BOTELHO, V. L. ; TEIXEIRA, T. R. ; VEIGA, DAVI ; MEYER, ROBERTO ; FORTUNA, VITOR . TCD4+ ACTIVATION PROFILE IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS WITH OSTEONECROSIS AND hMSC MEDIATED IMMUNOSUPPRESSION IN VITRO. In: International Society for Stem Cell Research ISSCR 2019 International Symposium, 2019, Toronto. From stem cell biology to new therapies, 2019. v. 1. p. 54-54.

2.

IDIOMAS:

Inglês - Aprovação na prova de proficiência (2012)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes que foram voluntários neste estudo. Às suas famílias pela compreensão e apoio durante esses tempos desafiadores. Aos profissionais de saúde, que incansavelmente estiveram na linha de frente durante a pandemia, cuidando dos enfermos com coragem e compaixão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, coragem e sabedoria concedidas ao longo desta jornada. Sua orientação divina me guiou nos momentos de incerteza e Sua graça me sustentou nos momentos de dificuldade.

A Clarice, minha esposa, que é meu suporte fundamental, pela paciência, carinho e apoio incondicional em todos os dias. Sua presença constante e compreensão nos momentos de ausência e desafios foram essenciais para que eu pudesse me dedicar a este estudo.

Ao estimado professor Gildásio Daltro, cuja orientação, conselhos e incentivo contínuos me acompanham desde a graduação e foram cruciais para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho. Sua sabedoria, paciência e disposição para compartilhar conhecimentos sobre a academia e para além dela a vida, foram inestimáveis. A sua confiança no meu potencial e a sua capacidade de me desafiar a ir além dos meus limites profissionais e acadêmicos foram fundamentais para a realização deste projeto, esteja certo que serei eternamente grato.

Ao querido professor Saulo Santesso peça enestimável que confiou em mim, mesmo nos momentos de distância, e acreditou no meu potencial. Sua confiança, orientação e apoio foram indispensáveis para a realização deste trabalho. Sou imensamente grato pela sua dedicação e por sempre acreditar no meu sucesso.

Aos amigos e colegas de profissão Thiago e Davi, que operaram os pacientes comigo, pela dedicação, competência e colaboração incansável, vocês são exemplos para mim. A Paula e Beatriz pela árdua tarefa de viabilizar as amostras, verificar e garantir a qualidade laboratorial para que os pacientes recebessem o tratamento adequado. Sou grato por ter trabalhado com profissionais tão comprometidas e talentosas.

À minha família, em nome da minha mãe Marisa e meus irmãos Carol, Leonardo e Lucas, tios, sobrinhos, primos e avós que já se foram, mas que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, independentemente das circunstâncias. A fé inabalável, encorajamento constante e amor de vocês me impulsionou a seguir em frente. Vocês são a base sobre a qual construí minha carreira e meus sonhos.



Ministério da Educação
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

DECLARAÇÃO

Para fins de comprovação junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Instituto de Química – UNESP – Campus de Araraquara/SP, declaramos que o método de tratamento das osteonecroses desenvolvidas por pacientes na síndrome Pós-COVID utilizando a técnica de transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea, vem sendo utilizada desde 2005, no serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – HUPES, vinculado à Universidade Federal da Bahia (UFBA), após aprovação do comitê de ética e pesquisa CEP/CAAE atendendo demanda epidemiológica, principalmente após período da pandemia de COVID-19, onde observou-se um expressivo aumento de casos de osteonecroses em pacientes da faixa etária entre 31-64anos. Este método de tratamento é resultado do desenvolvimento do projeto de pesquisa desenvolvido para tratamento das osteonecroses da cabeça femoral de outras etiologias, ampliado para o tratamento de osteonecroses secundárias à infecção da COVID-19 através do transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea desenvolvida pelo aluno Bruno Adelmo Ferreira Mendes Franco do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, sob orientação do Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido e co-orientação do Prof Dr Gildásio de Cerqueira Daltro

CEP: 3460241 – CAAE: 13790619600000049

Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este estudo amplia o conhecimento sobre os efeitos da COVID-19 no sistema esquelético e no risco de osteonecrose. O uso de células-tronco autólogas como tratamento para pacientes pós-COVID-19 oferece uma alternativa inovadora e sustentável, com potencial impacto social e na saúde pública, alinhado aos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study expands knowledge on COVID-19's effects on the skeletal system and osteonecrosis risk. The use of autologous stem cells as a treatment for post-COVID-19 patients offers an innovative and sustainable alternative, with potential social and public health impact aligned with the Sustainable Development Goals

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, gerou impacto significativo mundial, originando-se em Wuhan, China, em dezembro de 2019, e rapidamente se espalhando globalmente. Medidas variaram de lockdowns a distanciamento social devido à alta transmissibilidade do vírus e sua capacidade de infectar assintomáticos. Vacinas altamente eficazes foram desenvolvidas em resposta à emergência médica, enquanto mais de 770 milhões de infecções e 6.95 milhões de óbitos foram registradas até julho de 2023. O surgimento de osteonecroses da cabeça femoral em pacientes pós-infecção, possivelmente relacionado ao uso de corticosteroides, estimulou a busca por compreensão fisiopatológica e tratamentos minimamente invasivos, como autotransplante de células-tronco mesenquimais.

Objetivo: O estudo tem como objetivo principal avaliar a eficácia do transplante autólogo de células mononucleares no tratamento das osteonecroses da cabeça femoral após infecção por coronavírus.

Metodologia: Participaram 15 pacientes com osteonecrose da cabeça femoral pós-COVID-19, entre 31 e 64 anos. A coleta de dados ocorreu de junho de 2021 a julho de 2023. O procedimento de coleta de células-tronco da medula óssea ocorreu sob sedação. O transplante autólogo das células foi guiado por radioscopia. O pós-operatório envolveu restrições e monitoramento clínico, além de correção da dosagem de corticosteroides.

Resultados: Este estudo abrangeu 15 pacientes com osteonecrose da cabeça femoral pós-COVID-19 (total de 18 quadris). Quatro pacientes não fizeram cirurgia, um usou anti-retrovirais para HIV e um não foi localizado. Dos 13 operados, 66.7% eram homens (média de idade de 46.3 anos; 73.3% pardos). A maioria não tinha comorbidades, com 6.6% tendo hipertensão e diabetes. Todos tiveram COVID-19 leve a moderado; 40% dos internados não precisaram de ventilação. 66.7% receberam corticosteroides (35mg de prednisolona/dia). A média entre infecção e sintomas no quadril foi 183.3 dias. A necrose ocorreu principalmente no quadril direito (86.7%), com área média necrosada de 40%. A pontuação do Harris Hip Score pré-operatório foi 65.4, subindo para 75.9 pós-operatório. Um quadril evoluiu para artroplastia total após 14 meses.

Conclusões: A infecção por COVID-19 está relacionada ao aumento da incidência de osteonecrose da cabeça femoral. É essencial aprofundar a investigação biomolecular dos efeitos infecciosos nos vasos e tecidos periarticulares. O uso e duração de corticosteroides estão ligados ao surgimento das osteonecroses. Contrariamente, pacientes que tiveram COVID-19 sem corticosteroides podem também desenvolver osteonecrose devido a possíveis impactos no sistema circulatório. O tratamento com células progenitoras autólogas da medula óssea para osteonecroses do quadril nesses pacientes mostrou promessa, requerendo maior número de participantes em protocolos similares para validação.

Palavras Chaves: Osteonecrose, COVID-19, quadril, células-tronco, transplante

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, has had a significant global impact, originating in Wuhan, China, in December 2019, and rapidly spreading worldwide. Measures varied from lockdowns to social distancing due to the virus's high transmissibility and ability to infect asymptomatic individuals. Highly effective vaccines were developed in response to the medical emergency, while over 770 million infections and 6.95 million deaths were recorded by July 2023. The emergence of femoral head osteonecrosis in post-infection patients, possibly related to corticosteroid use, prompted the search for pathophysiological understanding and minimally invasive treatments, such as autologous mesenchymal stem cell transplantation. **Objective:** The study aims to assess the efficacy of autologous mononuclear cell transplantation in the treatment of femoral head osteonecrosis after coronavirus infection. **Methodology:** Fifteen patients with post-COVID-19 femoral head osteonecrosis, aged 31 to 64 years, participated. Data collection occurred from June 2021 to July 2023. The bone marrow stem cell collection procedure was performed under sedation. Autologous cell transplantation was guided by fluoroscopy. Postoperative care included restrictions, clinical monitoring, and corticosteroid dose correction. **Results:** This study included 15 post-COVID-19 femoral head osteonecrosis patients (total of 18 hips). Four patients did not undergo surgery, one used antiretrovirals for HIV, and one could not be located. Of the 13 operated cases, 66.7% were male (average age 46.3 years; 73.3% non-white). Most had no comorbidities, with 6.6% having hypertension and diabetes. All experienced mild to moderate COVID-19; 40% of hospitalized patients did not require ventilation. Sixty-six point seven percent received corticosteroids (35mg prednisolone/day). The average time between infection and hip symptoms was 183.3 days. Necrosis mainly affected the right hip (86.7%), with an average necrotic area of 40%. Preoperative Harris Hip Score averaged 65.4, rising to 75.9 postoperatively. One hip underwent total arthroplasty after 14 months. **Conclusions:** COVID-19 infection is linked to increased femoral head osteonecrosis incidence. It is crucial to delve into the biomolecular investigation of infectious effects on periarticular vessels and tissues. The use and duration of corticosteroids are associated with osteonecrosis onset. Conversely, COVID-19 patients without corticosteroids may also develop osteonecrosis due to potential impacts on the circulatory system. Treatment with mesenchymal stem cells for hip osteonecrosis in these patients shows promise, necessitating a larger number of participants in similar protocols for validation.

Keywords: Osteonecrosis, COVID-19, stem cells, hip, transplant

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Região epifisária proximal do fêmur
Figura 2	Ligamento redondo
Figura 3	Acetábulo
Figura 4	Cápsula articular do quadril
Figura 5	Cabeça femoral
Figura 6	Trabéculas ósseas do fêmur
Figura 7	Artérias da bacia e região proximal do fêmur
Figura 8	Artérias do membro inferior
Figura 10	Ponto de entrada no oso ilíaco para a técnica de aspiração da medula óssea
Figura 11	Sistema Sepax®
Figura 12	Concentrado células após separação pelo SEPAX®
Figura 13	Transplante autólogo da CPMO guiada por radioscopia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes portadores de pseudoartrose

Tabela 2 Dados comparativos entre os grupos co

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribuição do HHS pré e pós

Gráfico 2 Variação média do HHS

Gráfico 3 Associações da variáveis

LISTA DE ABREVIATURAS

ONCF – Osteonecrose da cabeça femoral

CPMO - Células Progenitoras Autólogas da Medula Óssea

EVA - Escala visual analógica

TC – Tomografia computadorizada

BMAC – Concentrado de aspirado da medula óssea

ATQ – Artroplastia total do quadril

C-HUPES – Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos

PCR – Reação em cadeia de polimerase

CFU-GM – Unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos

CFU-F – Unidades formadoras de colônias de fibroblastos

HHS – Harris Hip Score

HIV – Virus da Imunodeficiência humana

OMS – Organização mundial da saúde

ACE – Enzima conversora de angiotensina

PAI – Ativador de plasminogênio

TPA – Ativador de plasminogênio tecidual

SUMÁRIO

1	Introdução	17
2	Objetivos	45
3	Metodologia	46
4.	Resultados	56
5.	Discussão	61
6.	Conclusões	71
7.	Referências bibliográficas	72
8	Anexo A	79
9.	Anexo B	83

1. Introdução

1.1. Anatomia

O fêmur, é o osso mais longo em nosso corpo. Sua extremidade superior é marcada por uma cabeça esférica e um colo, além de duas projeções proeminentes, os trocanteres maior e menor, que emergem na região superior do corpo do fêmur (figura 1).

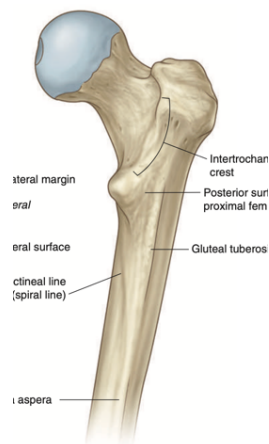


Figura 1 – Região epifisária proximal do fêmur. (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

A cabeça do fêmur possui uma forma esférica e se encaixa perfeitamente no acetábulo, articulando-se de forma eficaz a garantir a sustentação do peso corporal e a mobilidade desta articulação. Um acidente anatômico marcante da cabeça femoral é a fôvea, que não se articula e está presente na sua face interna, e é responsável

pela fixação do ligamento da cabeça femoral, ligamento redondo (Figura 2)(MOORE; DALLEY, 1999).

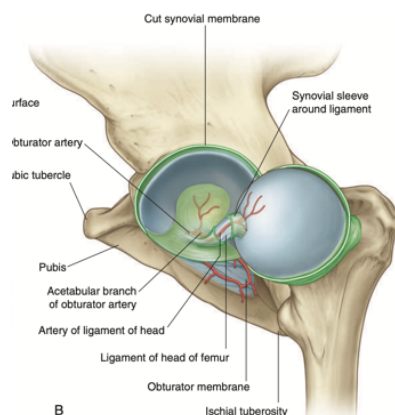


Figura 2 – Ligamento redondo. (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

O colo do fêmur assume a forma de um suporte cilíndrico, conectando a cabeça à parte central do osso. Ele se projeta superomedialmente a partir do corpo do fêmur, em um ângulo de aproximadamente 125° , com discreta anteversão de 15° . Esta orientação do colo em relação ao eixo principal amplifica a gama de movimentos da articulação do quadril(MOORE; DALLEY, 1999; ZLOTOROWICZ et al., 2013).

Na porção superior do corpo do fêmur, encontramos o trocanter maior e o trocanter menor, destacados locais de fixação para os músculos que são responsáveis pelos movimentos do quadril. Destacando a articulação do quadril, essa junta sinovial reúne a cabeça do fêmur e o acetábulo do osso pélvico (Figura 3). Conforme sua anatomia esferoidal, o quadril prioriza a estabilidade e o suporte de peso sobre a mobilidade. A variedade de movimentos inclui flexão, extensão, abdução, adução, rotação medial e lateral, bem como circundução(MOORE; DALLEY, 1999; STANDRING, 2016).

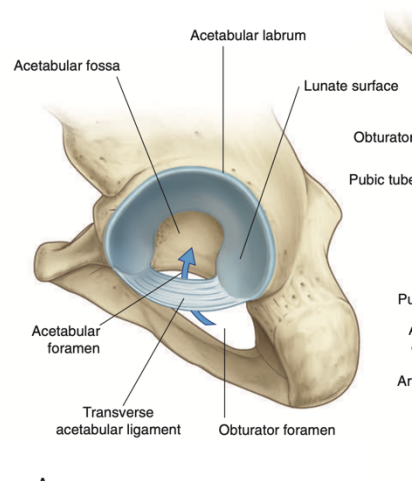


Figura 3 – Acetábulo. (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

As superfícies articulares da articulação do quadril consistem na cabeça esférica do fêmur e na face semilunar do acetábulo. O acetábulo circunda quase completamente a parte hemisférica da cabeça do fêmur, exercendo um papel fundamental na estabilidade da articulação. A depressão acetabular não articulada contém tecido conjuntivo frouxo, enquanto a face semilunar é revestida com cartilagem hialina, sendo mais larga na região superior. Além da fôvea, a cabeça do fêmur também é revestida por cartilagem hialina. A borda do acetábulo é levemente elevada por uma estrutura fibrocartilaginosa, conhecida como lábio acetabular. Na parte inferior, o lábio forma uma estrutura chamada de ligamento acetabular transverso, que atravessa a incisura acetabular, transformando-a em um forame (Figura 3). O ligamento da cabeça femoral, é uma faixa delicada de tecido conjuntivo, que une a fôvea na cabeça do fêmur e à fossa acetabular, ligamento acetabular transverso e margens da incisura acetabular (Figura 2). Esse ligamento transporta um pequeno ramo da artéria obturadora, contribuindo para o suprimento sanguíneo da cabeça femoral (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014; STANDRING, 2016).

A partir da margem da cabeça do fêmur, uma membrana sinovial reveste o colo do fêmur antes de se refletir na membrana fibrosa, a cápsula articular que é fibrosa, robusta e tipicamente espessa e envolve a articulação do quadril. Medialmente, ela se ancora na margem do acetábulo, no ligamento acetabular transverso e na margem adjacente ao forame obturador (Figura 4). Na lateral, conecta-se à linha intertrocanterica na face frontal do fêmur e ao colo do fêmur logo proximal à crista intertrocanterica na superfície traseira (MOORE; DALLEY, 1999).

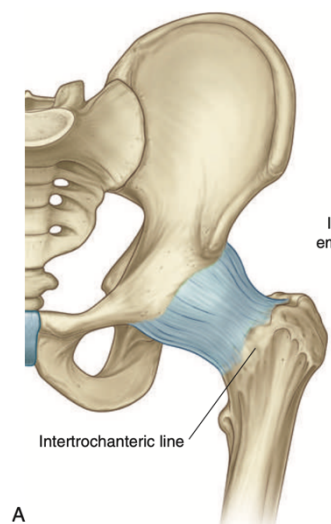


Figura 4 – Capsula articular do quadril. (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

1.1.1 Cabeça femoral

O desenvolvimento da cabeça femoral segue o padrão de ossificação endocondral, característico da maioria dos ossos longos. A ossificação da cabeça femoral inicia-se por volta do primeiro ano de vida e completa-se ao redor dos dezoito anos de idade.

Esta extremidade proximal do fêmur, é sustentada pelo colo femoral e estabelece uma articulação com o acetábulo da pelve. Essa estrutura exibe uma configuração predominantemente esférica em aproximadamente dois terços de sua extensão e existe uma cavidade medial denominada fôvea, a qual assume papel crucial como local de fixação do ligamento redondo(Figura 5). É pertinente destacar a relevância clínica dessa estrutura, uma vez que fraturas e deslocamentos na região do quadril apresentam associação com a grave complicação da necrose avascular da cabeça femoral. (GOMES, 2010; MOORE; DALLEY, 1999; STANDRING, 2016)

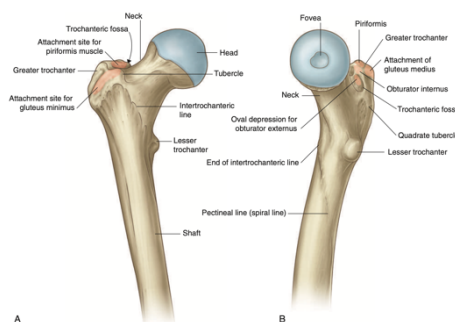


Figura 5 – Cabeça femoral. (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

No contexto anatômico da articulação do quadril, a cabeça femoral desempenha o papel análogo a uma "bola", conferindo-lhe notável grau de mobilidade. Tal estrutura apresenta um revestimento cartilaginoso articular e estabelece contato com a superfície semilunar do acetábulo. Trabalhando em conjunto com o segmento proximal do fêmur, a cabeça femoral é composta por complexas disposições trabeculares, as quais conferem suporte ao organismo como um todo. Essa arquitetura óssea segue os princípios enunciados na Lei de Wolff, onde as principais trabéculas de compressão dispõem-se verticalmente da porção superior da cabeça femoral até o colo medial, enquanto as principais trabéculas tensionais estendem-se da porção inferior da cabeça femoral até o córtex lateral. Trabéculas secundárias, por

sua vez, acompanham as linhas de tensão presentes no osso proximal do fêmur. Adicionalmente, destaca-se a presença de uma região com menor densidade trabecular, conhecida como triângulo de Ward, local de fragilidade do colo femoral (Figura 6)(AZAR; CANALE; BEATTY, 2021; GOMES, 2010; MOORE; DALLEY, 1999).

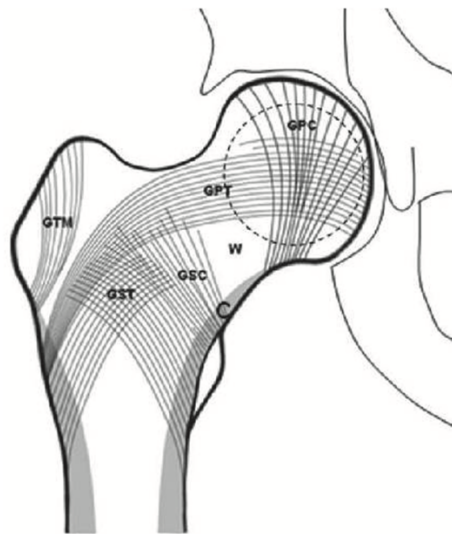


Figura 6 - Trabéculas ósseas do fêmur

Ramificando-se da aorta abdominal, a artéria ilíaca comum se divide em artéria ilíaca interna, que é responsável em sua maior capacidade por vascularizar a região interna da pelve e a artéria ilíaca externa, que emitirá os principais ramos para o membro inferior. A continuação da artéria ilíaca externa, após o ligamento inguinal, é conhecida como artéria femoral e desempenha um papel crucial como a principal via de suprimento sanguíneo para o membro inferior. Esta artéria passa profundamente pelo triângulo femoral, localizado entre a espinha ilíaca ântero superior e a sínfise púbica. Aqui, ela é acompanhada pelo nervo femoral e pela veia femoral. A trajetória da artéria femoral se estende sobre as margens dos músculos iliopsoas e pectíneo,

que formam a base do trígono(GROSE et al., 2008; MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014; STANDRING, 2016; ZLOTOROWICZ et al., 2013).

Vários ramos importantes originam-se da face anterior da parte proximal da artéria femoral. Estes incluem a artéria epigástrica superficial, as artérias circunflexas ilíacas superficiais e as artérias pudendas externas superficiais e profundas. Um ramo significativo da artéria femoral é a artéria femoral profunda, que é responsável pela maior parte do suprimento sanguíneo para a coxa. Esta artéria se origina da parte lateral ou posterior da artéria femoral, dentro do trígono femoral. Na porção média da coxa, a artéria femoral profunda emite três a quatro artérias perfurantes que se entrelaçam na face posterior do fêmur. Estas artérias perfurantes fornecem sangue aos músculos adutor magno, isquiotibiais e vasto lateral(GROSE et al., 2008; MOORE; DALLEY, 1999; ZLOTOROWICZ et al., 2013).

As artérias circunflexas femorais circundam a parte superior do corpo do fêmur e estabelecem conexões entre si e com outras artérias destinadas ao suprimento dos músculos da coxa e a região proximal do fêmur. A artéria circunflexa femoral medial é especialmente importante, por ser a principal fonte de vascularização para a cabeça e o colo do fêmur (Figuras 7 e 8). Isso torna a cabeça femoral vulnerável à necrose avascular em situações de fratura do colo ou formação de coágulos sanguíneos ou de gordura, devido à suscetibilidade a lesões desses vasos(GROSE et al., 2008; MOORE; DALLEY, 1999; STANDRING, 2016; ZLOTOROWICZ et al., 2013).

A artéria circunflexa femoral lateral, que passa lateralmente através da cápsula articular espessa do quadril, supre principalmente os músculos da face lateral da

coxa. A artéria obturatória colabora com a artéria femoral profunda através de ramos anteriores e posteriores que se conectam. Além disso, a artéria do ligamento redondo, que se origina do ramo posterior da artéria obturatória, desempenha um papel secundário na irrigação da cabeça femoral, sendo especialmente importante em crianças (GROSE et al., 2008; MOORE; DALLEY, 1999; ZLOTOROWICZ et al., 2013).

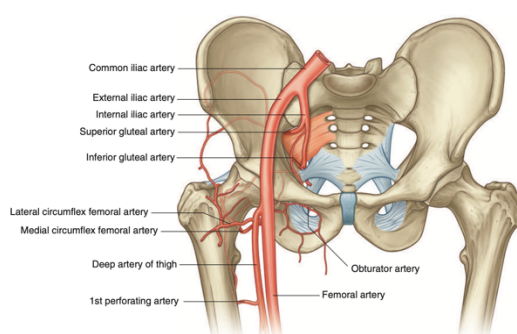


Figura 7– Artérias da bacia e região proximal do fêmur. (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

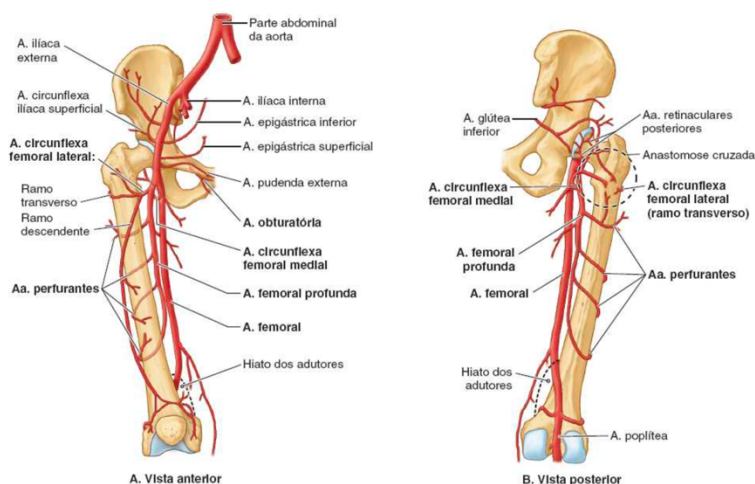


Figura 8– Artérias do membro inferior (MOORE; DALLEY, 1999; MOORE, 2014).

1.2 -Epidemiologia

A incidência da ONCF varia, estimando-se de 20.000 a 30.000 novos casos por ano, e sua patogênese está relacionada com diversos fatores como uso de álcool, coagulopatias, trauma, uso de corticoesteróides, ainda que a causa específica da doença permaneça incerta (JEYARAMAN et al., 2021). A verdadeira incidência da ONCF é desconhecida, mas entre 10.000 e 20.000 novos casos são diagnosticado nos Estados Unidos anualmente. Muitas vezes, o diagnóstico é feito em articulações já com quadro de necrose onde há desabamento da cabeça femoral, quando procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos não são mais eficazes(GUO et al., 2014).

A relação entre o gênero e incidência de ONCF apresenta uma incidência maior em homens do que em mulheres, especialmente em pacientes com idade menor que 49 anos. Além disso, o uso de esteroides, em particular múltiplos tipos e altas doses, está associado a um aumento da incidência de ONCF. A idade dos pacientes também desempenha um papel importante, pacientes com menos de 36 anos sendo mais suscetíveis à ONCF induzida por esteroides.(GUO et al., 2014).

1.3 - Fisiopatologia

A fisiopatologia exata da osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) ainda é incerta, porém algumas teorias ligadas às condições que levam à hipercoagulabilidade ou à formação de êmbolos que interrompem o fluxo sanguíneo para a cabeça femoral, foram propostas para explicar esse processo. Para os casos de ONCF secundários a

causas traumáticas, é importante observar que a maior parte do suprimento sanguíneo da cabeça femoral provém das artérias retinaculares, que alimentam a porção superolateral de sustentação de peso da cabeça femoral. Esses vasos retinaculares são ramos da artéria epifisária lateral. Uma das teorias predominantes sugere que a alteração no fluxo sanguíneo intravascular desempenha um papel crucial na iniciação da ONCF. Essas alterações podem ocorrer devido a doença descompressiva, radiação ou fatores de risco bem estabelecidos como o tabagismo e uso excessivo de álcool. Uma parcela dos casos de ONCF ocorrem secundariamente à coagulação intravascular que ocorre devido distúrbios de coagulação, como trombofilia hereditária, e levar à oclusão vascular. A compressão extravascular pode resultar da lesão dos vasos da cabeça femoral, permitindo o acúmulo de gordura e sangue no espaço extravascular, causando alterações no fluxo sanguíneo. Além disso, a fisiopatologia envolve uma interação entre comprometimento vascular, alterações nas células ósseas, fatores de risco e possivelmente fatores genéticos. O comprometimento vascular pode ser causado por distúrbios de coagulação, enquanto as alterações nas células ósseas podem levar a danos na estrutura óssea. (PETEK; HANNOUCHE; SUVA, 2019; REZUS et al., 2021; SEAMON et al., 2012).

Os fatores de risco desempenham um papel importante na fisiopatologia da ONCF. Dois dos fatores mais notáveis são a administração de corticosteroides e o consumo excessivo de álcool. Os corticosteroides podem induzir vasoconstrição, aumentar a produção de fatores pró-coagulantes, promover a adipogênese e reduzir a osteogênese, afetando negativamente a reparação e a remodelação óssea. O álcool, por sua vez, interfere na diferenciação das células mesenquimais e pode resultar em

uma capacidade reduzida de diferenciação em direção às células osteoblásticas. Apesar desses fatores de risco conhecidos, é importante observar que nem todos os indivíduos expostos a esses fatores desenvolvem ONCF, sugerindo a possível influência de fatores genéticos na susceptibilidade à doença. (GEORGE; LANE, 2022; KANG et al., 2013; REZUS et al., 2021). Além disso, os estudos de ASANO et al., 2003; CHAO et al., 2003; KURIBAYASHI et al., 2008 identificaram mutações genéticas associadas à ONCF em famílias específicas, mas até o momento, não existem marcadores de triagem disponíveis para a detecção precoce da doença.

Além das causas traumáticas e dos fatores de risco conhecidos, a fisiopatologia da osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) também pode estar relacionada a outras condições médicas subjacentes. Entre essas condições, destacam-se as hemoglobinopatias, como talassemia e anemia falciforme, que afetam a deformabilidade dos glóbulos vermelhos e podem causar bloqueios na microcirculação óssea, levando ao infarto ósseo. Coagulopatias, como hemofilia e afibrinogenemia congênita, podem predispor a hemorragias na articulação do quadril, aumentando a pressão intra-articular e comprometendo o fluxo sanguíneo para a cabeça femoral, potencialmente desencadeando a ONCF. Além disso, distúrbios mieloproliferativos, doenças autoimunes (como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide), distúrbios metabólicos (como diabetes mellitus e hiperlipidemia) e insuficiência renal também foram associados à ONCF. Portanto, a fisiopatologia da ONCF é multifatorial e pode estar relacionada a uma variedade de condições médicas subjacentes que afetam o fluxo sanguíneo e a saúde óssea (HOUDEK et al., 2018; LEANDRO et al., 2022).

1.4- Diagnóstico

A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) é uma condição que requer diagnóstico precoce e preciso para um manejo adequado. O prognóstico da ONCF está diretamente ligado ao estágio e localização da doença, o que influencia seu desfecho clínico e a necessidade de intervenções terapêuticas. Segundo Boontanapibul et al (2020), o diagnóstico precoce da ONCF é crucial para evitar a progressão para colapso subcondral e artropatia incapacitante(BOONTANAPIBUL et al., 2020).

A avaliação da ONCF deve considerar o diagnóstico diferencial para descartar outras condições clínicas semelhantes. A síndrome do Edema da Medula Óssea (BMES) pode apresentar sintomas semelhantes à ONCF, mas a característica distintiva da BMES é a regressão espontânea da dor ao longo de vários meses(BOONTANAPIBUL et al., 2020). Além disso, é importante considerar a possibilidade de fratura por insuficiência subcondral, que apresenta características distintas na ressonância magnética em comparação com a ONCF(CHOI; STEINBERG; Y. CHENG, 2015).

Quando se trata de métodos de imagem para diagnóstico, a ressonância magnética é considerada a modalidade de escolha devido à sua alta sensibilidade e especificidade (CHOI; STEINBERG; Y. CHENG, 2015). Radiografias simples também são úteis, especialmente para estágios intermediários e avançados da doença, enquanto a tomografia computadorizada pode ser valiosa para detectar fraturas subcondrais.

Estão descritas na literatura inúmeras escalas e índices para a classificação dos estágios da ONCF. Uma das mais utilizadas e presente em considerável parcela dos

estudos publicados sobre esse tema e por isto, escolhida para ser utilizada nesta pesquisa, foi publicada originalmente por Ficat e Arlet em 1964 e modificada por eles posteriormente (FICAT, 1985).

Esta classificação determina seis estágios para a ONCF. Estágio 0 - Radiografias normais (quadril silencioso), I - Anormalidade imperceptível ou pequenas alterações de osteopenia, II - Lesões escleróticas ou císticas, IIa. Alterações radiológicas focais, IIb. Sinal do crescente sem achatamento da cabeça femoral, III - Achatamento da cabeça femoral ou colapso da cabeça femoral, espaço articular normal, IV Colapso da cabeça femoral e osteoartrite do quadril (colapso do espaço articular, alterações acetabulares).

A detecção precoce da ONCF em pacientes pós-Covid é crucial para evitar complicações graves e melhorar o prognóstico. Portanto, a compreensão dos fatores de risco, a avaliação clínica cuidadosa e o uso apropriado de métodos de imagem são fundamentais para um diagnóstico preciso e oportuno, permitindo intervenções terapêuticas eficazes e preservação articular.

1.5- Anamnese

A queixa mais comum nos casos de osteoecrose é dor no quadril que irradia para a região inguinal. A dor pode ser diária ou episódica e tem a característica de piorar com o movimento. Esta dor pode confundir o examinador quanto a possíveis causas sacrais, sacroilíacas, sacrococcígeas, lombar baixa e ciática.

Comorbidades que estão claramente associadas com a osteonecrose são as hemoglobinopatias. O questionamento sobre a presença dessas comorbidades devem fazer parte da anamnese pois auxilia no diagnóstico, guia o tratamento e altera o prognóstico da doença (GRIMALDI, A.; FEARON, 2015).

1.6- Exame físico

A avaliação do paciente é baseado na busca por fonte de dor. Ela pode ser gerada por mobilização do quadril ou até mesmo durante a realização das atividades da vida diária. Em muitos casos ocorre claudicação e debilidade durante a marcha ou aos movimentos corriqueiros de sentar e levantar, gerando um quadro de restrição funcional importante para os doentes (FEARON et al., 2014; LEQUESNE et al., 2008).

1.7- Exames complementares

A osteonecrose, uma condição em que o suprimento sanguíneo insuficiente resulta na morte do tecido ósseo, é frequentemente diagnosticada por meio de exames de imagem, como radiografia e ressonância nuclear magnética (RNM). Esses métodos desempenham um papel crucial na confirmação do diagnóstico e na avaliação da extensão da doença. Ao combinar informações demográficas, histórico médico e exame clínico detalhado, os profissionais de saúde podem obter uma visão abrangente do quadro clínico do paciente. Dados como idade, histórico de trauma, consumo de álcool e esteróides, duração dos sintomas, além de parâmetros como tempo de caminhada, tempo em pé, dor e incapacidade medida pela Escala Visual Analógica (EVA) são coletados para a caracterização do paciente (AGARWALA, 2005).

A avaliação radiológica é fundamental no diagnóstico e monitoramento da osteonecrose. Estudos têm demonstrado a utilidade da tomografia computadorizada (TC) na detecção de fraturas subcondrais, com vantagens sobre a RM. A TC é particularmente eficaz na triagem de fraturas, podendo identificar pacientes com osteonecrose que também apresentam fraturas iminentes. No entanto, a aplicação de terapias como a injeção de células nesse cenário ainda precisa ser investigada. Paralelamente, a descompressão central tem sido considerada uma opção de tratamento, especialmente devido a avanços técnicos recentes que aumentaram sua taxa de sucesso(DALTRO et al., 2018a).

A ressonância magnética é amplamente reconhecida como o padrão ouro para o diagnóstico da osteonecrose devido à sua alta sensibilidade na detecção de sinais precoces da doença. Através de técnicas avançadas, como a ressonância magnética ponderada em difusão e a ressonância magnética com perfusão realçada por gadolínio, é possível melhorar ainda mais as capacidades diagnósticas da RM. A ressonância magnética de perfusão, por exemplo, é valiosa na distinção entre condições semelhantes, como edema da medula óssea e fraturas por insuficiência subcondral. Além disso, a cintilografia óssea de corpo inteiro pode ser usada como alternativa em pacientes de risco(CHOI; STEINBERG; Y. CHENG, 2015).

A avaliação pós-operatória por ressonância magnética revelou áreas subcondrais de osteonecrose em estágio inicial, acompanhadas de edema difuso da medula óssea. A ausência de erosão ou fratura do osso subcondral, aliada à preservação do contorno normal da cabeça epifisária e do espaço articular, sugere estabilidade das lesões. No entanto, a limitação na realização de ressonâncias magnéticas de

acompanhamento, devido a custos associados, representa um desafio na avaliação de pacientes assintomáticos com doença falciforme(DALTRO et al., 2010).

Em suma, a combinação de exames de radiografia e ressonância magnética desempenha um papel vital na detecção, diagnóstico e monitoramento da osteonecrose da cabeça femoral. A ressonância magnética se destaca como um método sensível e específico, permitindo não apenas a identificação precoce da doença, mas também contribuindo para sistemas de classificação mais abrangentes e precisos. Com abordagens terapêuticas em constante evolução, a avaliação detalhada por meio desses exames é essencial para informar decisões de tratamento e melhorar os resultados clínicos(CHOI; STEINBERG; Y. CHENG, 2015)C.

1.8 Contextualização da osteonecroses da cabeça femoral

A osteonecrose é uma das complicações musculoesqueléticas mais comuns associadas à anemia falciforme, sendo a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) uma manifestação prevalente e notadamente debilitante. Sua frequência varia de aproximadamente nove a 37%. Pacientes com ONCF enfrentam o impacto do colapso do osso subcondral, o que resulta em dor e limitação da função do quadril, bem como impactos no desempenho acadêmico e na qualidade de vida geral. Hernigou et al. descreveram previamente a história natural da ONCF em pacientes falciformes assintomáticos, mostrando que mesmo indivíduos classificados como Steinberg estágio I (radiografia normal, ressonância magnética e/ou cintilografia anormal) podem desenvolver sintomas dolorosos em média após 28 meses, que precedem o colapso da cabeça femoral por cerca de 20 meses. O tempo médio entre os primeiros sinais de imagem e o colapso foi de aproximadamente 40 meses, sendo este último

um marcador determinante que frequentemente leva à necessidade de cirurgia(DALTRO et al., 2018b; HERNIGOU; BEAUJEAN, 2002).

A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF), também conhecida como necrose avascular ou necrose isquêmica da cabeça femoral, é uma doença crônica degenerativa que afeta a articulação do quadril. A doença é caracterizada pela progressiva necrose das células osteogênicas e da medula óssea, resultando em colapso da cabeça femoral e potencial degradação completa da articulação do quadril. Três hipóteses foram postuladas para explicar sua patogênese, incluindo trombose ou embolia de capilares funcionais, declínio no número de células osteogênicas e apoptose de células-tronco osteogênicas(DE VOS et al., 2010).

A ONCF envolve a morte de osteócitos e medula óssea e ocorre devido ao fornecimento sanguíneo inadequado a uma área específica do osso subcondral, sendo por vezes denominada de "doença coronariana do quadril" devido à sua semelhança com condições isquêmicas cardíacas. A doença pode ser assintomática em seus estágios iniciais, sendo a dor na região da virilha um sintoma comum. Esta dor pode irradiar para a nádega ou joelho ipsilateral e se agrava durante o suporte de peso, aliviando-se em repouso. A amplitude de movimento do quadril fica limitada, especialmente a abdução e rotação interna, e a rotação passiva causa desconforto(BOONTANAPIBUL et al., 2020).

Esta condição pode ser desencadeada por diversos fatores, incluindo trauma, uso de corticosteroides, consumo excessivo de álcool, quimioterapia, coagulopatia, entre outros. O diagnóstico precoce da ONCF depende principalmente dos sintomas

relatados pelo paciente, e a falta de busca por atendimento médico pode retardar a intervenção até que a doença esteja em estágios avançados(HINES et al., 2021).

A patogênese da osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) é multifatorial e inclui predisposições genéticas e exposição a fatores de risco específicos. A interação entre fatores genéticos e não genéticos desempenha um papel importante na patogênese da ONCF(GLUECK; FREIBERG; WANG, 2008).

Em conclusão, a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) é uma condição debilitante e progressiva que afeta a articulação do quadril, resultando na morte das células osteogênicas e da medula óssea, colapso da cabeça femoral e, eventualmente, artrite degenerativa. Sua patogênese é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e não genéticos, e é frequentemente marcada pela isquemia local devido ao comprometimento do fluxo sanguíneo. O diagnóstico precoce é crucial para intervenções eficazes, visto que a doença pode ser assintomática em seus estágios iniciais, e o colapso articular pode levar à necessidade de tratamento cirúrgico. Mais pesquisas são necessárias para compreender completamente a etiologia e a patogênese da ONCF e desenvolver abordagens de tratamento mais eficazes(HINES et al., 2021).

1.9 TRATAMENTOS

1.9.1 – Modalidades conservadoras

O tratamento não cirúrgico da osteonecrose do quadril compreende uma variedade de abordagens destinadas a aliviar sintomas dos pacientes. Essas estratégias são fundamentais para pacientes que não são candidatos à cirurgia ou que preferem

evitar procedimentos invasivos. Estão enquadrados nesse grupo, os pacientes que mantêm a esfericidade da cabeça femoral, que apresentam dor leve e mantêm o arco de movimento preservado (Ficat I).

Os tratamentos conservadores podem ser agrupados em três categorias principais: medicação oral e dieta, modalidades não farmacológicas e tratamentos não operatórios combinados(CHUGHTAI et al., 2017).

O tratamento medicamentoso desempenha um papel relevante, com uma combinação de agentes farmacológicos, como anticoagulantes, medicamentos que aumentam a fibrinólise, vasodilatadores e redutores de lipídios, podem ser utilizados. Também é possível combinar medicamentos que inibem a formação de osteoclastos com medicamentos que estimulam a osteogênese(ZHAO et al., 2020). Outras classes de agentes farmacológicos foram estudadas, incluindo estatinas, fatores antiapoptóticos, fatores angiogênicos e de crescimento, remédios fitoterápicos dentre outros, embora os resultados dessas investigações tenham sido inconclusivos. Um análogo da prostaglandina, o Iloprost, demonstrou resultados promissores em aliviar a dor e diminuir o tamanho das lesões em pacientes com osteonecrose atraumática(CHUGHTAI et al., 2017).

Uma das estratégias centrais nas modalidades não farmacológicas é o suporte de peso protetor, que implica na restrição de atividades de impacto e de carga sobre o quadril afetado. Recomenda-se o uso de muletas como meio eficaz de alívio da dor, enquanto o uso de cadeira de rodas não é recomendado.

Outras modalidades não farmacológicas incluem terapias físicas como ondas de choque extracorpóreas, campo eletromagnético e terapias de oxigênio de alta

pressão, que podem contribuir para a melhoria dos sintomas e da funcionalidade(ZHAO et al., 2020). Além disso, o oxigênio hiperbárico (OHB) mostrou-se eficaz no alívio da dor em pacientes com osteonecrose da cabeça femoral em comparação com o ar comprimido(CAMPORESI et al., 2010).

No entanto, é importante observar que os tratamentos combinados podem ser desafiadores para os pacientes devido à duração e frequência necessárias. Além disso, essas abordagens nem sempre estão amplamente disponíveis. A eficácia do tratamento não operatório da osteonecrose do quadril permanece incerta, e são necessários mais ensaios clínicos randomizados para esclarecer melhor seus benefícios(CHUGHTAI et al., 2017).

1.9.2 – Modalidades cirurgicas

Existem diferentes métodos cirúrgicos para abordar a ONCF, que podem ser divididos em duas categorias principais: métodos de reparo e reconstrução que preservam a cabeça femoral do paciente e a substituição da articulação do quadril. Os métodos de preservação da cabeça femoral incluem a descompressão central, a osteotomia e o transplante ósseo com ou sem vascularização (HOUDEK et al., 2018; WANG; XU; ZHOU, 2023; ZHAO et al., 2020). Esses métodos são mais apropriados para pacientes intermediários da ONCF (Ficat IIa), com um volume necrótico superior a 15%, e podem adiar a necessidade de substituição da articulação do quadril(ZHAO et al., 2020).

A descompressão central é um procedimento que pode ser escolhido quando os resultados de exames de imagem, como angiografia por ressonância magnética (ARM) e ressonância nuclear magnética (RNM), sugerem características de estase

venosa precoce no suprimento sanguíneo da cabeça femoral. Esse procedimento tem evoluído ao longo do tempo e pode ser subdividido em descompressão do núcleo por perfuração múltipla e descompressão do núcleo por meio de um canal espesso. A diferença principal entre eles está no diâmetro do canal de descompressão, sendo o da perfuração múltipla de 3, 3,5 ou 4 mm, enquanto o do canal espesso é de 6 mm ou mais(ZHAO et al., 2020).

A descompressão do núcleo necrótico é amplamente utilizada nos estágios iniciais da ONCF e é considerada segura e com baixa taxa de complicações. Há relatos de até 70% de resultados satisfatórios quando o procedimento é realizado antes do colapso da cabeça femoral e em lesões menores(PIERCE et al., 2015). Esse procedimento, que pode ser realizado isoladamente ou em combinação com outros, como enxertia óssea, oferece vários benefícios, incluindo a diminuição da pressão intraóssea e estímulos angiogênicos e osteogênicos, além de alívio significativo da dor. No entanto, o período de descarga de peso recomendado após a descompressão varia consideravelmente na literatura, indo de 6 a 24 semanas(MIYAHARA et al., 2022).

A descompressão central, apresenta resultados favoráveis especialmente em quadris com lesões sintomáticas, menores e pré-colapso. A sobrevivência após a descompressão central é alta, com taxas de sucesso relatadas de 100% para lesões em estágio I e 80% para lesões em estágio IIa e IIb em um follow-up de três anos(NEUMAYR et al., 2006). Além disso, um estudo comparativo entre descompressão central e perfuração múltipla encontrou diferenças mínimas nas chances de melhora, sugerindo que a perfuração múltipla pode ser uma alternativa apropriada à descompressão central(CHUGHTAI et al., 2017).

A combinação da descompressão central com implantação de concentrado de aspiração de medula óssea autóloga (BMAC) em lesões necróticas são objetos de estudos (GANGJI et al., 2004; SEN et al., 2012; YAMASAKI et al., 2010). Essa abordagem mostrou ser mais eficaz do que a descompressão central isolada na melhoria da dor e da função do quadril e na redução da progressão para fraturas subcondrais em casos de ONCF precoce. No entanto, falta padronização nos procedimentos relacionados à origem da medula óssea, na quantificação do transplante e no processamento das células, o que destaca a importância de estabelecer procedimentos padronizados para o tratamento da ONCF com base em enxerto ósseo e descompressão central baseada em células mesenquimais (WANG; XU; ZHOU, 2023).

As cirurgias para substituição protética da articulação do quadril são atualmente largamente utilizadas e são consideradas o tratamento definitivo para a osteonecrose. A artroplastia parcial do quadril, incluindo componentes unipolares e bipolares foi considerada uma opção no passado para postergar a artroplastia total. Ela oferecia vantagens como estabilidade proporcionada por grandes cabeças, menor tempo cirúrgico e a possibilidade de conversão para artroplastia total do quadril (ATQ) posteriormente. No entanto, essa abordagem tem sido cada vez mais reservada para pacientes mais idosos com expectativa de vida limitada, devido a complicações de curto prazo e à rápida deterioração dos resultados, resultante do desgaste da cartilagem acetabular (MIYAHARA et al., 2022)

A artroplastia total do quadril (ATQ) é indicada quando a cabeça femoral está colapsada e a articulação coxofemoral degenerou-se a ponto de não ser possível a salvação da cabeça. Esse procedimento é altamente eficaz na restauração da função

articular e na melhoria da qualidade de vida. No entanto, a maioria dos pacientes diagnosticados com osteonecrose do quadril é composta por adultos jovens e ativos, o que exige uma abordagem cautelosa na indicação da substituição total da articulação, devido à discrepância entre as curvas de sobrevida da população e das substituições articulares, historicamente associadas a resultados inferiores em pacientes jovens (HERNIGOU; DALTRO; HERNIGOU, 2018; MIYAHARA et al., 2022; PETEK; HANNOUCHE; SUVA, 2019; XU et al., 2020).

O planejamento terapêutico adequado depende da determinação correta do estágio da osteonecrose, da presença ou não de envolvimento acetabular e da estimativa do tamanho da lesão. É importante destacar que a maioria das estratégias terapêuticas não possui evidências de nível I, tornando a escolha de um protocolo de tratamento ideal uma tarefa imprecisa. Os procedimentos que buscam preservar a cabeça do fêmur são adequados para casos com pequenas lesões em estágio pré-colapso, independentemente da idade do paciente, bem como para grandes lesões antes do colapso, especialmente em pacientes jovens. No entanto, a imprevisibilidade desses procedimentos requer uma avaliação individualizada e criteriosa pelo cirurgião. A ATQ é recomendada para pacientes na maioria dos casos com colapso significativo da cabeça femoral. A escolha do tratamento deve ser baseada no discernimento do cirurgião e na análise individual do caso (MIYAHARA et al., 2022; MONT et al., 2015; SIERRA et al., 2014).

A substituição articular é a opção adequada quando a cabeça femoral está significativamente colapsada, quando há características de oclusão arterial de estágio avançado acima do estágio III de Ficat e Arlet e quando há perda significativa da função articular ou dor moderada a grave. Geralmente, próteses não cimentadas ou

do tipo híbrido são preferíveis às cimentadas, com atenção especial a fatores como o uso prolongado de corticoides, falta de suporte de peso prolongado, cirurgias prévias na cabeça femoral e outras condições subjacentes que podem aumentar os riscos(ZHAO et al., 2020).

A prótese resurfacing total já foi considerada tratamento atraente devido à preservação do estoque ósseo e às menores taxas de luxação. No entanto, devido às alterações acetabulares resultantes e ao envolvimento progressivo da cabeça femoral, essa opção não é mais considerada viável. A prótese resurfacing é raramente usada devido a preocupações com a tolerância da superfície metálica do rolamento e complicações associadas a rolamentos metal-metal, danos térmicos, aumento potencial da área de necrose, diminuição da sobrevivência e risco potencialmente maior de fratura periprotética (AGARWALA; VIJAYVARGIYA; SAWANT, 2022; CHUGHTAI et al., 2017).

O tratamento da osteonecrose do quadril é um desafio que requer uma abordagem personalizada com base no estágio da doença e nas características do paciente. Embora a artroplastia do quadril seja uma opção eficaz, a escolha entre artroplastia parcial, ATQ ou outros procedimentos depende de vários fatores. A pesquisa continua a ser realizada para aprimorar ainda mais as opções de tratamento e melhorar os resultados em pacientes com osteonecrose do quadril.

Dentro do escopo das opções cirúrgicas de tratamento da ONCF o uso do transplante de células mononucleares da medula óssea autóloga é apontado por estudos recentes como uma modalidade que pode reduzir os níveis de dor e postergar o

implante de próteses do quadril nos pacientes em estágios iniciais da osteonecrose(BHANSALI et al., 2014; LI et al., 2023; SEN et al., 2012).

No Brasil, embora as células progenitoras autólogas da medula óssea(CPMO) têm sido alvo de estudos desde sua descoberta na década de 1960 o transplante de células tronco da medula óssea foi autorizado apenas no final da década de 1990 para o tratamento de neoplasias hematológicas. Desde então é notório o avanço nas pesquisas e no uso deste tipo de terapia autóloga com as células progenitoras autólogas da medula óssea em protocolos de pesquisa em diversas áreas médicas, incluindo cardiologia, neurologia, oncologia, endocrinologia e ortopedia, conforme pesquisas nacionais (BASTOS FILHO et al., 2012; DALTRO et al., 2018b)

As células progenitoras autólogas da medula óssea são células progenitoras versáteis que fazem parte da linhagem de diversos tecidos, incluindo osso, cartilagem, tendões e tecido adiposo e além da capacidade de diferenciação, as CPMO também liberam fatores de crescimento e citocinas que influenciam o ambiente onde estão presentes.

A concentração de células-tronco é um fator crucial para a eficácia da terapia. No entanto, as células-tronco são relativamente raras na medula óssea adulta. Métodos como o SEPAX® têm sido desenvolvidos para automatizar e padronizar o isolamento de células mononucleares, maximizando o potencial terapêutico(BASTOS FILHO et al., 2012).

A técnica de transplante autólogo de células progenitoras autólogas da medula óssea proposta requer a coleta de um volume relativamente pequeno (aproximadamente 100 ml) de aspirado de medula, o que é cerca de 10 vezes menos do que o volume

usualmente obtido em punções para tratamento de leucemia. Essa técnica envolve uma punção guiada, geralmente sob raquianestesia e sedação leve, com baixa incidência de complicações

Após a coleta do aspirado de células mesenquimais, o procedimento de transplante para o quadril é realizado com auxílio de radioscopia. Normalmente, a inserção da cânula ocorre na área de necrose localizada na cabeça femoral.

Os efeitos benéficos do transplante de células mononucleares da medula óssea foram demonstrados em várias condições, como pseudoartrose e osteonecrose do quadril e este sucesso parece estar relacionado à quantidade de células progenitoras injetadas(DALTRO et al., 2018b; HERNIGOU; BEAUJEAN, 2002).

1.10 – COVID-19

A pandemia de COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, marcou uma virada drástica na história global do século XXI. Surgindo em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, a doença rapidamente se espalhou por todo o mundo, sendo declarada oficialmente uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020. As medidas iniciais de contenção variaram, desde lockdowns e restrições de viagem até o incentivo ao distanciamento social e ao uso de máscaras.

A propagação do vírus foi acelerada pela sua alta taxa de transmissão e pelo fato de que muitos indivíduos infectados apresentaram sintomas gripais leves ou eram assintomáticos, tornando difícil a detecção e o controle. Os casos moderados apresentavam sintomas semelhantes a gripe mais intensa e duradoura e os casos

graves necessitaram de internação. Com a propagação da pandemia a comunidade científica global se uniu para desenvolver estudo sobre o vírus, suas características e formas de tratamento. A corrida pela vacina foi intensificada, e múltiplas vacinas eficazes foram desenvolvidas e rapidamente autorizadas para uso emergencial, marcando um feito histórico na ciência médica.

Até o mês de julho de 2024, segundo a Organização Mundial da Saúde OMS), ocorream no mundo mais de 775 milhões de registros de infecção pelo coronavírus e mais de 7 milhões seres humanos evoluíram com óbito(OMS, 2024). Devido à estas alarmantes estatísticas, é compreensível que tenha ocorrido o surgimento de numerosos casos de osteonecroses da cabeça femoral nos pacientes em fases posteriores à infecção da COVID-19.

Embora atualmente o número de novos casos e óbitos encontram-se em uma taxa desacelerada, as consequências sistêmicas deixadas pela infecção são alvo de extenso trabalho de investigação na literatura. À essas sequelas e os achados clínicos observados ao longo do tempo, após pelo menos 12 semanas, naqueles pacientes que desenvolveram a COVID-19 deu-se o nome de Síndrome Pós-COVID ou Long-COVID(LECHNER-SCOTT et al., 2021; PIERCE et al., 2022).

Quer seja pelo uso de corticoesteróides instituídos nos mais diversos protocolos dos serviços de saúde em todo o mundo, na tentativa de combater o exacerbado processo inflamatório pulmonar presente na fisiopatologia desta doença, quer seja por vias fisiopatológicas ainda não bem elucidadas. Deste modo, surgiu a necessidade de se buscar compreender as bases fisiológicas que relacionam essas duas condições e investigar o desfecho de uma forma de tratamento minimamente invaioso, destas

osteonecroses com um protocolo de autotransplante de concentrado de células tronco mesquimais.

2. Objetivos

O objetivo principal deste estudo é verificar a eficácia da técnica de transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea para o tratamento das osteonecroses da cabeça femoral secundárias à infecção por coronavírus.

2.1 Objetivos secundários

Observar o impacto do tratamento da ONCF com transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea na taxa de evolução da doença para a artroplastia total do quadril.

Avaliar a evolução funcional dos quadris operados ao longo do tempo do estudo

Avaliar os níveis de dor apresentados pelos pacientes durante o tempo do estudo

Buscar dados que possa contribuir para a elucidação das vias fisiopatológicas das lesões ósseas secundárias à covid-19.

3. Metodologia

3.1. 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 (ANEXO A). Neste Termo, também estavam descritos os direitos e deveres do paciente e do pesquisador, 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: 42651121.9.0000.0049

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

3.2. Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico cuja coleta de dados foi realizada, entre o período de Junho de 2021 a Julho de 2023 no Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

3.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos no presente estudo 15 pacientes com diagnóstico clínico e radiológico de osteonecrose da cabeça femoral após infecção por coronavírus, de ambos gêneros, com faixa etária entre 31 e 64 anos. Os pacientes chegaram ao Ambulatório de Patologias do Quadril Adulto do C-HUPES encaminhados da rede básica de saúde. O histórico clínico em anamnese foi realizado por médico ortopedista especialista em patologias do quadril adulto. Foi realizada avaliação através do exame físico detalhado, focado nas patologias do quadril. Foram analisados exames de ressonância magnética desses pacientes. Todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os pacientes receberam o mesmo protocolo de tratamento fisioterápico, mudança de hábitos de vida e tratamento medicamentoso analgésico.

3.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não possuíam registros de ressonância magnética prévia, aqueles que apresentavam infecções no local cirúrgico ou em outro foco, bem como os portadores de comorbidades conhecidas como fatores de risco para a osteonecrose, conforme descritos na literatura. Também foram excluídos os pacientes para os quais o procedimento cirúrgico estava contra-indicado devido a fatores clínicos intrínsecos. Além disso, os pacientes que já haviam passado por cirurgia prévia para tratar a osteonecrose da cabeça femoral foram retirados da análise. Não foram considerados para o estudo os pacientes com osteonecrose avascular do quadril pós-traumática, aqueles com osteonecrose avascular em um quadril displásico que já havia sido diagnosticado e estava em tratamento, bem como pacientes em tratamento de quimioterapia ou que apresentavam doenças crônicas e estavam sendo tratados com esteróides. Aqueles que não haviam passado por

avaliação para detecção da PCR do COVID-19 também não foram incluídos no estudo.

3.5. Plano de acompanhamento

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

As visitas de acompanhamento ocorreram antes do procedimento e trimestralmente até o 12º mês, após o transplante autólogo de CPMO. Foi aplicado o Harris Hip Score (anexo B) no dia do procedimento e na última visita de acompanhamento afim de comparar a evolução do quadro.

3.6. Protocolo de reabilitação

A fisioterapia, para reabilitação, foi prescrita a partir do pós operatório imediato e direcionada para um protocolo foi guiado por equipe com larga experiência no tratamento de patologias ortopédicas. Os pacientes foram orientados a deambular com o uso de um par de muletas ou andador durante os primeiros 45 dias de pós operatório. Foi utilizado agentes físicos (ultrassom, eletroestimulação e crioterapia) em busca de alívio no quadro algico. A cinesioterapia visa reestabelecer a função dos músculos abdutores do quadril através do movimento adequado, realinhamento postural e alongamento muscular (MELLOR et al., 2016).

3.9. Protocolo medicamentoso

A analgesia foi realizada com Dipirona Sódica 1 grama de 6 em 6 horas ou Tylenol 750 mg de 6 em 6 horas de acordo com quadro algico do paciente. Nos casos de dor

moderada foi utilizado Diclofenaco Sódico 50 mg de 8 em 8 horas ou Celocoxibe 200 mg de 12 em 12 horas. Casos de dor refratária foi tratado com Tramadol 50 mg de 12 em 12 horas.

3.10.procedimentos

3.10.1. Coleta do aspirado de Células mononucleares da medula óssea

Os procedimentos de obtenção das Células mononucleares da medula óssea (CPMO) foram executados no ambiente do centro cirúrgico, com o paciente sob sedação e raquianestesia. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal horizontal. Na sequência, realizou-se a assepsia e antissepsia na área da crista ilíaca. A coleta da medula óssea foi realizada com auxílio da agulha de Jamshid, inserida na crista ilíaca, atingindo cerca de 5 cm de profundidade. A ponta da agulha foi direcionada entre as tábuas interna e externa do osso esponjoso da crista ilíaca (Figura 5).

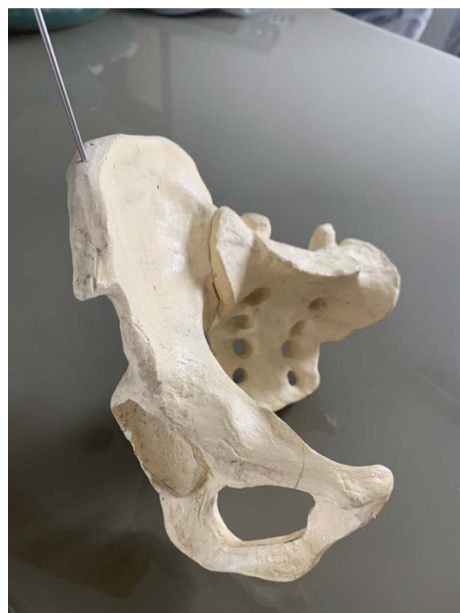


Figura 10. Ponto de entrada no osso ilíaco para a técnica de aspiração de medula óssea.

FONTE: Elaborada pelo autor

Foram aspirados aproximadamente 100 ml de medula óssea usando seringas de plástico de 10 ml, contendo anticoagulante. Cada seringa foi preenchida com no máximo 5 ml para minimizar a diluição pelo sangue periférico. Nas áreas onde a aspiração da medula foi bem-sucedida, a agulha foi rotacionada em torno de um eixo de 45° durante cada aspiração subsequente, a fim de reorientar o bisel e maximizar a coleta. Após uma rotação completa, a agulha foi retirada 1 centímetro em direção à superfície, mantendo o mesmo ponto de inserção. Foram realizadas aspirações sucessivas com a agulha sendo movida em um eixo de 45° a cada aspiração. Entre três a cinco perfurações foram realizadas na crista ilíaca, todas através da mesma abertura na pele. As perfurações foram espaçadas cerca de 2 cm uma das outras para evitar diluição por aspiração da mesma região anterior.

As amostras aspiradas de medula foram coletadas em seringas estéreis e agrupadas em condições cirúrgicas. O conteúdo das seringas foi transferido para uma bolsa de coleta de sangue utilizando um sistema automatizado e fechado SEPAX® (Figura 6), que separa e concentra a fração de CPMO obtida da medula (Figura 7). O paciente permaneceu anestesiado durante o processo de separação, que ocorreu em uma sala adjacente ao centro cirúrgico. Esse procedimento teve uma duração média de 40 a 60 minutos. O sistema SEPAX® utiliza uma metodologia aprovada pelo FDA e ANVISA para a separação de CPMO. Seu objetivo é otimizar o potencial terapêutico das células progenitoras adultas, minimizando intervenções humanas e aumentando a consistência do isolamento de células progenitoras hematopoiéticas e mesenquimais.



Figura 11. Concentrado celular após serapação pelo SEPAX®

FONTE: Elaborada pelo Autor

As CPMO foram ressuspendidas em solução contendo 5% de albumina sérica humana, de acordo com a alocação do paciente. A composição da solução preparada para injeção era conhecida apenas pela equipe responsável pelo preparo. Uma pequena suspensão das células foi usada para contar as células vivas e testar a viabilidade no local da injeção. A avaliação da qualidade do procedimento e do material injetado foi realizada por meio da marcação com anticorpo anti-CD34 e iodeto de propídio para análise de células vivas e mortas.

A caracterização pós-análise dos marcadores de leucócitos foi conduzida através da técnica de citometria de fluxo no Laboratório de Imunogenética do programa de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia. Ensaios funcionais clonogênicos foram realizados em uma fração das células. A quantificação e análise da capacidade de

formação de colônias de progenitores hematopoiéticos foram conduzidas por ensaios de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos (CFU-GM), e para células mesenquimais, através de unidades formadoras de colônias de fibroblastos (CFU-F).



Figura 12. Concentrado celular após serapação pelo SEPAX®

FONTE: Elaborada pelo Autor

Após a conclusão das análises da fenotipagem das CPMO, as amostras celulares dos pacientes foram descartadas, não havendo nenhum tipo de armazenamento de amostras biológicas.

3.10.2. Transplante autólogo de CPMO

Inicialmente, procedeu-se à assepsia e antissepsia da face lateral da coxa para preparar o campo cirúrgico. Uma seringa contendo 20 ml da solução contendo Células

Mononucleares da Medula Óssea (CPMO), obtida após o processo de concentração, foi conectada a uma cânula. Essa cânula foi posicionada diretamente na superfície da necrose na cabeça femoral, acessada por meio da técnica convencional de descompressão assistida por radioscopia(Figura 7).

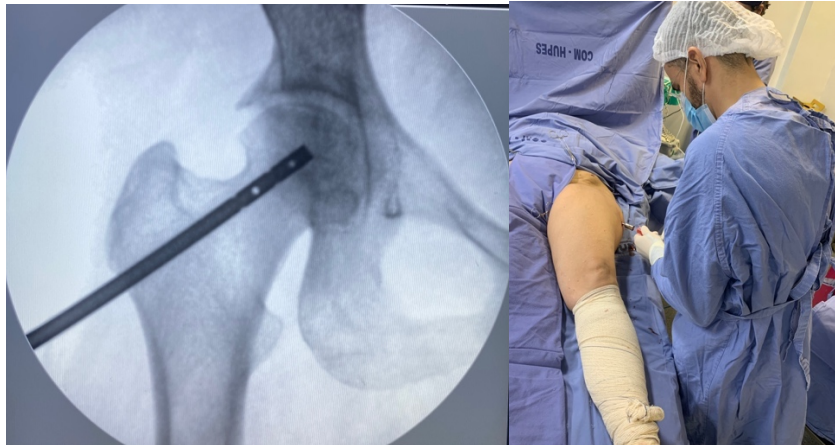


Figura 12. Transplante autólogo de CPMO guiada por radioscopia

FONTE : Elaborada pelo Autor

A cânula não foi colocada adjacente a estruturas neurovasculares importantes. Após aplicação da solução de CPMO, foi realizado curativo compressivo utilizando gaze e fita adesiva médica.

3.10.3. Pós-operatório

Os critérios clínicos consideraram a capacidade de suportar carga total e a ausência de dor durante os movimentos. Durante o exame físico, foram avaliados parâmetros como dor, amplitude de movimento articular e habilidade de caminhar utilizando duas muletas, uma muleta ou nenhuma. Após o tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com transplante de Células Mononucleares da Medula Óssea (CPMO), os pacientes foram instruídos a não suportar o peso com carga total nos primeiros 45

dias do período pós-operatório. O uso de duas muletas para auxílio durante a marcha foi recomendado para aumentar a analgesia após a cirurgia. Os pacientes foram orientados a evitar atividades que envolvessem o fortalecimento da musculatura do quadril nos primeiros 30 dias após a cirurgia. O retorno às atividades laborais ou acadêmicas foi permitido imediatamente.

3.10.4. Correção da dosagem de corticóide

Conforme coletado nas entrevistas e prontuários os pacientes, aqueles que receberam variedades diferentes de corticosteróides tiveram todas as dosagens convertidas em dosagens equivalentes de prednisolona sendo: 1mg de prednisolona = 0,8 mg de metilprednisolona = 4mg de hidrocortisona

3.10.5. Plano de análise dos dados

Para elaboração do banco de dados, análise descritiva e analítica, foi utilizado o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 14.0 para Windows®. A normalidade das variáveis foi estabelecida mediante a aplicação de técnicas analíticas, incluindo avaliação gráfica e o teste de Shapiro-Wilk. Nesse contexto, todas as variáveis contínuas foram identificadas como não seguindo uma distribuição normal. Consequentemente, para a análise dessas variáveis, adotou-se uma abordagem que emprega a mediana acompanhada dos quartis como medidas de centralidade e dispersão, respectivamente. A notação utilizada para essa representação foi por quartil (Q1/4, mediana, Q3/4), destacando-se o primeiro quartil (Q1), a mediana e o terceiro quartil (Q3).

As variáveis categóricas foram retratadas por meio da expressão de suas frequências absolutas e das proporções percentuais correspondentes em relação ao total de observações. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as análises inferenciais.

4. Resultados

Um total de 15 pacientes portadores de osteonecrose da cabeça femoral acometidos após infecção por covid-19 foram incluídos neste trabalho, totalizando 18 quadris avaliados seguindo o protocolo estabelecido. Durante o seguimento do estudo, quatro pacientes não foram operados devido a desistência pessoal ao procedimento proposto, um paciente declarou após a cirurgia fazer uso de anti-retrovirais para o tratamento de HIV e um paciente não foi localizado para avaliação final e obtenção dos dados para análise estatística.

Participaram da fase operatória deste estudo, dez (66,7%) indivíduos do gênero masculino e cinco (33,3%) do gênero feminino, com idade média de 46,3 anos ($\pm 10,3$ anos), totalizando 13 (43,3%) quadris operados. Os que se declararam pardos foram onze (73,3%), brancos dois (13,3%) e negros dois (13,3%). Quanto à presença de comorbidades doze (80%) dos indivíduos negaram a existência durante a anamnese na consulta inicial, 6,6% eram portadores de hipertensão e diabetes, 6,6% fibrilação atrial e 6,6% depressão e obesidade.

Quanto às características referentes à infecção e ao adoecimento por COVID-19, todos indivíduos foram acometidos pelas formas leve a moderada da infecção e os seis (40%) que foram internados não necessitaram de ventilação mecânica. O tempo médio de internamento foi de 13,2 dias ($\pm 4,5$ dias).

Dez indivíduos (66,7%) fizeram o uso de corticoesteróide para o tratamento da COVID-19 com dose média diária de 35mg de prednisolona e cinco (33,3%) dos pacientes não utilizaram corticóide durante a infecção. Os pacientes que utilizaram o corticoesteróide durante o internamento, foram expostos a doses duas vezes maiores

quando comparado aos que não foram internados. O tempo mínimo de uso foi de sete dias e o máximo 60 dias, com média de uso do corticoesteroide por 19 dias, portanto uma dose acumulada média de 665mg de prednisolona. O tempo médio entre o final da infecção pelo coronavírus e o início dos sintomas no quadril foi em média de 183,3 dias ($\pm 178,4$).

No que concerne às particularidades relacionadas à necrose da cabeça femoral, dez (66,7%) dos pacientes foram acometidos bilateralmente, quanto à lateralidade a predominância de quadris acometidos ocorreu à direita com um total de treze (86,7%). Quanto à classificação para a osteonecrose doze quadris (66,7%) classificados no grau IIA e Ficat e Arlet, três quadris (16,3%) no grau IIB e três (16,3%) quadris classificados como III. A proporção de área necrosada da cabeça femoral, analisada nos dez pacientes que avançaram para a fase cirúrgica deste trabalho, foi em média de 40% ($\pm 12\%$).

A avaliação funcional através do Harris Hip Score dos doze quadris que avançaram até o seguimento final deste trabalho, apresentou no pré operatório média de 65,4 (± 13) e no pós operatório média de 75,9 (± 12) (Gráfico 1) com variação média entre as medidas pré e pós operatórias de 12,1 pontos positivos no Harris Hip Score como apresentado no gráfico 2. Um dos quadris operados (8,3%) evoluiu com piora no HHS levando o paciente a realizar uma artroplastia total do quadril 6 meses após o procedimento inicial.

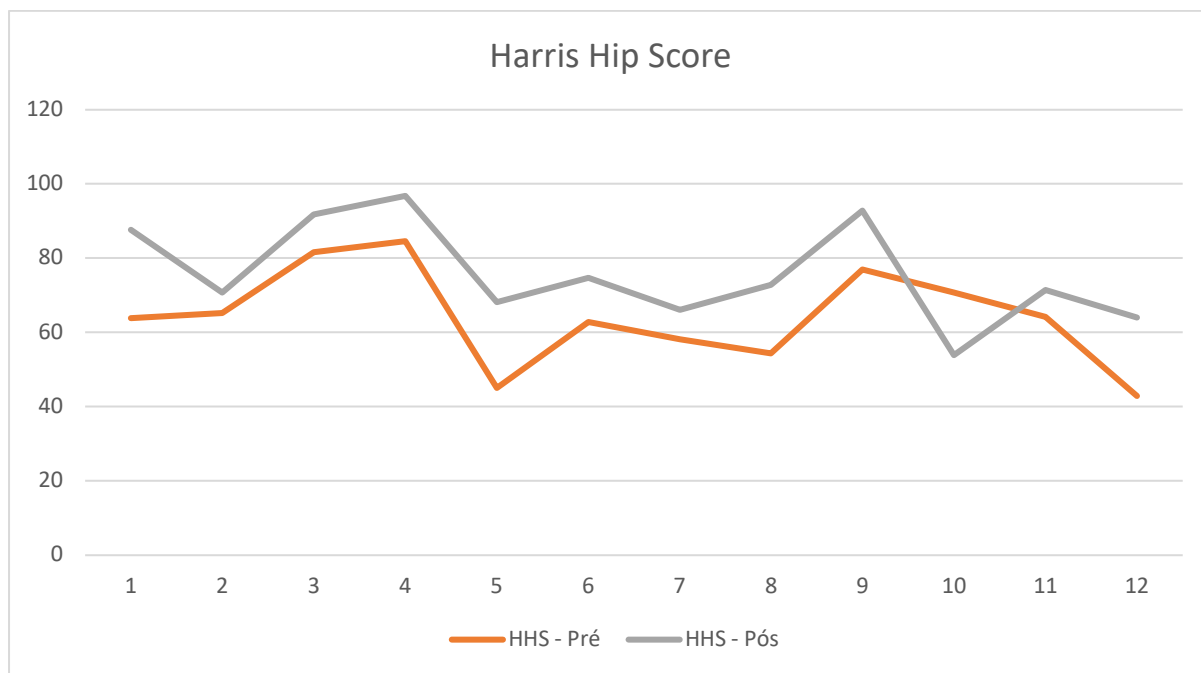


Gráfico 1. Distribuição do HHS pré e pós operatório

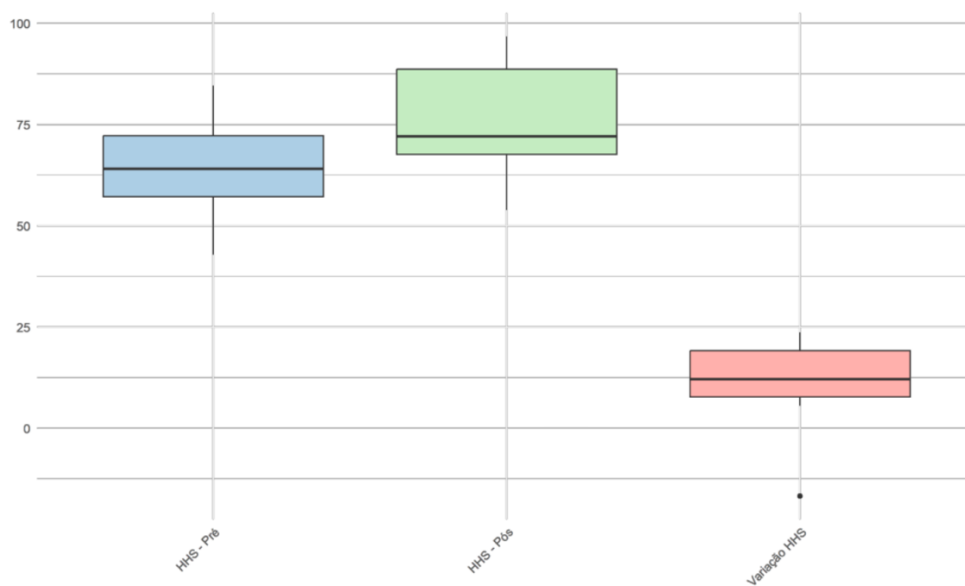


Gráfico 2.: Variação média do Harris Hip Score

O gráfico 3 descreve as relações entre as variáveis estudadas neste trabalho e encontramos relações consequentes entre o tempo do uso do corticóide e a proporção da necrose da cabeça femoral, a dose de corticóide e a idade dos pacientes e as medidas pré e pós do HHS. Tiveram relação com menor grau de intensidade a variação na pontuação no HHS e o tempo do uso e a dose diária do corticóide

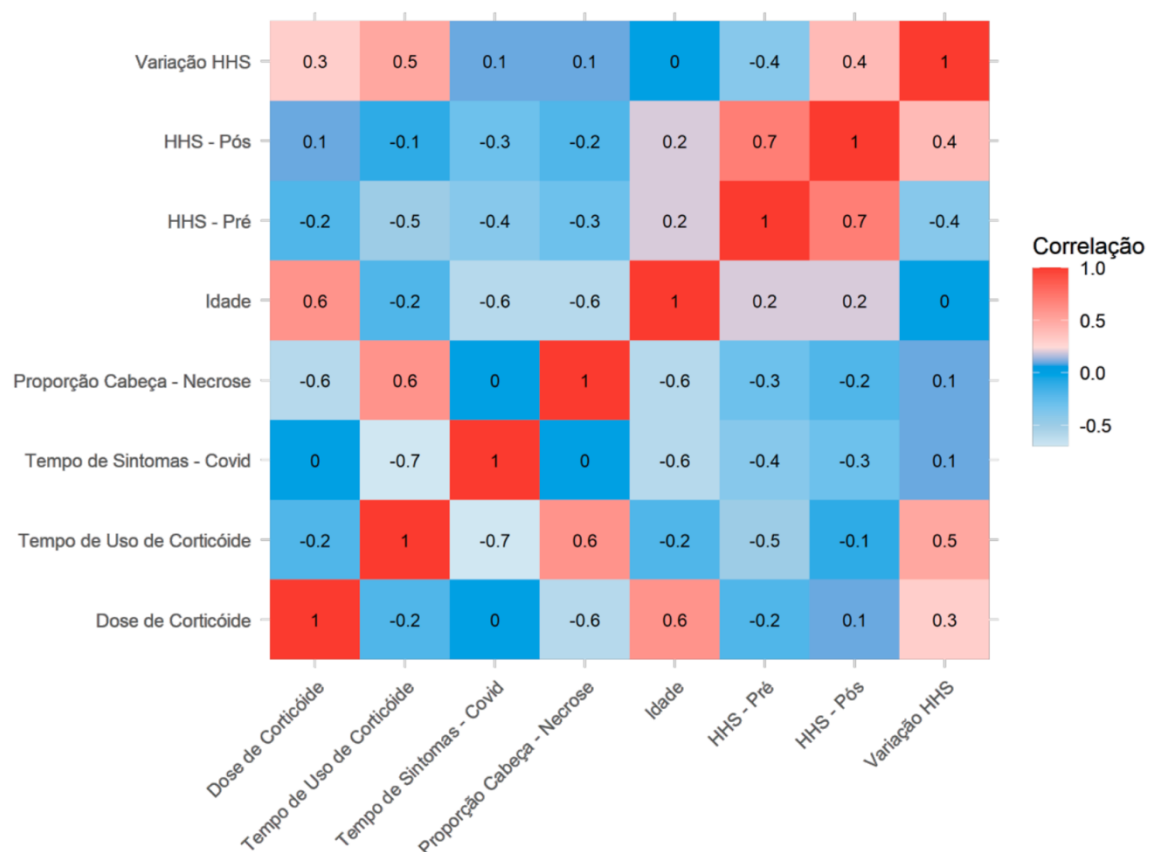


Gráfico 3.: Associação das variáveis

Qualitativamente quando perguntados quanto à condição atual do quadril, dez (76,9%) foram considerados melhor, um (7,6%) se encontrava em igual estado, um (7,6%) não respondeu e um (7,6%) estava em condição pior. Entre todos os quadris

operados neste trabalho um (7,6%) evoluiu para artroplastia total do quadril 14 meses após nossa intervenção.

5. Discussão

A ONCF pode ser causada por diversas condições patológicas que resultam no comprometimento da circulação microvascular na cabeça femoral. Isso pode ocorrer devido a fatores como interrupção mecânica do fluxo sanguíneo, como em fraturas da cabeça femoral, casos de luxação da articulação coxofemoral, onde a artéria circunflexa femoral medial é danificada. A oclusão intravascular também pode ser um fator, como em condições como anemia falciforme, hemofilia, doença de Von Willebrand, mutação do fator V de Leiden, deficiência de proteínas C e S e policitemia vera, que podem levar a obstrução das pequenas artérias.

Outra causa importante é a compressão extracelular, que ocorre devido ao acúmulo lipídico na medula óssea, muitas vezes associado ao uso prolongado de corticosteroides. Isso pode resultar na substituição de células pluripotentes por células adiposas, perturbação na regulação óssea e dano aos osteócitos, as células ósseas. O abuso de álcool também pode contribuir para o desenvolvimento da ONCF.

No que diz respeito ao uso de corticosteroides e ao consumo excessivo de álcool, foi constatado que o risco de ONCF está relacionado à dose. Por exemplo, o risco aumenta significativamente quando a dose de corticosteroides excede 20mg por dia e quando o consumo de álcool ultrapassa 1.000 mL por semana, aumentando o risco em quase 18 vezes.

Outras condições médicas menos frequentes, como doença de Gaucher, doença de Caisson, disbarismo devido a mergulhos profundos, bem como HIV, radioterapia, gravidez, tabagismo e gota, também foram associadas ao desenvolvimento de ONCF. Mais recentemente passamos a observar a chegada de pacientes aos consultórios

com queixas relacionadas à osteonecrose, após a infecção por COVID-19, sem a associação com outras causas possíveis conhecidas.

A síndrome respiratória aguda secundária à infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) foi identificada inicialmente na província de Wuhan, China em dezembro de 2019. Àquele momento esta infecção se apresentava como uma forma incomum de pneumonia entre os trabalhadores em um mercado de frutos do mar. Contudo, rapidamente o coronavírus se espalhou por todo o mundo e em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado de pandemia (EBRAHIMI CHAHAROM et al., 2022; TANG et al., 2020). Até o presente momento, julho de 2023, foram notificados mundialmente 768 milhões de casos de covid-19 com 6,9 milhões de mortes, sendo que no Brasil foram notificados aproximadamente 37 milhões de casos e 700.000 mortes desde o início das infecções em 26 de fevereiro de 2020 (TANG et al., 2020; WHO, 2023).

A rápida e crescente incidência da COVID-19 impôs aos sistemas de saúde mundiais medidas extremas e numerosos protocolos terapêuticos foram instituídos, no auge da pandemia em 70% dos pacientes foi administrada alguma dose de corticosteroide (WU et al., 2020). Diversos trabalhos recomendaram doses curativas de corticosteroides para o tratamento da síndrome aguda respiratória consequente da infecção pelo coronavírus baseadas no tratamento de outras doenças respiratórias como a asma e insuficiência respiratória (MENG et al., 2003). No entanto o sucesso dessa abordagem ainda é tema de discussão e apesar, de estudos demonstrarem que a sua eficácia no tratamento das lesões pulmonares agudas não é definitiva, no trabalho produzido por Yang et al os resultados foram positivos no longo prazo, reduzindo o processo inflamatório crônico inclusive em tecidos extra pulmonares (EL-

SABER BATIHA et al., 2022; MEDURI et al., [s.d.]; YANG et al., 2020), além disso foi também observada uma redução na duração média na hospitalização no grupo tratado com corticosteroides(WANG et al., 2020). Esses efeitos ocorrem devido à capacidade que os corticosteróides possuem de modular o sistema imunológico ou a tempestade de citocinas, fornecendo suporte para pacientes cujos pulmões são acometidos devido a uma resposta imune hiperativa que ocasionalmente ocorre nos casos graves de COVID-19 (PETERSEN et al., 2020).

No entanto, o uso dos corticosteróides exibiu efeitos prejudiciais, incluindo tempo prolongado para eliminação viral, maior probabilidade de infecção(PETERSEN et al., 2020) e como demonstrado na revisão publicada por Daltro et al, ainda no início da pandemia, a maioria dos estudos envolvendo o uso de glicocorticóides para o tratamento de diversas doenças foram associadas como psicose, disfunção adrenal e o surgimento da necrose óssea avascular(DALTRO et al., 2020).

Neste trabalho foi observada a maior parcela dos indivíduos acometidos pela osteonecrose foram os homens (66,7%) com idade média de 46,3 anos. Os homens jovens em idade produtiva, entre a segunda e quinta décadas de vida, habitualmente apresentam uma prevalência maior de osteonecrose avascular que as mulheres. Avaliação multicêntrica realizada no Japão em 2018 por Uesugi et al com 274 pacientes portadores de osteonecrose da cabeça femoral expôs um total de 166 pacientes do gênero masculino (60,6%) com idade média de 46 anos; do mesmo modo que os franceses Hernigou et al em uma publicação de 2002 encontraram 65% homens acometidos dos 116 pacientes que participaram da casuística, assim como Daltro et al no Brasil nos estudos de 2010 com 52,8% de pacientes do gênero masculino e idade média de 27,3 anos e em 2018 com 39,4% de homens de idade

média 28,4 anos (DALTRO et al., 2010, 2018a; HERNIGOU; BEAUJEAN, 2002; UESUGI et al., 2018).

Uma característica marcante que permeia a etiologia das osteonecroses diz respeito à incidência dessa condição nas diferentes etnias. Ao que está exposto na literatura, a associação das osteonecroses em pacientes portadores de doença falciforme, uma das suas principais causas, é predominante na população negra pela sua predisposição genética à esta doença (CANÇADO et al., 2009; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003). Uma frequência 73,3% de indivíduos que se autodenominaram pardos foi obtida na casuística aqui apresentada e nenhum deles era portador de doença falciforme.

Quanto às outras etiologias principais como o uso de corticóide e o abuso do álcool é sabido que há uma relação dose-dependente. Consumo acima de 1000mL de álcool por semana pode aumentar o risco de osteonecrose da cabeça femoral em até 18 vezes, assim como o uso de doses de corticoesteroide acima de 20mg/dia (MIYAHARA et al., 2022) . As outras etiologias menos frequentes da osteonecrose como a Doença de Gaucher, Doença de Caisson, disbarismo por mergulhos em águas profundas, radioterapia, gravidez, tabagismo (GEORGE; LANE, 2022; PETEK; HANNOUCHE; SUVA, 2019) não foram relatadas nesse trabalho.

De forma semelhante ao ocorrido em outros momentos da história, quando houve um aumento na incidência da osteonecrose da cabeça femoral secundária ao uso do corticoesteroide para o tratamento de lesões pulmonares decorrentes de Síndrome respiratória aguda grave (GRIFFITH, 2011; SHEN et al., 2004) o trabalho publicado

ainda no período inicial da recente pandemia causada pelo coronavírus, por Daltro et al (2020), alertavam para um provável novo aumento na incidência das osteonecroses devido à prescrição em larga escala dos corticoesteróides que passaram a fazer parte dos mais variados protocolos de tratamento para a COVID-19(DALTRO et al., 2020) e já existia uma orientação que os serviços de saúde buscassem drogas alternativas como o tocilizumabe para controlar a cascata de citocinas inerente à fisiopatologia da COVID-19 e nesse sentido fosse reduzido o uso dos corticoesteroides (ZHANG; ZHANG, 2020). Gou et al (2014) apresentam um estudo retrospectivo que busca também estabelecer a relação entre estas duas variáveis e aproximadamente 25% dos seus pacientes que utilizaram corticoesteróide para tratar a SARS desenvolveram osteonecrose avascular, sobretudo nas cabeças femoral e umeral(GUO et al., 2014). Em consonância com estes trabalhos, encontramos nesta pesquisa, que 66,7% dos pacientes portadores de osteonecrose da cabeça femoral fizeram o uso de corticoesteróide.

A dose média de prednisolona utilizada foi de 35mg/dia, por um período médio de 19 dias consecutivos o que corresponde uma dose acumulada de 665mg de prednisolona. Há uma tendência à consenso na literatura, que aponta para a relação direta entre a dosagem do corticoesteróide e o risco de desenvolver a osteonecrose, Zhang et al (2008) assim como LaPorte et al (2008) descrevem um aumento no número de lesões multifocais e até lesões diafisárias em doses mais altas de metiprednisolona(LAPORTE et al., 1998; ZHANG et al., 2008) e um estudo multicêntrico realizado na China com 1203 pacientes que tratados com corticoterapia, observou após um período de 6 a 9 meses um aumento do risco relativo para o desenvolvimento de osteonecrose avascular da cabeça femoral de 26 vezes e

osteonecrose do joelho em 63 vezes nos casos onde a dose acumulada atinge o valor de 200mg/kg de prednisolona.

Uma parcela dos pacientes envolvidos nesta pesquisa (33,3%), entretanto, desenvolveram a osteonecrose da cabeça femoral após a infecção por covid leve, sem que tenham utilizado corticoesteróide. Acreditamos que esse fato pode ser encarado como uma nova possibilidade etiológica para a osteonecrose da cabeça femoral e buscar respostas fisiopatológicas podem auxiliar no diagnóstico e tratamento precoce, minimizando possíveis sequelas no quadril.

É possível que o estado de hipercoagulabilidade inerente à fisiopatologia da covid-19 contribua, sobremaneira, para que a ONCF ocorra neste grupo de pacientes. Há uma considerável quantidade de relatos que demonstram a fisiopatologia da infecção da pelo coronavírus e a indução de um estado de hipercoagulabilidade, aumentando significativamente o risco de trombose(BECKER, 2020; CHACKO; BABU; THOMAS, 2021; DHANASEKARARAJA et al., 2022; LEVI et al., 2020).

O principal mecanismo que relaciona estes eventos envolve o receptor de superfície da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é uma proteína encontrada na superfície de várias células, incluindo células endoteliais e ósseas como os osteoblastos e osteoclastos. Este receptor regula o sistema renina-angiotensina diretamente no processo de conversão da angiotensina II, uma molécula inflamatória, em angiotensina 1-7, que tem propriedades antiinflamatórias(JACKSON et al., 2022; LABÒ; OHNUKI; TOSATO, 2020; SAPRA et al., 2022; ZHANG; TECSON; MCCULLOUGH, 2020). O vírus SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras através das etapas de ligação da sua proteína Spike (S) ao receptor ACE2 e posterior fusão

entre as membranas e este processo acarreta uma regulação negativa e consequente disfunção das células endoteliais(JACKSON et al., 2022; LABÒ; OHNUKI; TOSATO, 2020). Esta endotelite induzida por COVID-19 é atribuída a moléculas de adesão endotelial, citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-17 e TNF- α) e quimiocinas liberadas pelas células endoteliais disfuncionais. Esses mediadores contribuem para a inflamação vascular e a coagulopatia em pacientes com COVID-19(SAPRA et al., 2022).

A redução quantitativa dos receptores ECA2, ocorrida durante a COVID-19, desregula o sistema renina-angiotensina, levando ao acúmulo de angiotensina II, o que contribui para um ambiente pró-trombótico sistêmico. Esse aumento de angiotensina II promove a vasoconstrição, inflamação e aumento dos níveis do inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), o principal inibidor da fibrinólise. O PAI-1 inibe o ativador de plasminogênio tecidual (tPA) e a uroquinase, enzimas responsáveis pela conversão do plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, degrada a fibrina presente nos coágulos(ABDEL-BAKKY et al., 2022; LAZZARONI et al., 2021; STERN et al., 1985; TURNER et al., 2023).

A combinação de estado de hipercoagulabilidade, inflamação nas paredes dos vasos e aumento da aderência entre leucócitos e plaquetas pode prejudicar o fluxo sanguíneo nos vasos mais delgados, o que por sua vez pode levar ao desenvolvimento de osteonecrose, sobretudo na cabeça femoral que sabidamente apresenta circulação terminal e de calibre delgado.

Neste contexto, a hipercoagulabilidade associada à COVID-19 pode ter implicações na patogênese da osteonecrose das cabeças femorais, como observado nos dados

deste trabalho. Ainda não é possível afirmar definitivamente que a COVID-19 é atualmente uma das principais causas de osteonecrose das cabeças femorais. No entanto, considerando que uma parcela dos pacientes que não receberam tratamento com corticosteroides pode estar suscetível ao desenvolvimento de osteonecrose associada à COVID-19 devido ao estado de hipercoagulabilidade induzido pela infecção.

O intervalo de tempo entre a infecção pelo coronavírus e o início dos sintomas relativos à osteonecrose não é regular, na nossa amostra 183,3 dias ($\pm 178,4$), aproximadamente seis meses, em média separam esses dois momentos. No grupo de dez pacientes descritos na série de casos ocorridos na Suíça o tempo entre a infecção ativa pelo coronavírus e o aparecimento dos sintomas no sistema músculo esquelético foi de 7 a 22 dias (SULEWSKI et al., 2021). As osteonecroses diagnosticadas na mandíbula e joelho apresentam uma diferença significativa de tempo reduzido se comparadas com as que ocorrem no quadril, ambas ocorreram em torno de um mês após a infecção respiratória (AL-MAHALAWY et al., 2022; ANGULO-ARDOY; UREÑA-AGUILERA, 2021). Especificamente as lesões da cabeça femoral têm se apresentado de forma mais tardia, conforme nossos dados da recente revisão sistemática publicada por uma equipe do Egito com 104 pacientes portadores de osteonecrose da cabeça femoral pós-covid-19, constatou um tempo médio de 142.1 dias (± 107.6) (HASSAN; KHALIFA, 2023).

Os dados deste trabalho referentes às características de evolução da osteonecrose na cabeça do fêmur, encontra seus pares na literatura. É frequente que a ONCF se apresente bilateralmente, conforme a coorte japonesa publicada por Uesugi et al (2018) 69,3% dos casos ocorrem ambos quadris. Daltro et al (2018) encontraram

lesões bilaterais em 86,9% dos casos(DALTRO et al., 2018a) e obtivemos uma prevalência de 66,7% dos pacientes acometidos nos dois membros. Outro dado fundamental para avaliarmos a gravidade da osteonecrose é a área proporcional da cabeça femoral comprometida. Apesar da medida da área acometida pela necrose ser um valor presumido, devido a incapacidade de visualização em três dimensões com os exames de imagem habituais de ressonância nuclear magnética e radiografia(KIM et al., 1998; NAM et al., 2008), nossos dados apontam para lesões extensas atingindo 40% ($\pm 12\%$) da cabeça femoral, na sua maioria ocupando a área de carga do quadril fato este que piora o prognóstico. Lesões maiores tendem a evoluir mais rapidamente e encontramos 66,7% de quadris no estágio IIA da classificação de Ficat e Arlet, 16,3% quadris no estágio IIB e 16,3% restante no estágio III. Diferente da nossa casuística, Kandari et al (2022) apresentam 6,5% dos casos no primeiro estágio de Ficat e Arlet, 50% no estágio II, no estágio III 31% e 12,5% no estágio IV. Os quadris avaliados na série de casos apresentada pela equipe da Universidade da Tunísia conta com 30,7% de lesões no estágio I, 30,7% no estágio II e 38,6% no estágio III(TODOROV; MEKENYAN; BATALOV, 2023).

O Harris Hip Score é um questionário com pontuação máxima de 100, desenvolvida a princípio para avaliação da artroplastia total do quadril, porém atualmente é difundida globalmente entre os ortopedistas por ser um questionário de fácil aplicação, boa reprodutibilidade e tem auxiliado tanto nas avaliações iniciais quanto reavaliações dos pacientes(GUIMARÃES et al., 2010). A avaliação inicial dos pacientes deste trabalho retornou um HHS de 65,4 (± 13) pontos, após realizada a cirurgia para implante de células mesenquimais no quadril estes pacientes foram reavaliados periodicamente e ao final de 12 meses, o valor médio do HHS foi de 75,9

(± 12) pontos, variação positiva de 12 pontos sendo que um quadril (8,3%) evolui com piora do HHS necessitando de artroplastia total do quadril. O grupo de pacientes apresentado por Dhanasekararaja et al (2021) inicialmente apresentaram o HHS de 63,3 ($\pm 23,2$) evoluindo após tratados com bisfosfonados, anti inflamatórios e infiltração intra articular com corticóide para HHS de 82,9 ($\pm 9,6$) três destes pacientes por volta de 60 dias evoluíram com piora e colapso da cabeça femoral, sendo que dois foram submetidos à artroplastia total do quadril (ATQ) e um paciente apresentou cultura positiva intra articular e foi instituída antibioticoterapia e programação futura de ATQ(DHANASEKARARAJA et al., 2022). Os pacientes acompanhados por Agarwala et al (2022) apresentavam HHS inicial de 59,14 e foram tratados com protocolo de bisfosfonados por via intravenosa de ácido zoledrônico (ZA) (5 mg) no início da terapia e alendronato oral (35 mg) duas vezes por semana junto com cálcio (1.000 mg) e vitamina D3 (800 mg). UI) diariamente. Analgésicos foram prescritos de acordo com a necessidade do paciente e foi liberada carga parcial com muletas ou bengala durante os primeiros 3 meses com progressão sob demanda. No seguimento médio de 10 meses houve incremento no HHS para 71,01 pontos e dois quadris (0,5%) evoluíram para ATQ e 18% dos quadris tiveram piora da condição radiográfica no período estudado(AGARWALA; VIJAYVARGIYA; SAWANT, 2022).

6. Conclusões

A infecção por COVID-19 parece ser responsável por aumento da incidência de osteonecrose da cabeça femoral. É fundamental o aprofundamento na investigação biomolecular do processo infeccioso e suas respercursões nos vasos e tecidos moles periarticulares. A dose e o tempo de uso de corticóide teve relação direta com o surgimento das osteonecroses. Em direção oposta aos dados estabelecidos anteriormente, pacientes que foram infectados pelo coronavírus, porém que não utilizaram corticóide durante o tratamento, podem também evoluir com osteonecrose por possível alteração no sistema circulatório e no sangue. O tratamento para as osteonecroses do quadril nestes pacientes, baseado no uso das células tronco mesenquimais se mostrou promissor, porém é necessário que haja a ampliação no número de indivíduos submetidos à protocolos semelhantes.

7. Referências bibliográficas

ABDEL-BAKKY, M. S. et al. Coagulation System Activation for Targeting of COVID-19: Insights into Anticoagulants, Vaccine-Loaded Nanoparticles, and Hypercoagulability in COVID-19 Vaccines. **Viruses**, v. 14, n. 2, p. 228, 24 jan. 2022.

AGARWALA, S. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. **Rheumatology**, v. 44, n. 3, p. 352–359, 5 jan. 2005.

AGARWALA, S. R.; VIJAYVARGIYA, M.; SAWANT, T. Secondary osteonecrosis of the knee as a part of long COVID-19 syndrome: a case series. **BMJ Case Reports**, v. 15, n. 3, p. e248583, mar. 2022.

AL-MAHALAWY, H. et al. Post-COVID-19 related osteonecrosis of the jaw (PC-RONJ): an alarming morbidity in COVID-19 surviving patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 544, dez. 2022.

ANGULO-ARDOY, M.; UREÑA-AGUILERA, Á. Knee osteonecrosis after COVID-19. **Family Practice**, v. 38, n. Supplement_1, p. i45–i47, 27 ago. 2021.

ASANO, T. et al. Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. **Journal of Orthopaedic Science**, v. 8, n. 3, p. 329–333, maio 2003.

AZAR, F. M.; CANALE, S. T.; BEATTY, J. H. (EDS.). **Campbell's operative orthopaedics**. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.

BASTOS FILHO, R. et al. Terapia celular da pseudoartrose. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 20, n. 5, p. 270–273, 2012.

BECKER, R. C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, n. 3, p. 499–511, out. 2020.

BHANSALI, A. et al. Efficacy and Safety of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transplantation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Placebo-Controlled Study. **Cell Transplantation**, v. 23, n. 9, p. 1075–1085, set. 2014.

BOONTANAPIBUL, K. et al. Diagnosis of Osteonecrosis of the Femoral Head: Too Little, Too Late, and Independent of Etiology. **The Journal of Arthroplasty**, v. 35, n. 9, p. 2342–2349, set. 2020.

CAMPORESI, E. M. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Femoral Head Necrosis. **The Journal of Arthroplasty**, v. 25, n. 6, p. 118–123, set. 2010.

CANÇADO, R. D. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 5, p. 361–366, 2009.

CHACKO, A.; BABU, M.; THOMAS, D. K. Osteonecrosis of bilateral femoral head in a post COVID-19 patient: case report. **International Journal of Research in Orthopaedics**, v. 7, n. 3, p. 674, 26 abr. 2021.

CHAO, Y.-C. et al. INVESTIGATION OF ALCOHOL METABOLIZING ENZYME GENES IN CHINESE ALCOHOLICS WITH AVASCULAR NECROSIS OF HIP JOINT, PANCREATITIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER. **Alcohol and Alcoholism**, v. 38, n. 5, p. 431–436, 1 set. 2003.

CHOI, H.-R.; STEINBERG, M. E.; Y. CHENG, E. Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 8, n. 3, p. 210–220, set. 2015.

CHUGHTAI, M. et al. An evidence-based guide to the treatment of osteonecrosis of the femoral head. **The Bone & Joint Journal**, v. 99-B, n. 10, p. 1267–1279, out. 2017.

DALTRO, G. et al. OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL NA ANEMIA FALCIFORME FEMORAL HEAD OSTEONECROSIS IN SICKLE CELL DISEASE. 2010.

DALTRO, G. et al. Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. **International Orthopaedics**, v. 42, n. 7, p. 1527–1534, jul. 2018a.

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, p. 158, dez. 2018b.

DALTRO, G. et al. SARS-CoV-2 / COVID-19 and its Implications in the Development of Osteonecrosis. v. 2, n. 4, 2020.

DE VOS, R. J. et al. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. **British Medical Bulletin**, v. 95, n. 1, p. 63–77, 1 set. 2010.

DHANASEKARARAJA, P. et al. Aggressive Presentation and Rapid Progression of Osteonecrosis of the Femoral Head After COVID-19. **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 56, n. 7, p. 1259–1267, jul. 2022.

EBRAHIMI CHAHAROM, F. et al. Effects of corticosteroids on Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 72, p. 102107, fev. 2022.

EL-SABER BATIHA, G. et al. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 4, p. 1189–1205, ago. 2022.

FICAT, R. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume**, v. 67-B, n. 1, p. 3–9, jan. 1985.

GALIZA NETO, G. C. D.; PITOMBEIRA, M. D. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 1, 2003.

GANGJI, V. et al. Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells: A Pilot Study. **The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume**, v. 86, n. 6, p. 1153–1160, jun. 2004.

GEORGE, G.; LANE, J. M. Osteonecrosis of the Femoral Head. **JAAOS: Global Research and Reviews**, v. 6, n. 5, maio 2022.

GLUECK, C. J.; FREIBERG, R. A.; WANG, P. Heritable Thrombophilia-Hypofibrinolysis and Osteonecrosis of the Femoral Head. **Clinical Orthopaedics & Related Research**, v. 466, n. 5, p. 1034–1040, maio 2008.

GOMES, S. M. L. **O Quadril**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.

GRIFFITH, J. Musculoskeletal Complications of Severe Acute Respiratory Syndrome. **Seminars in Musculoskeletal Radiology**, v. 15, n. 05, p. 554–560, nov. 2011.

GROSE, A. W. et al. The surgical anatomy of the blood supply to the femoral head: DESCRIPTION OF THE ANASTOMOSIS BETWEEN THE MEDIAL FEMORAL CIRCUMFLEX AND INFERIOR GLUTEAL ARTERIES AT THE HIP. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume**, v. 90-B, n. 10, p. 1298–1303, out. 2008.

GUIMARÃES, R. P. et al. Tradução e adaptação transcultural do instrumento de avaliação do quadril “Harris Hip Score”. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 18, n. 3, p. 142–147, 2010.

GUO, K. J. et al. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. **The Bone & Joint Journal**, v. 96-B, n. 2, p. 259–262, fev. 2014.

HASSAN, A. A. A.; KHALIFA, A. A. Femoral head avascular necrosis in COVID-19 survivors: a systematic review. **Rheumatology International**, v. 43, n. 9, p. 1583–1595, 20 jun. 2023.

HERNIGOU, P.; BEAUJEAN, F. Treatment of Osteonecrosis With Autologous Bone Marrow Grafting: **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 405, p. 14–23, dez. 2002.

HERNIGOU, P.; DALTRO, G.; HERNIGOU, J. Hip osteonecrosis: stem cells for life or behead and arthroplasty? **International Orthopaedics**, v. 42, n. 7, p. 1425–1428, jul. 2018.

HINES, J. T. et al. Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 24, p. e177, 2021.

HOUDEK, M. T. et al. Stem Cells Combined With Platelet-rich Plasma Effectively Treat Corticosteroid-induced Osteonecrosis of the Hip: A Prospective Study. **Clinical Orthopaedics & Related Research**, v. 476, n. 2, p. 388–397, fev. 2018.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, jan. 2022.

JEYARAMAN, M. et al. Autologous bone marrow derived mesenchymal stem cell therapy for osteonecrosis of femoral head: A systematic overview of overlapping meta-analyses. **Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma**, v. 13, p. 134–142, fev. 2021.

KANG, J. S. et al. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. **International Orthopaedics**, v. 37, n. 3, p. 379–384, mar. 2013.

KIM, Y.-M. et al. Estimation of the extent of osteonecrosis of the femoral head using MRI. **THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY**, v. 80, n. 6, 1998.

KURIBAYASHI, M. et al. Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. **Journal of Orthopaedic Science**, v. 13, n. 4, p. 297–303, jul. 2008.

LABÒ, N.; OHNUKI, H.; TOSATO, G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1583, 30 jun. 2020.

LAPORTE, D. M. et al. Multifocal osteonecrosis. **The Journal of Rheumatology**, v. 25, n. 10, p. 1968–1974, out. 1998.

LAZZARONI, M. G. et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. **Blood Reviews**, v. 46, p. 100745, mar. 2021.

LEANDRO, M. P. et al. Association and Risk Factors of Osteonecrosis of Femoral Head in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 56, n. 2, p. 216–225, fev. 2022.

LECHNER-SCOTT, J. et al. Long COVID or post COVID-19 syndrome. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 55, p. 103268, out. 2021.

LEVI, M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 6, p. e438–e440, jun. 2020.

LI, M. et al. Stem cell therapy combined with core decompression versus core decompression alone in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 18, n. 1, p. 560, 2 ago. 2023.

MEDURI, G. U. et al. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving

Acute Respiratory Distress Syndrome. v. 280, n. 2, [s.d.].

MENG, Q. et al. [Use of glucocorticoid in treatment of severe acute respiratory syndrome cases]. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]**, v. 37, n. 4, p. 233–235, jul. 2003.

MIYAHARA, H. D. S. et al. Osteonecrose da cabeça femoral: Artigo de atualização. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 57, n. 03, p. 351–359, jun. 2022.

MONT, M. A. et al. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. **The Journal of Arthroplasty**, v. 30, n. 9, p. 1506–1512.e5, set. 2015.

MOORE, K.; DALLEY, A. **Anatomia orientada para a clinica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. v. 1

MOORE, K. L. **Anatomia orientada para a clínica**. Sêetima edição ed. São Paulo: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2014.

NAM, K. W. et al. Fate of Untreated Asymptomatic Osteonecrosis of the Femoral Head: **The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume**, v. 90, n. 3, p. 477–484, mar. 2008.

NEUMAYR, L. D. et al. Physical Therapy Alone Compared with Core Decompression and Physical Therapy for Femoral Head Osteonecrosis in Sickle Cell Disease: Results of a Multicenter Study at a Mean of Three Years After Treatment. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 88, n. 12, p. 2573–2582, dez. 2006.

OMS. COVID-19 Epidemiological Update. **Emerging Infectious Diseases**, v. 29, n. 8, maio 2024.

PETEK, D.; HANNOUCHE, D.; SUVA, D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. **EFORT Open Reviews**, v. 4, n. 3, p. 85–97, mar. 2019.

PETERSEN, M. W. et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial—Protocol and statistical analysis plan. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 64, n. 9, p. 1365–1375, out. 2020.

PIERCE, J. D. et al. Post-COVID-19 Syndrome. **Nursing Research**, v. 71, n. 2, p. 164–174, mar. 2022.

PIERCE, T. P. et al. A current review of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 8, n. 3, p. 228–232, set. 2015.

REZUS, E. et al. Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients with Hypercoagulability—From Pathophysiology to Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6801, 24 jun. 2021.

SAPRA, L. et al. Long-term implications of COVID-19 on bone health: pathophysiology and therapeutics. **Inflammation Research**, v. 71, n. 9, p. 1025–1040, set. 2022.

SEAMON, J. et al. The Pathogenesis of Nontraumatic Osteonecrosis. **Arthritis**, v. 2012, p. 1–11, 3 dez. 2012.

SEN, R. K. et al. Early Results of Core Decompression and Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Instillation in Femoral Head Osteonecrosis. **The Journal of Arthroplasty**, v. 27, n. 5, p. 679–686, maio 2012.

SHEN, J. et al. [Report on the investigation of lower extremity osteonecrosis with magnetic resonance imaging in recovered severe acute respiratory syndrome in Guangzhou]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 84, n. 21, p. 1814–1817, 2 nov. 2004.

SIERRA, R. et al. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives. **Stem Cells and Cloning: Advances and Applications**, p. 65, abr. 2014.

STANDRING, S. (ED.). **Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice**. Forty-first edition ed. New York: Elsevier Limited, 2016.

STERN, D. et al. An endothelial cell-dependent pathway of coagulation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 82, n. 8, p. 2523–2527, abr. 1985.

SULEWSKI, A. et al. Avascular Necrosis Bone Complication after Active COVID-19 Infection: Preliminary Results. **Medicina**, v. 57, n. 12, p. 1311, 30 nov. 2021.

TANG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1453–1456, 1 jan. 2020.

TODOROV, P.; MEKENYAN, L.; BATALOV, A. AB1303 AVASCULAR NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD – NOT TO BE OVERLOOKED SEQUELA AFTER COVID 19 INFECTION. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. Suppl 1, p. 1880.2-1880, jun. 2023.

TURNER, S. et al. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 6, p. 321–344, jun. 2023.

UESUGI, Y. et al. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. **International Orthopaedics**, v. 42, n. 7, p. 1517–1525, jul. 2018.

WANG, J.; XU, P.; ZHOU, L. Comparison of current treatment strategy for osteonecrosis of the femoral head from the perspective of cell therapy. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 11, p. 995816, 22 mar. 2023.

WANG, K. et al. Therapeutic response to corticosteroids in a critically ill patient with

COVID-19: A case report. **Medicine**, v. 99, n. 31, p. e21597, 31 jul. 2020.

WHO. **COVID-19 Weekly Epidemiological Update**. , 2023.

WU, J. et al. Systemic Corticosteroids and Mortality in Severe and Critical COVID-19 Patients in Wuhan, China. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 12, p. e4230–e4239, 1 dez. 2020.

XU, Y. et al. Stem cell therapy for osteonecrosis of femoral head: Opportunities and challenges. **Regenerative Therapy**, v. 15, p. 295–304, dez. 2020.

YAMASAKI, T. et al. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: A PRELIMINARY STUDY. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume**, v. 92-B, n. 3, p. 337–341, mar. 2010.

YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475–481, maio 2020.

ZHANG, B.; ZHANG, S. Corticosteroid-Induced Osteonecrosis in COVID-19: A Call For Caution. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 35, n. 9, p. 1828–1829, set. 2020.

ZHANG, J.; TECSON, K. M.; MCCULLOUGH, P. A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 3, p. 315, 2020.

ZHANG, N.-F. et al. Steroid-induced osteonecrosis: THE NUMBER OF LESIONS IS RELATED TO THE DOSAGE. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume**, v. 90-B, n. 9, p. 1239–1243, set. 2008.

ZHAO, D. et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 21, p. 100–110, mar. 2020.

ZLOTOROWICZ, M. et al. The blood supply to the femoral head after posterior fracture/dislocation of the hip, assessed by CT angiography. **The Bone & Joint Journal**, v. 95-B, n. 11, p. 1453–1457, nov. 2013.

8. Anexo A – TCLE



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: Tratamento das osteonecroses na síndrome Pós-COVID com transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea isolado ou enriquecido com biomaterial.

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: verificar a eficácia da técnica de transplante autólogo de células mononucleares isolado ou enriquecido com biomaterial para o tratamento de lesões necróticas ósseas secundária à infecção de coronavírus

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 24 meses.

A sua participação no estudo será de aproximadamente 12 meses.

Descrição do Estudo

Participação do estudo aproximadamente 100 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 12 anos, apresenta diagnóstico de osteonecrose.

O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se possuir doença autoimune ou insuficiência renal dialítica, deformidade angular que necessite de tratamento, infecção no local ou outras comorbidades que contraindiquem procedimento cirúrgico.

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 crista 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%) componente que aumenta o potencial de regeneração do tecido. Cada paciente receberá uma injeção intra-óssea do tratamento em estudo (Células tronco) no joelho estudado. As Solução será inserida no osso subcondral na área de osteonecrose, sob orientação fluoroscópica, por meio de procedimento minimamente invasivo. O implante de CMO será realizado por abordagem percutânea com agulha até que seja atingida a lesão. Nos casos de adição do biomaterial, este será adicionado ao concentrado de células tronco e colocado da mesma forma na lesão.

Atualmente, o tratamento para a osteonecrose preconizado pela sociedade Brasileira de Ortopedia, e que estão definidos na literatura médica são o uso analgésicos orais, fisioterapia, descompressão cirúrgica, osteotomias (cortes no osso) ou a substituição por próteses.

Os resultados dos exames serão fornecidos nas consultas de seguimento.

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 antissepsia 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 o transplante autólogo intra-óssea de células da medula óssea enriquecidas ou não com biomateriais em pacientes com estágios iniciais de osteoartrite tem efeito modulador positivo no reparo do osso doente.

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 osteonecrose 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.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS



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



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS



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 "Tratamento das osteonecroses na síndrome Pós-COVID com transplante autólogo de células mononucleares da medula óssea isolado ou enriquecido com biomaterial."

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)

1. Anexo B – Harris Hip Score

Instrumento de avaliação do Quadril de Harris

I. Dor (44 possíveis)

- A) Nenhuma ou ignora 44
- B) Leve, ocasional, sem comprometimento das atividades 40
- C) Fraca, não afeta a prática de atividades comuns, raramente dor moderada após a prática de atividades incomuns, pode fazer uso de analgésico simples 30
- D) Moderada, tolerável mas convive com limitação causada pela dor. Alguma limitação para atividades comuns ou no trabalho. Pode ocasionalmente necessitar de medicação para dor mais forte que analgésico simples 20
- E) Acentuada, atividades bastante limitadas 10
- F) Totalmente incapacitado, aleijado, dor na cama, acamado 0

II. Função (47 possíveis)

A. Marcha (Modo de Andar) (33 possíveis)

- 1. Claudicação (Mancar)
 - a) Nenhuma 11
 - b) Leve 8
 - c) Moderada 5
 - d) Severa (Grave) 0
- 2. Apoio
 - a) Nenhum 11
 - b) Bengala para caminhadas longas 7
 - c) Bengala a maior parte do tempo 5
 - d) Uma muleta 3
 - e) Duas bengalas 2
 - f) Duas muletas 0
 - g) Não consegue andar 0
(especificar o motivo: _____)

3. Distância que consegue andar

- a. Ilimitada 11
- b. 6 quarteirões 8
- c. 2-3 quarteirões 5
- d. Apenas dentro de casa 2
- e. Cama e cadeira 0

B. Atividades (14 possíveis)

- 1. Subir e descer escada
 - a) Normalmente sem segurar no corrimão 4
 - b) Normalmente segurando no corrimão 2
 - c) De alguma maneira 1
 - d) Não consegue subir nem descer escada 0
- 2. Calçar sapato e meia
 - a) Com facilidade 4

- b) Com dificuldade 2
- c) Não consegue 0

3. Sentar

- a) Senta-se confortavelmente em cadeira comum durante uma hora 5
- b) Senta-se em cadeira alta durante meia hora 3
- c) Não consegue sentar-se de forma confortável em nenhuma cadeira 0

4. Tomar transporte público 1

III Considera-se não haver pontos de deformidade (4) quando o paciente apresenta:

- A) Contratura em flexão fixa inferior a 30°
- B) Contratura em adução fixa inferior a 10°
- C) Contratura em rotação interna fixa em extensão inferior a 10°
- D) Discrepância no comprimento dos membros inferior a 3,2 centímetros

IV. Amplitude de movimento (o valor do índice é calculado pela multiplicação dos graus de movimento possíveis de cada arco pelo respectivo índice)

A. Flexão

- 0—45 graus X 1,0
- 45—90° X 0,6
- 90—110° X 0,3

B. Abdução

- 0—15° X 0,8
- 15—20° X 0,3
- mais de 20° X 0

C. Rotação externa em extensão

- 0—15° X 0,4
- mais de 15° X 0

D. Rotação interna na extensão

- Qualquer X 0

E. Adução

- 0—15° X 0,2

Para determinar a pontuação geral da amplitude de movimento, multiplicar a soma dos valores do índice por 0,05. Registrar o teste de Trendelenburg como positivo, nivelado ou neutro.