



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Avaliação funcional do quadril em pacientes com doença
falciforme antes e após a terapia celular**

Bruno Muniz Pinto

Salvador (Bahia)
Julho, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Pinto, Bruno

P659 Avaliação funcional do quadril em pacientes com doença falciforme antes e após a terapia celular/ Bruno Pinto. Salvador: 2013.

viii; 33 p. : il.

Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Anemia falciforme. 2. Osteonecrose. 3. Articulação de quadril. I. Daltro, Gildásio de Cerqueira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.155.194



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação funcional do quadril em pacientes com doença falciforme antes e após a terapia celular

Bruno Muniz Pinto

Professor orientador: **Gildásio de Cerqueira Daltro**
Coorientador: **Alex Guedes**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Junho, 2013

Monografia: *Avaliação funcional do quadril em pacientes com doença falciforme antes e após a terapia celular*, de **Bruno Muniz Pinto**.

Professor orientador: **Gildásio de Cerqueira Daltro**
Coorientador: **Alex Guedes**

COMISSÃO REVISORA

- **Gildásio de Cerqueira Daltro** (Presidente), Professor Associado IV do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEEC) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Assinatura: _____

- **Arlúcia de Andrade Fauth**, Professora Auxiliar I do Departamento de Neuriciências e Saúde Mental (DNcSM) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Assinatura: _____

- **Maria Betânia Pereira Toralles**, Professora Adjunto 4 do Departamento de Pediatria (DPED) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Perder tempo em aprender coisas que não interessam, priva-nos de descobrir coisas interessantes – Carlos Drummond de Andrade

Aos meus pais, **Virgínia Rosália** e
Luciano José por me ensinarem que
desistir não é uma opção.

EQUIPE

- Bruno Muniz Pinto, acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço de contato: Rua Pedro Gama, nº 315, apt. 304, bairro: Federação – 40231-000, Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: brunopinto86@hotmail.com;
- Gildásio de Cerqueira Daldro, professor associado IV da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA);
- Alex Guedes, professor adjunto 1 da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA);
- Igor Gusmão Campana, acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES)
- Ambulatório Magalhães Neto

FONTE DE FINANCIAMENTO

- | |
|----------------------|
| 1. Recursos próprios |
|----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, **Gildásio Daltro**, pela contribuição com a minha formação acadêmica e de futuro profissional de saúde.
- ◆ Ao meu Professor coorientador, **Alex Guedes**, pelas substantivas contribuições na elaboração e produção desse sonho.
- ◆ Aos meus grandes amigos **Igor Campana, Fernando Oliveira, André Cruz e Beatriz Carneiro**, por terem contribuído sobremaneira com a minha formação profissional, me proporcionarem momentos maravilhosos e estarem presentes nos momentos mais difíceis.

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADRO E GRÁFICOS	2
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
PRINCIPAL	5
SECUNDÁRIO	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. ANEMIA/DOENÇA FALCIFORME	6
III.1.1. Histórico	6
III.1.2. Epidemiologia	6
III.1.3. Bases Moleculares	6
III.1.4. Manifestações Clínicas	8
III.2. OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL	10
III.2.1. Epidemiologia	10
III.2.2. Considerações anatômicas	10
III.2.3. Fisiopatologia da Osteonecrose	11
III.2.4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico	11
III.2.5. Estadiamento e Tratamento	12
III.2.6. Avaliação Funcional do Quadril	14
IV. METODOLOGIA	15
IV.1. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) E COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)	15
IV.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	15
IV.3. DESENHO DO ESTUDO	15
IV.4. POPULAÇÃO DO ESTUDO	15
IV.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO	15
IV.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	16
IV.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	16
IV.8. TÉCNICA DE AMOSTRAGEM E COLETA DE DADOS	16
V. RESULTADOS	17
VI. DISCUSSÃO	20
VII. CONCLUSÃO	22
VIII. RESUMO EM INGLÊS	23
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
X. ANEXOS	28
X.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	28
X.2. LISTA DE PATOLOGIA PARA CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
X.3. FICHA DE COLETA DE DADOS	31
X.4. HARRIS HIP SCORE	32
X.5. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	35

ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS

QUADROS

Quadro I. Genótipos causadores da Doença Falciforme	7
Quadro II. Critérios para escolha do tratamento da ONCF segundo a ARCO	13
Quadro III. Classificação da ONCF segundo Fica & Arlet	13
Quadro 1. Dados demográficos, locais de osteonecrose e eletroforese de hemoglobina dos pacientes	17
Quadro 2. Classificação da ONCF segundo Fica & Arlet e pontuação do HHS	18

FIGURA

Figura I. Vascularização da cabeça femoral	10
---	----

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AF	Anemia falciforme
APQ	Artroplastia do quadril
ARCO	Association Research Circulations Osseus
AVC	Acidente vascular cerebral
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DF	Doença falciforme
Hb	Hemoglobina
HbA	Variante A da hemoglobina
HbC	Variante C da hemoglobina
HbE	Variante E da hemoglobina
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Variante S da hemoglobina (falcêmica)
HbSC	Variante SC da hemoglobina
HbSS	Variante S da hemoglobina (homozigose)
HSS	Harris Hip Score
HUPES - UFBA	Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia
ONCF	Osteonecrose da cabeça femoral
ONNT	Osteonecrose não traumática
RNM	Ressonância nuclear magnética
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

I. RESUMO

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO QUADRIL EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ANTES E APÓS A TERAPIA CELULAR.

Introdução: A doença falciforme (DF) é a hemoglobinopatia mais frequente no Brasil e constitui um problema de saúde pública. Configurando-se como desordem de caráter sistêmico, seus mecanismos de vaso-oclusão e anemia hemolítica provocam diversas manifestações clínicas as quais estão inclusas a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF), condição esta limitante que gera repercussões individuais, familiares e sociais. Uma técnica desenvolvida por Hernigou, et al. em 2002, que consiste em transplante autólogo de células medulares, mostrou resultados promissores no tratamento da referida patologia gerando danos cirúrgicos mínimos. **Objetivos:** Primário: Avaliar a função do quadril em portadores de ONCF secundária à DF antes e após a terapia celular. Secundário: Traçar perfil epidemiológico da população falcêmica submetidos à terapia celular. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de corte transversal realizado com pacientes participantes de um ensaio clínico não randomizado intitulado de “Tratamento de Osteonecrose do Quadril em pacientes falcêmico com transplante autólogo de células mononucleares”. Os dados foram coletados através da ficha de coleta de dados e da aplicação do questionário Harris Hip Score (HHS) antes e após a terapia celular. **Resultados:** Foram entrevistados 16 pacientes, 7 (44%) homens e 9 (56%) mulheres, com idades entre 12 e 54 anos (média 29,6 anos). Apenas 1 (6%) dos pacientes não apresentava grau de parentesco com portadores da DF. 5 (31%) pacientes não apresentavam envolvimento bilateral da articulação do quadril e 2 (12,5%) apresentavam osteonecrose apenas da articulação submetida à intervenção. 12 (75%) pacientes apresentavam padrão homozigótico da falcemia, 3 (19%) apresentavam padrão heterozigótico e 1 (6%) o dado não foi colhido. Na avaliação pré-operatória foi constatado que 2 (12,5%) pacientes apresentavam ONCF classificadas como grau I segundo Ficat & Arlet, 8 (50%) apresentavam grau II e 6 (37,5%) apresentavam grau III. Na aplicação do HHS pré-operatório, 9 (56%) pacientes apresentavam grau *ruim*, 2 (12,5%) grau *razoável*, 5 (31%) grau *bom* e nenhum paciente apresentou grau *excelente*. A aplicação do HHS pós-operatório foi realizada em apenas 10 dos 16 pacientes, e mostrou que 2 (20%) pacientes apresentavam grau *ruim*, 1 (10%) grau *razoável*, 2 (20%) grau *bom* e 5 (50%) grau *excelente*. Com exceção de 2 (20%) pacientes, foi observada uma melhora global na função do quadril após a terapia celular. 4 (40%) pacientes aumentaram apenas um grau no HHS e 4 (40%) tiveram aumento em dois graus. **Conclusão:** Os pacientes portadores de ONCF submetidos à terapia celular apresentaram melhora significativa na capacidade funcional do quadril. O rastreio dos pacientes falcêmicos para detectar processos de osteonecrose deve ser realizado uma vez que ele pode ser subclínico e sua identificação em estágios precoces é imprescindível para a eficácia do tratamento. Dados demográficos e epidemiológicos corroboram com os encontrados na literatura, entretanto uma análise individualizada não pode ser feita devido ao reduzido tamanho da amostra. Mais estudos precisam ser realizados para confirmar os achados sugeridos no presente estudo.

1. Anemia falciforme; 2. Osteonecrose; 3. Articulação do quadril

II. OBJETIVO

PRINCIPAL

Avaliar a função do quadril em portadores de osteonecrose da cabeça femoral secundária anemia/doença falciforme antes e após a terapia celular.

SECUNDÁRIO

Traçar um perfil epidemiológico da população falcêmica com osteonecrose da cabeça femoral submetidas à terapia celular.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. ANEMIA/DOENÇA FALCIFORME

III.1.1. Histórico

A Doença Falciforme (DF) é uma desordem sistêmica, de caráter hereditário, cuja causa básica é a má formação da hemoglobina, composto responsável pelo transporte majoritário do oxigênio no sangue. A DF foi primeiramente descrita em 1910 por Herrick³⁶. Em 1924, Sydenstricker descreveu a facilidade de lise celular dessas hemácias⁸² e, ainda neste mesmo ano, Graham notificou o padrão vaso-oclusivo causador de isquemia tissular da doença, padrão este responsável por boa parte das manifestações clínicas que caracterizam a doença³⁰. Entretanto, a primeira abordagem molecular da falcemia só foi realizada em 1949 por Pauling e colaboradores com a identificação de alterações eletroforéticas nas hemoglobinas das hemácias alteradas⁶⁶.

III.1.2. Epidemiologia

A DF é a hemoglobinopatia mais frequente no Brasil e constitui um problema de saúde pública⁵. Estima-se que mais de 15% da população baiana seja portadora do alelo mutante¹ sem, no entanto, apresentar-se sintomático. Segundo estudos realizados nos estados do Rio de Janeiro e de Minas Gerais, estima-se que um caso novo surja para cada 1196 e 2800 respectivamente^{43, 65}.

A sobrevivência dos pacientes com DF, destacando-se a Anemia Falciforme – padrão homocigótico da doença – é reduzida, mas tem se elevado graças ao avanço das técnicas de cuidado, do tratamento das complicações e do advento de novas drogas terapêuticas^{71, 72, 89}. Entretanto, em algumas partes do mundo, a taxa de mortalidade ainda é próxima dos 7% para crianças menores de cinco anos⁴⁸.

III.1.3. Bases Moleculares

O termo Anemia Falciforme (AF) é empregado para definir especificamente o portador do genótipo homocigótico mutante do gene codificador da β -globina, subunidade da hemoglobina presente em hemácias. Por outro lado, o termo DF é empregado para se referir aos portadores de AF bem como àqueles portadores de traços da AF cujas características clínicas sindrômicas são menos agressivas. Desse modo, DF é um termo utilizado para se referir a todos os perfis genotípicos possíveis dos pacientes falcêmicos. Essa designação inclui, portanto, as formas heterocigóticas cuja apresentação clínico-sindrômica é muito variada. Atualmente são conhecidas mais de 10 tipos diferentes de formas mutantes de hemácias que resultam em DF (**quadro I**)²⁰.

Quadro I. Genótipos causadores da Doença Falciforme

Doença falciforme grave	
HbS/S; anemia falciforme	Tipo mais comum de anemia falciforme
HbS/b ⁰ talassemia	Mais prevalente na região leste do Mediterrâneo e Índia
HbS/b ⁺ talassemia grave	Mais prevalente na região leste do Mediterrâneo e Índia; 1-5% HbA presente
HbS/OArab	Relatado no norte da África, Oriente Médio e Balkans; relativamente raro
HbS/D Punjab	Predominante no norte da Índia, mas difundido no mundo
HbS/C Harlem	Eletroforeticamente assemelha-se ao HbSC, mas é clinicamente mais grave; dupla mutação no gene da b-globina; muito raro
HbC/S Artilles	Dupla mutação no gene da b-globina resulta numa doença falciforme grave quando é co-herdado com HbC; muito raro
HbS/Quebec-CHORI	Dois casos relatados
Doença falciforme moderada	
HbS/C	20 – 35% dos casos em populações de origem africana
HbS/b ⁺ moderada talassemia	Maioria dos casos na região leste do Mediterrâneo; 6 – 15% de HbA presente
HbA/S Osman	Dominância de uma doença falciforme causada por dupla mutação no gene da b-globina; muito raro
Doença falciforme leve	
HbS/b ⁺⁺ leve talassemia	Maioria presentes em populações de origem africana
HbS/E	HbSE predominante no sudeste da Ásia; entretanto a frequência tem aumentado devido as migrações populacionais
HbA planície jamaicana	Dupla mutação resulta em uma Hb com baixa afinidade para o oxigênio; um caso descrito
Doença falciforme muito leve	
HbS/HPFH	Grupo de desordens causadas por extensas deleções dos complexos genéticos da b-globina
HbS/outras variantes da Hb	HbS é co-herdado com muitas outras variações Hb e os sintomas surgem apenas na hipóxia extrema

HbS = variante S da hemoglobina (falcêmica); HbA = variante A da hemoglobina; HbE = variante E da hemoglobina; Hb = hemoglobina.

Retirado, traduzido e adaptado de David CR, et al. 2010

Do ponto de vista genético-molecular do paciente portador de AF, a mutação ocorre no 17º nucleotídeo do gene codificador para a β -globina que se situa no cromossomo 11, a timina. Este nucleotídeo é substituído por uma adenina de modo que, no momento da transcrição, o glutamato, 6º aminoácido da proteína, é substituído pela valina¹⁶. Dessa forma, a hemoglobina que normalmente é formada por duas cadeias α e duas β (hemoglobina AA ou HbA – $\alpha_2\beta_2$) passa a ser formada por duas cadeias α e duas β_s , (hemoglobina SS ou HbSS– $\alpha_2\beta_s2$)⁴².

Aproximadamente 70% dos casos de falcemia correspondem ao padrão genotípico homocigoto (AF), entretanto outras formas heterocigóticas também são encontradas. A segunda forma mais prevalente é a doença da hemoglobina SC (HbSC) cuja deformação é causada por duas mutações nos alelos do DNA de forma isolada gerando duas cadeias β -globinas alteradas (uma β_s e outra β_c) que vão formar uma hemoglobina também alterada. A terceira forma mais prevalente é a β -talassemia. Nesse caso a mutação gera uma ausência (β^0 -talassemia) ou redução (β^+ -talassemia) das cadeias β -globina^{42, 57, 62}. A importância no quadro clínico nos portadores de talassemia varia conforme os níveis de produção da β -globina, podendo apresentar sintomas clínicos discretos à muito graves, como ocorre na AF⁷⁵.

A hemoglobina SS (HbSS), quando desoxigenada, adquire uma tendência hidrofóbica, resultando na interação de duas cadeias β que compõe hemoglobinas distintas dentro de uma mesma hemácia o que resulta em um processo de cristalização. Esses cristais se depositam, acumulam e acabam por destruir a arquitetura do eritrócito, deixando-o em um formato de “foice” e levando-o a um estado de menor flexibilidade e desidratação celular¹¹. Apesar de não possuir um mecanismo muito claro, provas circunstanciais relacionam essa alteração da arquitetura celular com a alteração da viscosidade sanguínea e a capacidade de suspensão das hemácias o que contribuiria sobremaneira com o estado de estase e hipóxia de tecidos distais, cuja vascularização é naturalmente mais deficitária^{20, 21}. Esse processo de hipóxia é um dos responsáveis pela maioria das manifestações clínicas da doença, a destacar a osteonecrose.

Os fatores que influenciam na intensidade de cristalização são o tempo de permanência da hemácia no estado desoxigenado e a concentração da HbSS na célula. Dessa forma, pode-se afirmar que, a penetrância da DF vai depender do grau de cristalização e conseqüente alteração arquitetônica da hemácia¹². Por outro lado, são descritos fatores que interferem de forma a modular o referido processo fisiopatológico, tais como a concentração de hemoglobina fetal (HbF). Quanto maior sua concentração, menores são as manifestações clínicas da DF². Nesse caso específico, a concentração da HbF é naturalmente maior em neonatos e diminui à medida que a criança cresce.

III.1.4. Manifestações Clínicas

Apesar da alteração primária estar restrita às hemácias, a DF configura-se como uma doença sistêmica que pode acometer qualquer órgão⁷⁵. Dois mecanismos básicos determinam as características clínicas da doença: a *vaso-oclusão* e a *anemia hemolítica*, ambas provocadas e agravadas pela alteração da arquitetura dos eritrócitos discutida anteriormente. Tais fenômenos são mais expressivos nos pacientes portadores de AF uma vez que, por se tratarem de homozigotos para o alelo S, a fração de hemoglobina e, conseqüentemente, de hemácias alteradas é maior. O fenômeno de vaso-oclusão provavelmente está associado ao processo inflamatório que surge a partir da hipóxia tecidual. Dessa forma são gerados danos sistêmicos por provocar uma alternância entre isquemia e reperfusão tissular. A anemia hemolítica é causada pela fragilidade do eritrócito de arquitetura alterada e este fenômeno acaba por contribuir com a inflamação e o conseqüente fenômeno de vaso-oclusão^{26, 82}.

Em portadores de AF os sinais e sintomas se desenvolvem ainda na primeira década de vida. Pelo menos 96% dos pacientes já apresentarão sintomas específicos da doença até os 8 anos. A dor configura-se como o sintoma mais comum a partir dos 2 anos. Ela está associada aos eventos vaso-oclusivos, acomete mais de 25% dos pacientes, tem seu pico de frequência mais alto entre os 19 e 39 anos e sua intensidade e duração é tão maior quanto maior for a penetrância da doença (principalmente os casos de homozigotos – AF). Segundo Platte colaboradores, a frequência e

intensidade da dor tem relação direta com a mortalidade^{6, 8, 68}. Ela costuma afetar qualquer parte do corpo: dorso, peito, abdome e extremidades. Pode ser precipitada por eventos como alterações climáticas^{31, 59, 77}, desidratação, infecções, estresse, menstruação, consumo de álcool, hipoxemia noturna^{38, 78} e apneia obstrutiva do sono¹⁷. Além disso, pelo menos metade dos pacientes tem dores acompanhadas de sinais como febre, edema, taquipneia, hipertensão, náusea e vômitos.

Função esplênica reduzida (hipoesplenismo) ou ausente (função asplênica) são comuns em vista dos microinfartos sucessivos secundários à vaso-oclusão no baço²². Esse processo torna o órgão incapaz de “filtrar” microrganismo do sangue deixando o paciente susceptível à infecções por bactérias encapsuladas tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* sp., *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp^{19, 64}. Por conta disso, episódios de bacteremia e meningite se tornam mais comuns e agressivas que em pessoa não portadoras da doença, chegando a apresentar taxas de mortalidade de 20 – 50% entre crianças^{63, 70}. Osteomielites e artrites sépticas também ganham destaque, sendo mais frequentes nos locais de infartos ósseos vaso-oclusivos. Embora o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae* sejam mais prevalentes na bacteremia e o *Staphylococcus aureus* nos quadros de osteomielites em pessoas saudas, é a *Salmonella* sp. a grande responsável pelos quadros de osteomielite e o *S. aureus* pelos quadros de artrite séptica em portadores de DF^{3, 7, 9, 10, 73, 86, 87}.

Além da osteomielite e da artrite séptica, as manifestações ósseas incluem hiperplasia de medula óssea e osteonecrose. Compreendendo a DF como uma forma de anemia hemolítica, entende-se que ela passa a exigir da medula óssea uma resposta mais intensa, produzindo mais células a fim de repor as perdas. Para compensar a destruição de eritrócitos, a medula trabalha em ritmo mais vigoroso de modo a fazer uma hiperplasia medular compensatória, no entanto, de modo ineficaz, com conseqüente redução da matriz óssea trabecular e cortical gerando certo grau de osteoporose. Paralelo a esse processo, os microinfartos vaso-oclusivos são os maiores responsáveis pela osteonecrose e pela dor que, em crianças, se manifesta principalmente como dactilites, também conhecida como síndrome mão-pé. Tal manifestação é caracterizada por dor, edema e eritema em mãos e pés podendo ou não cursar com febre^{28, 37, 87}. Já pacientes adultos, a manifestação da osteonecrose costuma ser mais frequente na cabeça femoral, na cabeça umeral, região proximal da tíbia e vértebras¹³.

O acidente vascular cerebral (AVC) também é relativamente comum em portadores de DF. Aproximadamente 24% dos portadores de DF apresentarão pelo menos um episódio de AVC antes dos 45 anos e 25% das crianças com AF têm lesões isquêmicas silenciosas que contribuem sobremaneira para alterações no desenvolvimento das funções cognitivas^{60, 84}.

Outras manifestações clínicas da DF incluem alterações de crescimento, desenvolvimento puberal, neuropsicomotor e maturação esquelética^{61, 63, 79}, colelitíase e icterícia⁸⁸, retinopatia falcêmica⁷⁴, úlceras⁴¹ e a síndrome do tórax agudo³². Todas essas manifestações estão fortemente

relacionadas aos princípios básicos de lesões que perpassa pela vaso-oclusão e hemólise decorrentes das alterações estruturais dos eritrócitos.

III.2. OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL

III.2.1. Epidemiologia

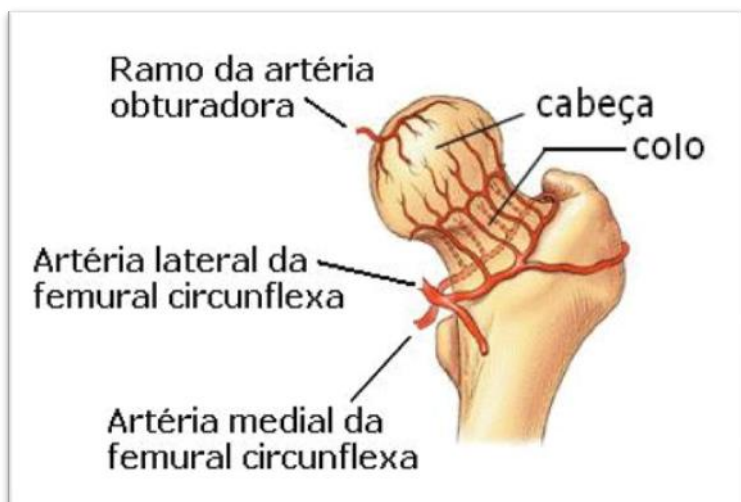
Pheemister e colaboradores, em 1930, foram os primeiros a descrever a osteonecrose asséptica⁶⁷. No entanto, apenas 11 anos depois, a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) secundária à DF foi descrita¹⁶.

A prevalência exata da osteonecrose é incerta. Nos Estados Unidos, estima-se que 10 a 20 mil novos casos sejam diagnosticados todos os anos⁵⁵ e que aproximadamente 10% das causas de artroplastia no país sejam secundárias à osteonecrose⁴⁹. Outro estudo publicado em 2011 mostrou uma prevalência de 12,4% de ONCF em pacientes falcêmicos⁴⁷.

III.2.2. Considerações Anatômicas

A articulação do quadril, ou articulação coxofemoral, é uma das articulações mais complexas do corpo. Ela faz a conexão entre os membros inferiores e o cingulo do membro inferior. É classificada como do tipo sinovial esferóidea multiaxial que consiste na interação entre a cabeça do fêmur e os ossos do quadril (ílio, ísquio e púbis) que, na fase adulta, já se apresentam anastomosados. A articulação do quadril é a segunda mais flexível do corpo (seguida apenas da glenoumeral) e suas características são força e estabilidade. Estas características devem-se aos ligamentos iliofemoral, pubofemoral e isquifemoral que, em conjunto com os músculos rotadores mediais e laterais da coxa, tracionam medialmente a cabeça do fêmur em direção ao acetábulo^{56, 58}.

Figura I. Vascularização da cabeça femoral



A cabeça femoral é uma região anatômica de vasculatura deficitária (**figura I**). O suprimento sanguíneo acontece por três artérias terminais: o *ramo acetabular da artéria obturadora* que acompanha o ligamento da cabeça do fêmur e nutre a região súpero-medial (porção mais interna da articulação do quadril) e as *artérias retinaculares*, ramos da *artéria circunflexa femoral medial*, que nutrem as porções mediais e laterais inferiores da cabeça

femoral bem como a região mais proximal do colo femoral⁵⁶. Sendo, portanto, uma estrutura de vasculatura terminal, lesões que venham a ocorrer nos capilares dessa região provocam danos teciduais por hipóxia maiores que os habituais quando comparados a outras regiões do corpo. Em se tratando de uma região de poucas anastomoses, o suprimento sanguíneo não é compensado e o tecido finalmente morre pelo processo de osteonecrose.

III.2.3. Fisiopatologia da Osteonecrose

A osteonecrose, também conhecida como necrose óssea asséptica ou necrose óssea avascular, é um agravo que representa o processo final de degeneração óssea causada por eventos traumáticos ou não traumáticos (ONNT). Uma grande variedade de patologias (Doença de Cushing, hemoglobinopatias, etc.) e pressões ambientais (uso de medicamentos ou drogas, exposição à radiação, etc.) estão listadas em uma divisão simplificada de causas (**anexo II**)⁵¹. Aproximadamente 80% dos casos ONNT estão associados ao hipercortisolismo ou ao etilismo crônico⁵⁵, entretanto o mecanismo fisiopatológico ainda é incerto. Acredita-se que o processo de osteonecrose sofra influência de fatores genéticos, metabólicos e ambientais que afetem o suprimento sanguíneo do osso em questão. Tais fatores podem variar entre lesões vasculares, aumento da pressão intraóssea e o próprio estresse mecânico nas regiões osteoarticulares. De um modo geral acredita-se que estes fatores provocam uma redução do fluxo sanguíneo gerando um processo de desmineralização óssea, levando a uma fragilidade na camada trabecular óssea e o subsequente colapso da camada cortical que está intimamente relacionada, quando submetida à contínuo estresse mecânico^{13, 49}.

III.2.4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico

A osteonecrose ocorre com mais frequência na cabeça femoral, nos cêndilos femorais, na cabeça umeral, na região proximal da tíbia, nas vértebras e nos pequenos ossos da mão e dos pés; não sendo infrequente o acometimento bilateral das articulações¹³. Como referido na sessão *III.1.4 (Manifestações Clínicas)*, a manifestação clínica mais característica é uma dor periódica local e autolimitada que pode ou não estar associada à febre e que aparece mais comumente na infância^{34, 69, 90}. Segundo um estudo realizado por Milner e colaboradores em 1991, pacientes que apresentam o sintoma de dor local têm maior risco de desenvolver a osteonecrose, entretanto a dor não se mostrou como um achado necessário para o desenvolvimento da osteonecrose^{52, 53}. Em um estudo realizado por Hernigou e colaboradores em 2006 mostrou que pacientes assintomáticos com estágios iniciais de ONCF evoluirão para um quadro mais grave da doença e precisarão de tratamento mais invasivo e aqueles que apresentam sintomas apenas em um único quadril podem apresentar ONCF contralateral que ainda se mantém assintomática³⁵.

Ao exame físico, os achados são muito pouco específicos. Pessoas que apresentam ONCF, além de apresentarem dor, podem evoluir com limitação do movimento, principalmente a rotação interna e a abdução além de claudicação⁵⁵.

O diagnóstico é realizado a partir de uma associação entre achados clínicos e exames de imagem. A técnica de imagem padrão ouro é ressonância nuclear magnética (RNM) que é capaz de encontrar alterações osteonecróticas até mesmo em pacientes assintomáticos²³. Quando realizado de maneira precoce, este dá a oportunidade ao paciente de iniciar o tratamento e adotar as medidas preventivas para se evitar ou, pelo menos, retardar o tratamento mais invasivo.

III.2.5. Estadiamento e Tratamento

O tratamento da ONCF tem como base a preservação da articulação o máximo de tempo possível. Ele varia de conservador àqueles mais invasivos.

O tratamento conservador inclui: repouso no leito, redução do peso, utilização de muletas e utilização de cadeira de rodas a fim de reduzir o estresse causado pela carga impactada na articulação do quadril, bem como a realização de fisioterapia a fim de preservar a amplitude de movimento da articulação, fortalecer a musculatura estabilizadora e garantir a marcha⁵⁰. No entanto, essas formas de tratamento não são suficientemente eficazes a longo prazo⁵⁴.

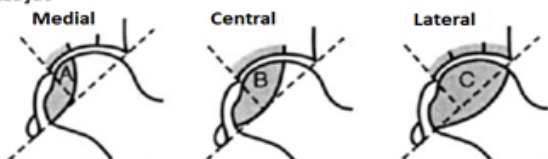
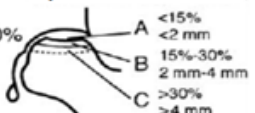
Os tratamentos invasivos são divididos entre aqueles que buscam preservar a articulação do paciente e aqueles que procuram substituí-la por próteses (artroplastia de quadril – APQ). O primeiro tipo é utilizado quando a tratamento conservador não gerou resultados satisfatórios. É o caso da descompressão do núcleo medular da cabeça femoral e da osteotomia. Ambas apresentando resultados positivos em estágios mais avançados da ONCF, mas, ainda assim, não evitando a progressão da doença o que muitas vezes gera a necessidade de se realizar uma APQ^{40, 80, 81}. Em se tratando de APQ, seu sucesso é muito limitado. A chance de ter que realizar uma revisão cirúrgica chegou a ser 30% antes dos cinco anos^{34, 52}. Além disso, infelizmente, sabe-se que a APQ realizada em pacientes com ONCF secundária à DF não leva a desfechos tão favoráveis como aquelas realizadas em pacientes com outras patologias de base³⁹.

Atualmente, a escolha do tratamento para a ONCF é feita segundo os critérios estabelecidos pela Association Research Circulations Osseus (ARCO) (**quadro II**)²³. Tais critérios utilizam os achados clínicos, os achados nas diferentes técnicas de imagem, a localização e a quantidade de processo osteonecrótico na cabeça femoral.

Em 2002, os franceses Hernigou e Beaujean desenvolveram uma técnica para tratamento da ONCF que consiste no transplante autólogo de células medulares³³, na qual as referidas células são retiradas da medula óssea do osso do quadril, processadas e reinseridas na cabeça femoral com um dano tecidual cirúrgico mínimo. Entretanto o transplante só se mostrou eficaz para aqueles que apresentavam ONCF nos estágios I, II e III segundo classificação de Ficat & Arlet (**quadro III**)^{4, 23},

²⁵. A técnica foi repetida pelo brasileiro Daltro e colaboradores em 2008 e os achados também foram positivos corroborando com o resultado dos franceses¹⁵.

Quadro II. Critérios para escolha do tratamento da ONCF segundo a ARCO

Estágio	0	1	2	3	4
Achados	Todas as técnicas normais ou não diagnosticadas	Raio X e TC normais; pelo menos um dos achados abaixo positivo	Sem sinal da crescente no raio X; presença de esclerose, osteólise e porosidade focal	Com sinal da crescente no raio X e/ou achatamento da superfície articular da cabeça femoral	Osteoartrite; estreitamento do espaço articular; alterações acetabulares; destruição da articulação
Técnicas	Raio X, TC, Cintilografia e RNM	Cintilografia, RNM Quantificar na RNM	Raio X, TC, cintilografia, RNM e RNM Quantificar na RNM e no raio X	Raio X e TC apenas Quantificar no raio X	Raio X apenas
Subclassificação	Não	Localização 			Não
Quantificação	Não	Quantificação % da área envolvida Mínima A < 15% Moderada B 15%-30% Extensa C > 30% Tamanho da crescente A < 15% B 15%-30% C > 30% % da superfície de colápsio e depressão da cúpula 			Não

TC = tomografia computadorizada; RNM = ressonância nuclear magnética

Retirado, traduzido e adaptado de Gardiniers JWM. 1993

Quadro III. Classificação da ONCF segundo Fica & Arlet

Estágio	Achados clínicos	Sinais radiográficos	Hemodinâmica	Cintilografia	Diagnóstico sem biopsia
Cedo					
0	Pré-clínico	0	+	Captação reduzida?	Impossível
I	Pré-radiográfico	0	++	Captação aumentada	Impossível
II	Antes do achatamento da cabeça ou da formação do sequestro ósseo	+	++	+	Provável
Transição		Achatamento Sinal da crescente			
Tarde					
III	Colapso	++	+ ou normal	+	Possível
IV	Osteoartrite	+++	+	+	Artrite
		Quebra do contorno da cabeça Sequestro Espaço articular normal Achatamento Diminuição do espaço articular Colapso da cabeça			

Retirado, traduzido e adaptado de Ficat RP, et al. 1985.

III.2.6. Avaliação Funcional do Quadril

O questionário mais utilizado para avaliar a funcionalidade do quadril é o Harris Hip Score (HHS). Ele foi desenvolvido em 1969, primeiramente, como método de comparação de resultados da APQ. Mesmo sendo amplamente utilizado no Brasil, apenas em 2010 ele foi traduzido e adaptado para o português³⁰.

O questionário suprarreferido apresenta uma escala cuja pontuação máxima é 100. Ele é dividido em quatro partes: *dor* (44 pontos), *função* (47 pontos), *mobilidade* (5 pontos) e *deformidade* (4 pontos). A *função* ainda é subdividida em *atividades da vida diária* (14 pontos) e *marcha* (33 pontos). O resultado é considerado *ruim* quando a pontuação é menor que 70 pontos, *razoável* quando a pontuação varia entre 70 e 79 pontos, *bom* entre 80 e 89 pontos e *excelente* acima de 90 pontos³⁰.

IV. METODOLOGIA

IV.1. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) E COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)

O projeto principal intitulado por “**Tratamento de Osteonecrose do Quadril em pacientes falcêmicos com transplante autólogo de células mononucleares**” ao qual o então projeto “**Avaliação funcional do quadril em pacientes com doença falciforme antes e após a terapia celular**” está vinculado foi submetido ao CEP em 2005 segundo registros número 06/2005 e ao CONEP segundo registro número 1457/2005 conforme **anexo 5**.

IV.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Todos os pacientes foram apresentados ao TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (**anexo I**) e aceitaram fazer parte da pesquisa, tendo essa comprovação através da assinatura do mesmo.

IV.3. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal realizado com pacientes participantes de um ensaio clínico não randomizado intitulado de “Tratamento de Osteonecrose do Quadril em pacientes falcêmico com transplante autólogo de células mononucleares” que vem sendo realizado pelo Dr. Gildásio Daltro e sua equipe vinculados ao Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas.

IV.4. POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por pacientes selecionados por demanda espontânea no Ambulatório de Terapia Celular do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES – UFBA) na cidade de Salvador – BA.

IV.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram coletadas as seguintes variáveis: dados demográficos (idade, gênero e se há/houve familiar portador de DF), padrão eletroforético da hemoglobina, existência de outros locais com osteonecrose, estágio da ONCF segundo classificação de Ficat e Arlert^{4, 24, 25} e o HHS traduzido e adaptado à realidade brasileira³⁰.

IV.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Diagnóstico clínico e laboratorial da DF, da ONCF nos estágios I, II e III segundo critérios de classificação de Ficat e Arlet e assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (**anexo I**).

IV.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Apresentar outras patologias desencadeadoras de ONCF. Para tanto serão descartados da pesquisa os pacientes que apresentem qualquer das patologias listadas no **anexo II**.

IV.8. TÉCNICA DE AMOSTRAGEM E COLETA DE DADOS

A amostra será constituída por pacientes consecutivamente atendidos no serviço de Ortopedia do Ambulatório Magalhães Neto, que apresentem ONCF, que seja portador da DF, indicado para terapia celular e que assinem o TCLE (**anexo I**).

Os dados serão coletados através da FICHA DE COLETA DE DADOS (**anexo III**) e do INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO QUADRIL DE HARRIS (**anexo IV**) a ser preenchido durante a entrevista inicial e pós-cirúrgica no Ambulatório de Terapia Celular do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES – UFBA) na cidade de Salvador – BA.

V. RESULTADOS

No **quadro 1** estão os dados demográficos, os locais de osteonecrose no paciente e o resultado da eletroforese das hemoglobinas dos respectivos pacientes. O **quadro 2** mostra o grau de ONCF segundo Ficat & Arlet e as pontuações do questionário Harris Hip Score (HHS) nos períodos pré-operatório e pós-operatório. O HHS pré-operatório foi aplicado com até uma semana antes da terapia celular e o HHS pós-operatório foi aplicado com uma variação de 2 a 11 meses após a terapia celular.

Quadro 1. Dados demográficos, locais de osteonecrose e eletroforese de hemoglobina dos pacientes

Nº do paciente	Gênero	Idade	Familiar com DF	Local da intervenção	Acometimento de outras articulações	Eletroforese de hemoglobina
1	M	40	Irmão e filho	Quadril E	Quadril D	HbSS
2	F	26	Mãe, pai e filho	Quadril E	Quadril D, ombros D e E e pés D e E	HbSS
3	M	27	Irmão	Quadril D	Quadril E e ombro E	HbSS
4	M	38	Não	Quadril E	Joelho D	HbSC
5	M	29	Mãe e pai	Quadril E	Quadril D e joelho D	HbSS
6	F	32	Mãe, pai e tio	Quadril D	Joelhos D e E, pés D e E e ombros D e E	HbSS
7	F	32	Irmã	Quadril D	Ombro E	HbSC
8	F	54	Irmã	Quadril D	Quadril E e ombro D	HbSC
9	F	30	Mãe, pai e tia	Quadril E	Quadril D e joelhos D e E	HbSS
10	F	25	Mãe, pai e irmão	Quadril E	Quadril D e ombro D	HbSS
11	M	33	Tio e primos	Quadril D	Quadril E	HbSS
12	F	25	Mãe e pai	Quadril E	Quadril D	HbSS
13	M	30	Pai e irmão	Quadril D	Quadril E	HbSS
14	F	15	Mãe, pai e irmão	Quadril E	Não	HbSS
15	F	12	Irmão e tia	Quadril E	Não	HbSS
16	M	28	Mãe e pai	Quadril E	Quadril D	HbSS

Nº = número, DF = doença falciforme, M = masculino, F = feminina, HbSS = hemoglobina falcêmica, D = direito, E = esquerdo

Foram entrevistados 16 pacientes, 7 (44%) homens e 9 (56%) mulheres, com idades entre 12 e 54 anos (média de 29,7 anos). Apenas um (6%) dos pacientes não apresentava grau de parentesco com portadores da DF. 11 (69%) pacientes apresentavam envolvimento bilateral da articulação do quadril, ao passo que cinco (31%) não apresentavam comprometimento bilateral, dos quais apenas dois (12,5%) deles apresentavam ON apenas da articulação submetida à intervenção. 13 (81,2%) pacientes apresentavam padrão homocigótico da falcemia (HbSS) ao passo que três (18,8%) tinham padrão heterocigótico composto (HbSC). Os dois padrões de DF referidos são considerados equivalentemente graves segundo David e colaboradores¹⁸.

Quadro 2. Classificação da ONCF segundo Ficat & Arlet e pontuação do HHS

Nº do paciente	Classificação de Ficat & Arlet	HHS pré-op	HHS pós-op
1	I	78,9 Razoável	92,9 Excelente
2	II	44,0 Ruim	67 Ruim
3	III	85,7 / 83 Bom / Bom	100 / 96 Excelente / Excelente
4	III	84,9 Bom	99,6 Excelente
5	II	49,6 Ruim	88 Bom
6	II	43,6 Ruim	68,9 Ruim
7	II	89,9 Bom	97,1 Excelente
8	II	75,8 Razoável	100 Excelente
9	III	33 Ruim	73 Razoável
10	II	56,8 Ruim	88,6 Bom
11	II	67,8 Ruim	
12	III	63,1 Ruim	
13	II	83 Bom	
14	III	57,9 Ruim	
15	III	62 Ruim	
16	I	88 Bom	

ONCF = osteonecrose da cabeça femoral, HHS = Harris Hip Score, Nº = número, pré-op = pré-operatório, pós-op = pós-operatório

Na avaliação pré-operatória foi constatado que dois (12,5%) pacientes apresentavam ONCF com classificação grau I segundo classificação de Ficat & Arlet, oito (50%) pacientes apresentavam ONCF grau II e seis (37,5%) apresentavam ONCF grau III. Na aplicação do HHS pré-operatório, nove (56%) pacientes apresentavam grau *ruim*, dois (12,5%) apresentavam grau *razoável*, cinco (31%) apresentavam grau *bom* e nenhum paciente apresentava grau *excelente*. A aplicação do HHS

pós-operatório foi realizada em apenas dez dos 16 pacientes, mostrando que, desses dez, dois pacientes (20%) apresentavam grau *ruim*, um (10%) apresentava grau *razoável*, dois (20%) apresentavam grau *bom* e cinco (50%) apresentavam grau *excelente*. Com exceção de dois (20%) pacientes, foi observada uma melhora global na função do quadril após a terapia celular. Quatro (40%) pacientes aumentaram apenas um grau no HHS após a terapia celular e quatro (40%) pacientes tiveram aumento em dois graus [dois (20%) de *razoável* para *excelente* e dois (20%) de *ruim* para *bom*].

VI. DISCUSSÃO

A análise estatística não pôde ser realizada devido ao reduzido número de pacientes obtidos no estudo. Entretanto, este sugere que a terapia celular, proposta inicialmente por Hernigou e reproduzida pelo Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES – UFBA), gera reais benefícios aos pacientes uma vez que foi demonstrado que 80% dos pacientes que tiveram acompanhamento completo (respondendo os questionários HHS pré e pós-operatório) obtiveram melhora no grau de funcionalidade do quadril após a terapia celular.

Segundo Loureiro e colaboradores, a DF é responsável por períodos de hospitalizações que podem durar até 8 dias e, ainda, por taxas de mortalidades de até 5 pessoas por 100 internações⁴⁵. Tais dados foram obtidos principalmente com pacientes jovens, em plena faixa etária laborativa. Contribuindo para isso, Mahadeo e colaboradores relataram que aproximadamente 12,4% de pacientes com DF desenvolveram o processo de ONCF dos quais 56% deles tinham acometimento bilateral⁴⁷. Considerando-se que a ONCF não é precedida, necessariamente, de achados clínicos como dor, principalmente quando em estado inicial (classificação de Ficat & Arlet I e II) e que a evolução para o envolvimento bilateral é comum^{35, 52 e 53}, é de bom tom a realização de um rastreio na população falcêmica através de técnicas de imagem (RNM, principalmente) a fim de se diagnosticar o processo de ONCF precocemente. Dessa forma, essas pessoas em idade economicamente ativa manteriam a saúde osteoarticular por mais tempo e onerariam menos o Estado seja de forma direta (custos diretos com internamento/tratamento) ou indireta (aposentadoria por invalidez junto a previdência social).

O questionários HHS foi primeiramente desenvolvido para avaliar a funcionalidade do quadril em pacientes submetidos a artroplastia de quadril e, no presente estudo, ele foi, de maneira arbitrária, utilizado para avaliar a funcionalidade do quadril de pacientes submetidos à terapia celular. Isso pode ter influenciado alguns resultados o que justificaria a não melhora dos pacientes 2 e 6 da pesquisa. Sendo o resultado do questionário HHS um variável categórica, esses dois pacientes, apesar de aumentarem os pontos conseguidos no questionário, se mantiveram classificados como estado funcional do quadril *ruim*. Isso seria justificado pelo fato de que ambos apresentam, além da ONCF, processos osteonecróticos de outras regiões dos membros inferiores como joelhos e pés. Uma vez que no questionário perguntas a respeito da claudicação, da necessidade de usar apoio para andar, da distância que é capaz de andar e da capacidade de subir e descer escadas são realizadas, estes dados são influenciados não apenas pela articulação do quadril, mas sim pelas articulações dos membros inferiores como um todo gerando, portanto, uma avaliação funcional imprecisa do quadril.

Ainda a respeito do questionários HHS, a forma de avaliação da distância que se consegue andar é medida em quarteirões. É consenso geral que a cidade de Salvador, onde reside a grande

maioria da população do estudo, tem origem barroca, portanto ela não é dividida em quarteirões, salvo em algumas localidades específicas. Esse dado compromete sobremaneira a compreensão dos pacientes a respeito da distância que ele é capaz de percorrer.

Outras limitações foram observadas nesse estudo. Os últimos seis pacientes, de um total de 16, não responderam ao questionário HHS pós-operatório por falta de tempo hábil e/ou logística para realizarem o retorno pós-operatório de modo que uma parcela expressiva da amostra foi perdida comprometendo, portanto, a avaliação funcional do quadril após terapia celular. Além disso, houve uma variação grande, de 2 a 11 meses, para aplicação do segundo questionário. Isso pode ter comprometido a fidedignidade dos dados coletados já que, com o passar do tempo, o processo de osteonecrose pode ter se reestabelecido, uma vez que a doença de base, a DF, não foi, nem pode pelas técnicas médicas atuais, ser resolvida. Entretanto, um estudo com um segmento mais longo desses pacientes deve ser desenvolvido para que tais conclusões sejam tomadas.

Os dados de familiares portadores de DF foram fornecidos pelos pacientes no momento de aplicação do questionário. Isso torna a informação mais imprecisa e, em alguns momentos, pouco fidedigna, visto que alguns dos pacientes não souberam informar com total certeza.

Uma vez que apenas 10 pacientes foram abordados e seguidos de forma completa (aplicando-se os questionários HHS pré e pós-operatório) o poder do estudo fica reduzido e mais estudos precisam ser realizados para que sua inferência à população em geral possa ser feita.

VII. CONCLUSÃO

Os pacientes portadores de ONCF submetidos à terapia celular apresentaram melhora significativa na capacidade funcional da articulação do quadril. Entretanto, a maioria dos pacientes tinham processos de osteonecrose em outras articulações de modo que, quando esses outros processos estavam localizados nos membros inferiores, os resultados deixavam de ser satisfatórios.

O rastreio dos pacientes falcêmicos com técnicas de imagem para determinar processos de osteonecrose na articulação do quadril deve ser realizado uma vez que, eventualmente, esse processo pode ser subclínico e sua identificação em estágios precoces é imprescindível para a eficácia do tratamento.

Dados demográficos e epidemiológicos corroboram com os encontrados na literatura, entretanto uma análise individualizada não pode ser feita devido ao reduzido tamanho da amostra.

Mais estudos precisam ser realizados para confirmar os achados sugeridos no presente estudo.

VIII. RESUMO EM INGLÊS

FUNCTIONAL EVALUATION OF THE HIP IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE BEFORE AND AFTER CELL THERAPY.

Introduction: The sickle cell disease (SCD) is the most common hemoglobinopathy in Brazil and is a public health problem. Setting up as a systemic disorder, their mechanisms of vaso-occlusion and hemolytic anemia cause various clinical manifestations which are included osteonecrosis of the femoral head (ONFH), limiting factor that generates repercussions individual, family and social. One technique developed by Hernigou, et al. in 2002, consisting of autologous transplantation of marrow cells, showed promising results in the treatment of this disease causing minimal surgical damage. **Objectives:** Primary: To evaluate hip function in patients with ONFH secondary to SCD before and after cell therapy. Secondary Tracing epidemiology of sickle cell population undergoing cell therapy. **Methodology:** This was a cross-sectional study conducted with patients in a nonrandomized clinical trial entitled "Treatment of osteonecrosis of the hip in sickle cell patients with autologous mononuclear cells." Data were collected through the data collection form and the questionnaire Harris Hip Score (HHS) before and after cell therapy. **Results:** We interviewed 16 patients, 7 (44%) men and 9 (56%) women, aged between 12 and 54 years (mean 29.6 years). Only 1 (6%) patients had no relationship with carriers of sickle cell disease. 5 (31%) patients did not have bilateral involvement of the hip joint and 2 (12.5%) had osteonecrosis only joint subjected to intervention. 12 (75%) patients exhibited a pattern of homozygous falcemia, 3 (19%) were heterozygous pattern and 1 (6%) the information was not collected. In the preoperative evaluation was found that 2 (12.5%) patients had ONFH classified as grade I according to Ficat & Arlet, 8 (50%) had grade II and 6 (37.5%) had grade III. In applying HHS preoperatively, 9 (56%) patients had *bad* degree, 2 (12.5%), *reasonable* degree 5 (31%) *good* degree and no patient had *excellent* degree. The application of postoperative HHS was performed in only 10 of 16 patients, and showed that 2 (20%) patients had *bad* degree, 1 (10%) *reasonable* degree, 2 (20%) *good* degree and 5 (50%) *excellent* degree. With the exception of 2 (20%) patients, there was an overall improvement in hip function after cell therapy. 4 (40%) patients increased only one degree at HHS and 4 (40%) had increased by two degrees. **Conclusion:** Patients with ONFH undergoing cell therapy showed significant improvement in functional capacity of the hip. The screening of sickle cell patients to detect cases of osteonecrosis should be done since it can be subclinical and its identification in the early stages is essential for effective treatment. Demographic and epidemiological data corroborate the literature, however an individual analysis can not be made due to the small sample size. More studies are needed to confirm the findings suggested in this study.

1. Sickle cell disease; 2. Osteonecrosis; 3. Hip joint

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Regis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:292–98.
2. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood* 2011; 118:19.
3. Anand AJ, Glatt AE. Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:211.
4. Arlet J, Ficat RP. Forage-biopsy de la tete femorale dans l'osteonecrosis primitive. Observations histopathologiques portant sur huit forages. *Rev Rhum*. 1964; 31:257 – 64.
5. Azeredo PR. José Maria da Cruz Jobim: sua percepção de um diagnóstico hematológico hereditário em negros escravos africanos. *Ver Bras Pesqui Med Biol* 1978; 11: 181–84.
6. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1985; 106:881.
7. Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50:97.
8. Baum KF, Dunn DT, Maude GH, Serjeant GR. The painful crisis of homozygous sickle cell disease. A study of the risk factors. *Arch Intern Med* 1987; 147:1231.
9. Bennett OM, Namnyak SS. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72:494.
10. Bennett OM. Salmonella osteomyelitis and the hand-foot syndrome in sickle cell disease. *J Pediatr Orthop* 1992; 12:534.
11. Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi CT. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. *Blood* 1985; 65:183–89.
12. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337:762–69.
13. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:47.
14. Clark BE, Theim SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haem* 2004; 26:159-76.
15. Daltro GC, Fortuna VA, Araújo MAS, Lessa PIF, Batista Sobrinho UA, Borojevic R. Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme *Acta Ortop Bras* 2008; 16:23–27.
16. Danford EA, Marr R, Elsey EC: Sickle cell anemia with unusual bone changes. *Am J Roentgenol* 45:223-226, 1941
17. Darbari DS, Neely M, van den Anker J, Rana S. Increased clearance of morphine in sickle cell disease: implications for pain management. *J Pain* 2011; 12:531.
18. David CR, Thomas NW, Mark TG. Sickle Cell Disease. *Lancet* 2010; 376:2018-31.
19. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80:347-54.
20. Embury SH, Vichinsky EP. Sickle cell disease. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, Hoffman RR, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.511.
21. Embury SH. The not-so-simple process of sickle cell vasoocclusion. *Microcirculation* 2004; 11:101.
22. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985; 107:201–06.
23. Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2004; 53:67.
24. Ficat RP, Arlet J. Necrosis of the femoral head. In: Hungerford DS, editor. *Ischemia and necrosis of bone*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1980; 53 – 74.

25. Ficat RP, Arlet V. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg [Br]* 1985; 67:3–9.
26. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:101–06.
27. Gardiniers JWM. ARCO Committee on Terminology and Staging. Report on the committee meeting at Santiago de Compostella. *ARCO Newsletter*. 1993; 5:79 – 82.
28. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1995; 86:776.
29. Graham GS. Case of sickle cell anemia with necropsy. *Arch Intern Med* 1924; 34:778-800.
30. Guimarães RP, Alves DPL, Silva GB, Bittar ST, Ono Nk, Honda E et al. Tradução e adaptação transcultural do instrumento de avaliação do quadril “Harris Hip Score”. *Acta Ortop Bras*. [online]. 2010; 18(3)142–7.
31. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, et al. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood* 2003; 101:846.
32. Haynes J, Kirkpatrick MB. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *Am J Med Sci* 1993; 305:326-30.
33. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow graftin. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 405:14–23.
34. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:81.
35. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:2565.
36. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscle in a case of severe anemia. *Aech Intern Med* 1910; 6:517-21.
37. Huo MH, Friedlaender GE, Marsh JS. Orthopaedic Manifestations of Sickle-Cell Disease. *Yale J Biol Med* 1990; 63:195–207.
38. Jacob E, Beyer JE, Miaskowski C, et al. Are there phases to the vaso-occlusive painful episode in sickle cell disease? *J Pain Symptom Manage* 2005; 29:392.
39. Johannson HR, Zywiell MG, Marker DR, et al. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *Int Orthop* 2011; 35:465.
40. Koo KH, Kim R, Ko GH, et al. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:870.
41. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989;74:1403–08.
42. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran. Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 653p. 2010.
43. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2003; 13:154–9.
44. Lopez AD, Ciconelli RM, Reis FB. Medidas de avaliação de qualidade de vida e estados de saúde em ortopedia. *Rev Bras Ortop*. 2007;42:355-9.
45. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(6):943–9.
46. Magnus SA, Hamblenton IR, Moosdeen F, Serjeant GR. Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1999; 80:537-41.
47. Mahadeo KM, Oyeku S, Taragin B, Rajpathak SN, Moody K, Santizo R, Driscoll MC. Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease. *Am J Hematol*. 2011. Sep; 86(9):806-8.
48. Makani J, Cox SE, Soka D, et al. Mortality in sickle cell anemia in Africa: a prospective cohort study in Tanzania. *PLoS One* 2011; 6:e14699.

49. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med*. 1992; 326:1473.
50. Marker DR, Seyler TM, McGrath MS, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90 Suppl 4:175.
51. Miller. *Review of Orthopaedics*. 4th ed; 2004:41-43,304-305
52. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al. Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 136.
53. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991; 325:1476.
54. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 169.
55. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77:459.
56. Moore KL, Dalley AF, et al. *Anatomia Orientada para a Clínica*. 5ª edição. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan SA. 623-625p. 2006.
57. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 2003; 17:167-78.
58. Netter FH. *Atlas de Anatomia Humana*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier. 504p. 2006.
59. Nolan VG, Zhang Y, Lash T, et al. Association between wind speed and the occurrence of sickle cell acute painful episodes: results of a case-crossover study. *Br J Haematol* 2008; 143:433.
60. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91:288.
61. Olambiwonnu NO, Penny R, Frasier SD. Sexual maturation in subjects with sickle cell anemia: studies of serum gonadotropin concentration, height, weight, and skeletal age. *J Pediatr* 1975; 87:459.
62. Olivieri NF. The β -thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341:99.
63. Olopoenia L, Frederick W, Greaves W, et al. Pneumococcal sepsis and meningitis in adults with sickle cell disease. *South Med J*. 1990; 83:1002.
64. Overturf GD. Infections and immunizations of children with sickle cell disease. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1999; 14:191.
65. Paixão MC, Cunha Ferraz MH, Januário JN, Viana MB, Lima JM, Realibility of isoelectrofocusing for the detection of HbS, HbCm and HbD in a pioneering population – based programa of the newborn screening in Brazil. *Hemoglobin*. 2001; 25(3):297-303.
66. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949; 110:543-48.
67. Phemister DB. Repair of the bone in the presence of aseptic necrosis resulting from fractures, transplants and vascular obstruction. *J Bone Joint Am*. 1930; 12:788-794.
68. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med* 1984; 311:7.
69. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11.
70. Poncz M, Kane E, Gill FM. Acute chest syndrome in sickle cell disease: etiology and clinical correlates. *J Pediatr*. 1985; 107:861.
71. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103:4023.
72. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115:3447.
73. Sankaran-Kutty M, Sadat-Ali M, Kutty MK. Septic arthritis in sickle cell disease. *Int Orthop* 1988; 12:255.
74. Sayag D, Binaghi M, Souied EH, et al. Retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy: a prospective clinical trial with new sea fan classification. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18:248-54.
75. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle cell disease*. Oxford, UK. Oxford University Press, 2001.

76. Serjeant GR. *Sickle Cell Disease*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992.
77. Setty BN, Stuart MJ, Dampier C, et al. Hypoxaemia in sickle cell disease: biomarker modulation and relevance to pathophysiology. *Lancet* 2003; 362:1450.
78. Sidman JD, Fry TL. Exacerbation of sickle cell disease by obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:916.
79. Stevens MC, Maude GH, Cupidore L, et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986; 78:124.
80. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, et al. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 140.
81. Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis. Follow-up statistics. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 115.
82. Sydenstricker VP. Further observations on sickle cell anemia. *J Am Med Ass* 1924; 83:12-15.
83. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, Coller BS, Frenette PS. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3047-51.
84. Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood* 2009; 114:5117.
85. Ware HE, Brooks AP, Toye R, Bemey SI. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 1991; 73:947-49.
86. Ware RE. Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger. *J Pediatr*. 1997; 130:350-1.
87. Webb DKH, Serjeant GR. *Haemophilus influenzae* osteomyelitis complicating dactylitis in homozygous sickle cell disease. *Eur J Pediatr* 1990; 149:613.
88. Webb DKH, Darby JS, Dunn DT, Terry SI, Serjeant GR. Gallstones in Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1989; 64:693-96.
89. Yanni E, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. *J Pediatr*. 2009; 154:541.
90. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Stevens MB. The early diagnosis of ischemic necrosis of bone. *Arthritis Rheum*. 1986; 29:1177.

X. ANEXOS

X.1. ANEXO I

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO QUADRIL EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ANTES E APÓS TERAPIA CELULAR

Pesquisador responsável: Prof. Gildásio de Cerqueira Daltro.

(gildasiodaltro@hotmail.com)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor(a) _____ está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa cujo objetivo é avaliar a recuperação óssea da cabeça femoral de pacientes portadores de anemia/doença falciforme e tratados com terapia celular através da medida da densidade óssea da região referida.

A pesquisa está sendo coordenada pelo professor da Universidade Federal da Bahia (UFBA), **Prof. Gildásio de Cerqueira Daltro (Coordenador)**, **Prof. Alex Guedes** e o **Acadêmico Bruno Muniz Pinto**, graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina da Bahia (FMB – UFBA). O pesquisador responsável está á disposição para prestar esclarecimentos pessoalmente ou por e-mail. Além disso, este termo consta de duas vias, e uma via deste termo de consentimento ficará com o senhor(a).

Devido à importância dos aspectos epidemiológicos da anemia/doença falciforme e a importância do estudo da terapia celular, torna-se essencial avaliar esses aspectos. A pesquisa envolve uma ficha padrão com os dados necessários que serão fornecidos pelo senhor (a) ao pesquisador e recolhidos do seu prontuário, bem como uma avaliação da densidade óssea da cabeça femoral por meio de exame de densitometria óssea. Os dados coletados nessa pesquisa terão relevância e serão utilizados para publicação científica, sempre preservando a identidade dos pacientes envolvidos.

CONSENTIMENTO: Estou ciente de que estou garantido eticamente e poderei desistir a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo, bastando para isso, informar minha decisão ao pesquisador. A participação é voluntária e sem interesse financeiro, não estando correndo riscos ou prejuízos de qualquer natureza. Também fui certificado pelo profissional que me atendeu que minha identidade será preservada, ou seja, em nenhum momento o meu nome será revelado. Recebi, portanto, informações referentes aos procedimentos a serem realizados e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações sobre a pesquisa e modificar minha decisão se assim eu o desejar. Fui informado de que posso escolher não participar deste estudo sem qualquer prejuízo ou discriminação. Como o meu anonimato será preservado por questões éticas, CONFIRMO estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos deste estudo científico e AUTORIZO a publicação dos resultados da pesquisa.

Salvador, ____ de _____ de _____

Paciente ou responsável:

RG:

Pesquisador: Bruno Muniz Pinto

RG: 1154434605 SSP-BA

X.2. ANEXO II

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO QUADRIL EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ANTES E APÓS TERAPIA CELULAR

LISTA DE PATOLOGIAS REFERENTES AOS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Alcoolismo;
2. Desordens absortivas;
3. Doença de Caisson;
4. Doença de Gaucher;
5. Doença de Legg-Calvé-Perthes;
6. Reações de Schwartzman;
7. Outras hemoglobinopatias que não a HbSS, HbSC ou β -talassemia;
8. Síndrome do anticorpo antifosfolípide;
9. Deficiências na Proteína C e Proteína S;
10. Anticoagulante lúpico;
11. Anticorpo anticardiopina;
12. Lipoproteína hipofibrinolítica A;
13. Embolia gordurosa intra-óssea;
14. Hiperpicosterolemia endógena ou exógena;
15. Síndrome de Cushing;
16. Hiperlipidemia;
17. Reações de hipersensibilidade;
18. Hiperparatireoidismo;
19. Rejeição de órgãos ou aloenxertos;
20. Reações anafiláticas;
21. Condições inflamatórias;
22. Lupus eritematoso sistêmico;
23. Doença inflamatória do intestino;
24. Patologias malignas;
25. Metástase de carcinoma;
26. Leucemia linfoide;
27. Leucemia promielocítica aguda;
28. Gravidez;
29. Trauma na articulação do quadril (luxação, fratura ou outra cirurgia);
30. Hepatites (A, B, C, D e E);
31. HIV, citomegalovírus, rubéola, varicela ou sarampo;

32. Espondiloartrose;
33. Osteoporose;
34. Uso de drogas indutoras de osteonecrose (ex.: bisfosfonados);
35. Pacientes que apresentarem infecção operatória

X.3. ANEXO III

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO QUADRIL EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ANTES E APÓS TERAPIA CELULAR FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome completo: _____

Iniciais: _____

Nº de identificação na pesquisa: _____ Nº de prontuário: _____

Data da coleta: ___/___/___

Telefone residencial: () _____ Celular: () _____

Responsável: _____ (para menores de 18 anos)

Gênero: (1)M (2) F Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ anos

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

Osteonecrose da cabeça femoral: (1) Sim (2) Não

Lado: (1) Direita (2) Esquerda

Osteonecrose da cabeça umeral: (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Lado: (1) Direita (2) Esquerda (3) Bilateral

Osteonecrose de vértebras: (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Local: (1) Cervical (2) Torácica (3) Lombar (4) Sacral

Osteonecrose em outra(s) articulação(s): (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Qual(is): _____

HISTÓRICO FAMILIAR DE ANEMIA/DOENÇA FALCIFORME:

Parente referido: (1) PAI (2) MÃE (3) IRMÃOs (4) TIOS (5) OUTROS

Anemia falciforme: (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Osteonecrose da cabeça femoral: (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Lado: (1) Direita (2) Esquerda (3) Bilateral (88) NSA

Osteonecrose da cabeça umeral: (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Lado: (1) Direita (2) Esquerda (3) Bilateral (88) NSA

Osteonecrose de vértebras: (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Local: (1) Cervical (2) Torácica (3) Lombar (4) Sacral (88) NSA

Osteonecrose em outra(s) articulação(s): (1) Sim (2) Não (3) Não sei

Qual(s): _____

ACHADOS RADIOGRÁFICOS:

- Classificação da osteonecrose segundo Ficat & Arlet:

- Direito: (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
- Esquerdo: (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV

X.4. ANEXO IV

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO QUADRIL DE HARRIS HARRIS HIP SCORE

I. Dor (44 possíveis)

- A. Nenhuma ou ignora (44)
- B. Leve, ocasional, sem comprometimento das atividades (40)
- C. Fraca, não afeta a prática das atividades comuns, raramente dor moderada após a prática de atividades incomuns, pode fazer uso de analgésicos simples (30)
- D. Moderada, tolerável, mas convive com limitações causadas pela dor. Alguma limitação para atividades comuns para o 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)

- i. Claudicação (Mancar)
 - a. Nenhuma (11)
 - b. Leve (8)
 - c. Moderada (5)
 - d. Grave (0)
- ii. 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 motivo _____)

- iii. Distância que consegue andar
 - a. Limitada (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)

- i. Subir e descer escadas
 - a. Normalmente sem segurar no corrimão (4)
 - b. Normalmente segurando o corrimão (2)
 - c. De alguma maneira (1)
 - d. Não consegue subir ou descer escada (0)
- ii. Calçar sapato e meia
 - a. Com facilidade (4)
 - b. Com dificuldade (2)
 - c. Não consegue (0)
- iii. 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)
- iv. Toma transporte público (1)

III. Considera-se não haver pontos de deformidades (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 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
 - i. 0 – 45° x 1,0
 - ii. 45 – 90° x 0,6
 - iii. 90 – 110° x 0,3

B. Abdução

- i.** $0 - 15^\circ \times 0,8$
- ii.** $15 - 20^\circ \times 0,3$
- iii.** Mais de $20^\circ \times 0$

C. Rotação externa em extensão

- i.** $0 - 15^\circ \times 0,4$
- ii.** Mais de $15^\circ \times 0$

D. Rotação interna na extensão

- i.** Qualquer $\times 0$

E. Adução

- i.** $0 - 15^\circ \times 0,2$

X.5. ANEXO V

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
 Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telef.: (71) 209-2740 E-MAIL: cep_mco@yahoo.com.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 06/2005.

Registro CEP: 06/2005 - 21.01.2005.

Projeto de Pesquisa: “Tratamento de Osteonecrose do Quadril em pacientes falcêmicos com transplante autólogo de células mononucleares”.

Pesquisador Responsável: Gildásio Cerqueira Daltro, Professor, Livre Docente, Coordenador do Serviço de Ortopedia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, UFBA

Patrocinador: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq.

Instituições: Hospital Universitário Professor Edgar Santos; Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia – HEMOBA; Fundação Osvaldo Cruz – FIOCRUZ e Faculdade de Medicina da Bahia.

Área do conhecimento: 4.01, Fase I, Nível T, Grupo I.9

Objetivo: Principal – Utilizar a técnica de transplante autólogo de células mononucleares para o tratamento de lesões isquêmicas da cabeça femoral em pacientes portadores de anemia falciforme. **Específicos** – Implementar e acompanhar os avanços metodológicos em medicina regenerativa no Hospital Universitário Professor Edgar Santos; introduzir e organizar estruturas acadêmicas, científicas e médicas com enfoque em medicina regenerativa, afim de capacitação de pessoal.

Sumário: Trata-se de um estudo experimental que propõe a realização de transplante autólogo de células mononucleares em pacientes portadores de anemia falciforme que apresentarem diagnóstico de necrose asséptica da cabeça femoral. **Critérios de Inclusão:** Pacientes portadores de anemia falciforme que apresentarem diagnóstico de necrose asséptica da cabeça femoral e que preencham três dos critérios a seguir: a) lesões estabelecidas radiograficamente nos estágios I, II e III de FICAT ou A, B ou C de Mitchell; b) presença de colapso da cabeça femoral; c) presença de faixa de esclerose na cabeça femoral; d) sinal de crescente; e) cisto ou esclerose da cabeça femoral; f) duplo sinal na ressonância magnética em T2; g) foco de baixa intensidade



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.

Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA.

Telefax.: (71) 203-2740

E-MAIL: cep_mco@yahoo.com.br

em T1 e h) perda ou limitação da função do membro por dor. **Crítérios de exclusão:** Pacientes com i) lesões ósseas da cabeça femoral classificados nos estágios IV de FICAT ou D de *Mitchell*; ou com j) infecção no local da lesão e, ainda k) portadores de doença neoplásica maligna. O procedimento consiste inicialmente em punção e aspiração da medula óssea sob anestesia geral com retirada de liquor de 5 mL por seringa, totalizando um volume final de 150 mL de aspirado medular. O aspirado será concentrado em sistema fechado resultando aproximadamente 30 mL de concentrado de células mielóides. Ainda sob o efeito da anestesia ocorrerá a descompressão da cabeça femoral por via percutânea, sendo em seguida injetada a suspensão de células mononucleares. Os pacientes serão orientados utilizar "muletas" por dez dias após o procedimento e deambular livremente após este período. O aspirado medular será pesquisado em relação à viabilidade celular, fenotipagem, potencial tronco das células mesenquimais e presença de microorganismos. Os pacientes serão revistos no 15º dia pós-operatório e seguidamente em visitas trimestrais no primeiro ano e semestrais no segundo ano.

Comentários: Estudo experimental intervencionista, no qual se propõe a aplicação de nova técnica cirúrgica no tratamento da necrose da cabeça do fêmur em pacientes portadores de anemia falciforme. O autor informa que apesar de todos os possíveis riscos do procedimento ainda não serem conhecidos, diversos centros vêm realizando esta técnica que parece apresentar resultados melhores ou iguais ao tratamento padrão. Cronograma e orçamento ausentes, pois o procedimento passará a ser rotineiramente assistencial no serviço, além do financiamento pelo CNPq. "Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido" presente e acessível verbalmente à clientela. O Pesquisador compromete-se a assegurar o sigilo das informações colhidas e publicação dos dados, favoráveis ou não. Relatório para o CEP após a terceira realização. Subida à CONEP, Grupo I.9, para conhecimento. Projeto aprovável.

Salvador, 23 de Fevereiro de 2005.

Decisão Plenária: APROVADO

Coordenador:

Observação importante: toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo Pesquisador, arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao mesmo, faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução.

Recebido em:

29/02/05

Ass.:

Dr. Gilmar

10/02/05



PARECER Nº 1457/2005

Registro CONEP: 11738 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 0004.0.054.000-05

Processo nº 25000.039812/2005-99

Projeto de Pesquisa: "Tratamento de osteonecrose do quadril em pacientes falcêmicos com transplante autólogo de células mononucleares". Termo de Consentimento versão 1.0 de 29/07/05.

Pesquisador Responsável: Dr. Glidásio Cerqueira Dalto

Instituição: Hospital Universitário Prof. Edgar Santos /UFBA. CEP Maternidade Clímério de Oliveira/Universidade Federal da Bahia

Área Temática Especial: Novos procedimentos.

Ao se proceder a análise das respostas às pendências ao Parecer 879/2005, cabem as seguintes considerações:

- 1- Foram apresentados detalhes das instalações dos serviços nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa e o orçamento financeiro detalhado, atendendo ao disposto no item VI. 2, letra "h" e "j", da Res. CNS nº 196/96.
- 2- Foi apresentada declaração de que os resultados serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não e que o material utilizado ou dados coletados, serão utilizados apenas para uso da pesquisa, resguardando a identificação dos pacientes e sigilo dos dados, conforme itens VI. 2, letra "m" e "n", da mesma resolução.
- 3- Foi esclarecido também que incidirá gastos específicos por parte dos sujeitos de pesquisa, haja vista os sujeitos fazem parte da clientela que espontaneamente busca os serviços qualificados da instituição em referência.
- 4- Foi esclarecido quanto ao termo de Compromisso da Instituição (Folha de Rosto) onde foi assinado pelo diretor do HUPES e o Comitê de Ética que analisou o projeto foi o da Maternidade Clímério de Oliveira, pois o CEP FAMEB/UFBA foi extinto em 2003 que assistia o HUPES /UFBA, passando este a responder integralmente pelo Hosp. Univ. Prof. Edgar Santos.
- 5- A nova versão apresentada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está de acordo com as solicitações da CONEP e a Folha de Rosto já foi retificada na área temática especial de biossegurança para novos procedimentos.
- 6- as informações enviadas atenderam aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 e complementares sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos;
- 7- o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Instituição supracitada

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

Brasília, 15 de agosto de 2005.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS