



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

ROGÉRIO DE ALMEIDA VARGAS

**IMPORTÂNCIA DA TERAPIA CELULAR NA OSTEONECROSE
DA CABEÇA UMERAL RECUPERAÇÃO DA BIOMECÂNICA DO
OMBRO**

Salvador
2024

ROGÉRIO DE ALMEIDA VARGAS

**IMPORTÂNCIA DA TERAPIA CELULAR NA OSTEONECROSE
DA CABEÇA UMERAL RECUPERAÇÃO DA BIOMECÂNICA DO
OMBRO**

Projeto de dissertação submetido ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC), do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), como parte dos requisitos exigidos para o Mestrado em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

Salvador
2024

Ficha catalográfica

V297 Vargas, Rogério de Almeida

Importância da terapia celular na osteonecrose da cabeça umeral:
recuperação da biomecânica do ombro/Rogério de Almeida Vargas. –
Salvador, 2024.

55 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, 2024.

Inclui referências.

1. Reabilitação – ombro. 2. Ombro. 3. Células -tronco hematopoéticas.
4. Anemia falciforme. 5. Osteonecrose. 6. Regeneração óssea. I. Daltro,
Gildásio de Cerqueira. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 617.571-089

Responsável técnica Maria de Fátima Mendes Martinelli – CRB/5-551
Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA-SIBI

Folha de aprovação

ROGÉRIO DE ALMEIDA VARGAS

**IMPORTÂNCIA DA TERAPIA CELULAR NA
OSTEONECROSE DA CABEÇA UMERAL
RECUPERAÇÃO DA BIOMECÂNICA DO OMBRO**

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

Aprovada em 13 de dezembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Gildásio de Cerqueira Daltro – Orientador
Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal da Bahia
UFBA, Brasil.
Universidade Federal da Bahia.

Documento assinado digitalmente
gov.br GILDASIO DE CERQUEIRA DALTRO
Data: 07/01/2025 10:04:52-0300
Verifique em <https://validar.ib.gov.br>

Roberto José Meyer Nascimento
Doutor em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia,
UFBA, Brasil.
Universidade Federal da Bahia.

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIO CASTRO CARREIRO
Data: 19/12/2024 11:50:27-0300
Verifique em <https://validar.ib.gov.br>

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

Ademário Galvão Spínola
Doutor em Medicina e Saúde Humana pela Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública,
EBMSP, Brasil.
Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

A Doença Falciforme (DF), é uma condição genética que afeta principalmente pessoas de ascendência africana, causada por uma mutação na hemoglobina que distorce os glóbulos vermelhos em forma de foice. Predominante em regiões com histórico de escravidão, como o Brasil, a DF gera complicações graves, como anemia e osteonecrose. O diagnóstico precoce é essencial para intervenções eficazes, e novas abordagens terapêuticas, como a terapia celular, oferecem promissoras alternativas de tratamento. Objetivo: Este estudo descreve a evolução da regeneração óssea da osteonecrose do ombro em pacientes com doença falciforme tratados com implante de células mesenquimais da medula óssea, avaliando o grau de recuperação biomecânica. Metodologia: Foi realizado um ensaio clínico não randomizado com adultos, diagnosticados com osteonecrose da cabeça umeral, tratados no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES). Os pacientes utilizaram tipoia por dois dias após o tratamento e, em seguida, iniciaram mobilização ativa do ombro. Informações sobre comorbidades, IMC e dados demográficos foram coletadas, além de exames iniciais de radiografia e ressonância magnética (RM) pré e pós-operatória, repetidos 12 meses após a cirurgia. As visitas de acompanhamento ocorreram uma semana antes do procedimento, e com 3 semanas, 3 meses, 6 meses e 12 meses após, sendo avaliados pela equipe de ortopedia. Resultados: A comparação da amplitude de movimentos pré e pós-operatória mostrou melhora em flexão, extensão, rotação interna e externa. A avaliação clínica, indicou redução da dor e incapacidade. Comparações entre RMs pré e pós-operatórias revelaram redução do edema ósseo e da extensão da osteonecrose. Nenhum paciente apresentou deformidade da cabeça umeral ou sinais de osteoartrite. Conclusão: A terapia com implante autólogo de células mononucleares da medula óssea demonstrou eficácia na melhora da amplitude de movimento e das pontuações do SPADI em pacientes com osteonecrose da cabeça umeral secundária à doença falciforme. Houve melhorias visíveis nos exames de RM, com redução do edema ósseo e da extensão da necrose após um ano, além de ser um tratamento seguro, sem complicações pós-operatórias.

PALAVRAS-CHAVE: reabilitação, ombro, células-tronco hematopoéticas; anemia falciforme, osteonecrose; regeneração óssea.

ABSTRACT

Sickle Cell Disease (SCD) is a genetic condition that primarily affects individuals of African descent, caused by a mutation in hemoglobin that distorts red blood cells into a sickle shape. Predominant in regions with a history of slavery, such as Brazil, SCD leads to serious complications like anemia and osteonecrosis. Early diagnosis is essential for effective interventions, and new therapeutic approaches, such as cell therapy, offer promising treatment alternatives. Objective: This study describes the progression of bone regeneration in shoulder osteonecrosis in patients with sickle cell disease treated with bone marrow-derived mesenchymal cell implants, assessing the degree of biomechanical recovery. Methodology: A non-randomized clinical trial was conducted with adults diagnosed with humeral head osteonecrosis, treated at the Professor Edgard Santos University Hospital Complex (COM-HUPES). Patients used a sling for two days post-treatment, followed by active shoulder mobilization. Information on comorbidities, BMI, and demographic data was collected, along with pre- and post-operative X-ray and MRI exams, repeated 12 months after surgery. Follow-up visits occurred one week prior to the procedure and at 3 weeks, 3 months, 6 months, and 12 months post-surgery, with evaluations conducted by the orthopedic team. Results: Comparison of pre- and post-operative range of motion showed improvements in flexion, extension, internal and external rotation. Clinical assessment indicated reduced pain and disability. Comparisons between pre- and post-operative MRIs revealed a decrease in bone edema and the extent of osteonecrosis. No patients showed deformity of the humeral head or signs of osteoarthritis. Conclusion: The therapy using autologous bone marrow mononuclear cell implants demonstrated effectiveness in improving range of motion and SPADI scores in patients with humeral head osteonecrosis secondary to sickle cell disease. There were visible improvements in MRI scans, with reductions in bone edema and necrosis extent after one year, and the treatment proved to be safe with no post-operative complications.

KEYWORDS: Rehabilitation, shoulder, hematopoietic stem cells; sickle cell anemia, osteonecrosis; bone regeneration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Articulação do ombro, secção no nível da escápula, vista anterior.	14
Figura 2.	Classificação de Cruess	19
Figura 3.	Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular	29
Figura 4.	Seringa contendo concentrado de células mononucleares autólogas	29
Figura 5.	Método de injeção de CMMO na lesão necrótica da cabeça umeral	30
Figura 6.	Uso intraoperatório do intensificador de imagens	31
Figura 7.	Classificação de Creuss da osteonecrose de ombro por gênero.	33
Figura 8.	Lateralidade de osteonecrose de ombro por gênero.	34
Figura 9.	Genótipo do paciente por gênero.	34
Figura 10.	Classificação de Creuss por lateralidade.	35
Figura 11.	Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de flexão.	36
Figura 12.	Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de extensão.	37
Figura 13.	Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação interna.	38
Figura 14.	Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação externa.	39
Figura 15.	RNM em T2, vista anterior. Necrose avascular estágio II. a) Ombro direito pré-operatório, ON estágio II; b) Ombro direito pós-operatório.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Resumo descritivo da variável idade.	33
Tabela 2.	Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de flexão.	35
Tabela 3.	Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de extensão.	36
Tabela 4.	Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação interna.	37
Tabela 5.	Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação externa.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1. Anatomia do ombro.....	12
2.1.1. Osteologia do ombro	12
2.1.2. Complexo ligamentar do ombro	12
2.1.3. Anatomia vascular da cabeça umeral.....	13
2.1.4. Amplitude de movimento do ombro	14
2.2. Osteonecrose	14
2.2.1. Diagnóstico	16
2.2.2. Classificação da ONCU.....	18
2.2.3. Complicações do avanço da osteonecrose	20
2.3. Tratamentos para a osteonecrose.....	20
2.3.1. Tratamento não cirúrgico	20
2.3.2. Tratamento cirúrgico.....	21
2.3.2.1. Descompressão osteoarticular.....	21
2.3.2.2. Transplante osteocondral.....	22
2.3.2.3. Osteotomia	22
2.3.2.4. Perfurações da Lesão	22
2.3.2.5. Artroplastia.....	23
2.3.2.6. Artrodese	23
2.3.2.7. Terapia baseada em células-tronco autólogas.....	23
3. OBJETIVOS.....	25
3.1. Objetivo geral	25
3.2. Objetivos específicos	25
4. JUSTIFICATIVA.....	25
5. METODOLOGIA	26
5.1. Delineamento do estudo.....	26
5.2. Seleção dos participantes.....	26
5.3. Critérios de inclusão.....	27
5.4. Critérios de exclusão	27
5.5. Instrumento de coleta	28
5.6. Plano de acompanhamento.....	28
5.7. Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular.....	29

5.8. Procedimento cirúrgico para injeção da suspensão celular	30
5.9. Fenotipagem	32
5.10. Viabilidade de CMMOs e controle de qualidade.....	32
5.11. Isolamento e cultura de CMMOs humanas primárias	32
5.16. Plano de análise de dados	36
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	37
7. RESULTADOS	38
8. DISCUSSÃO.....	46
9. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF), descrita pela primeira vez em 1910 pelo cardiologista americano Dr. James B. Herrick, envolve glóbulos vermelhos que apresentam uma forma incomum de foice ¹. Esta doença afeta predominantemente indivíduos de ascendência africana e é transmitida geneticamente, como elucidado pelo Dr. Jessé Accioly em 1946. Linus Pauling e seus colegas, em 1949, demonstraram que a DF é causada por uma anormalidade na molécula de hemoglobina, marcando a primeira vez que uma doença genética foi associada a uma mutação específica de proteína ²Os conhecimentos históricos e genéticos sobre a DF avançaram significativamente nossa compreensão deste complexo distúrbio.

Epidemiologicamente, a DF se manifesta principalmente em regiões com histórico de escravidão africana, incluindo os Estados Unidos, América Latina e Caribe, e permanece prevalente em partes da África, Mediterrâneo e Índia ³. No Brasil, onde a prevalência de DF é notavelmente alta, especialmente na Bahia, a doença representa um grande desafio de saúde pública ^{4,5}. O diagnóstico precoce por meio do rastreamento neonatal tem sido fundamental no manejo da DF, possibilitando intervenções oportunas e cuidados multidisciplinares ¹Apesar desses esforços, a DF continua contribuindo para complicações graves de saúde, incluindo osteonecrose, que afeta várias articulações e frequentemente leva a uma morbidade substancial.

Molecularmente, a DF é caracterizada por uma mutação de um único nucleotídeo no gene da β -globina, levando à produção de hemoglobina S (HbS)⁶. Esta mutação faz com que as moléculas de hemoglobina se polimerizem em condições de baixo oxigênio, distorcendo os glóbulos vermelhos em uma forma de foice. Essas células deformadas são propensas à hemólise e à vaso-occlusão, levando a uma miríade de complicações, incluindo isquemia e infarto em múltiplos órgãos ⁷. A fisiopatologia da DF destaca a importância da pesquisa contínua e do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Clinicamente, a DF resulta tanto em anemia hemolítica quanto em oclusões microvasculares, sendo estas últimas as que causam maior morbidade. Entre as complicações musculoesqueléticas, a osteonecrose das cabeças femoral e

umeral é particularmente prevalente, impactando gravemente a qualidade de vida dos pacientes ⁸. A dor crônica e as limitações funcionais associadas à osteonecrose exigem opções de tratamento precoces e eficazes. A terapia celular, incluindo o uso de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea autóloga, oferecem alternativas promissoras e minimamente invasivas às intervenções cirúrgicas tradicionais ^{9,10}.

Este estudo tem como objetivo avaliar a função do ombro em pacientes com osteonecrose secundária à Doença Falciforme que foram tratados com terapia celular. Dada a natureza debilitante da osteonecrose e o potencial da terapia celular para promover a osteogênese, esta pesquisa busca contribuir para o crescente corpo de evidências que apoia tratamentos inovadores que podem melhorar os desfechos dos pacientes e a qualidade de vida.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Anatomia do ombro

2.1.1. Osteologia do ombro

O ombro é o segmento com maior mobilidade do corpo humano. É formado por 04 ossos (úmero, escápula, esterno e clavícula), três articulações (acrômio clavicular, glenoumeral e esterno clavicular) e 01 superfície de deslizamento (escapulo torácica). A articulação glenoumeral é formada pela cavidade glenóide da escápula com a cabeça umeral sendo classificada como sinovial esferóide. A cavidade glenóide apresenta uma borda cartilaginosa (lábio da glenóide) que aumenta sua profundidade e permite cobertura de apenas um terço da cabeça do úmero. Assim a estabilidade da articulação do ombro depende do tônus muscular do grupo manguito rotador ¹¹.

2.1.2. Complexo ligamentar do ombro

A anatomia ligamentar do ombro é complexa e fundamental para a estabilidade da articulação glenoumeral, que é uma das articulações mais móveis do corpo humano. Os principais ligamentos que compõem essa estrutura incluem o ligamento coracoumeral, que se estende do processo coracoide da escápula até o tubérculo maior do úmero, proporcionando suporte à cabeça do úmero e limitando a rotação externa. Além dele, os ligamentos glenoumerais (superior, médio e inferior) são responsáveis por conectar a glenoide da escápula

à cabeça do úmero, formando uma cápsula ligamentar que estabiliza a articulação, especialmente durante os movimentos de abdução e rotação. O complexo do ligamento glenoumeral inferior é o principal estabilizador contra luxações e instabilidades, enquanto o ligamento coracoacromial, que se estende do processo coracoide ao acrômio, forma um arco protetor acima da articulação, prevenindo impactos e lesões nos tendões do manguito rotador. Essa rede ligamentar, em conjunto com músculos e tendões, proporciona ao ombro uma combinação única de mobilidade e estabilidade.

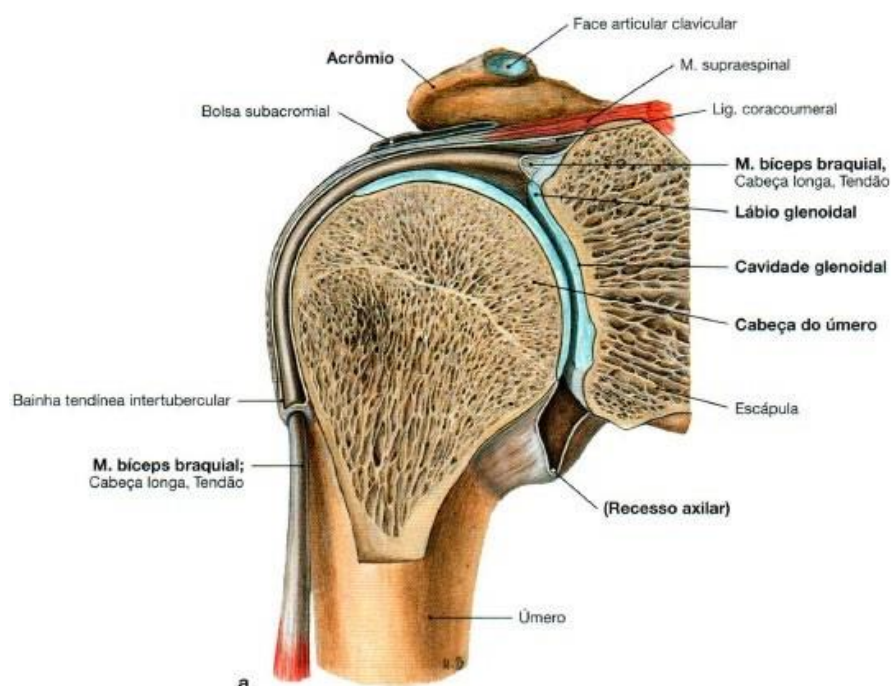


Figura 1: Articulação do ombro, secção no nível da escápula, vista anterior.

Fonte: Sobotta. atlas da anatomia humana; Edição. 24. ed.; Publicação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

2.1.3. Anatomia vascular da cabeça umeral

Estudos sobre a vascularização da epífise umeral proximal demonstram que seu principal suprimento sanguíneo é proveniente das artérias circunflexas umerais anterior e posterior, que são ramos da artéria axilar. A artéria circunflexa umeral anterior é especialmente importante, pois é responsável pela irrigação da maior parte da cabeça do úmero, fornecendo sangue para a região subcondral e para o osso esponjoso, o que é crucial para a nutrição e a saúde do tecido ósseo. Esta artéria forma uma anastomose com ramos da artéria circunflexa

umeral posterior, criando um suprimento vascular redundante que ajuda a preservar o fluxo sanguíneo mesmo em situações de lesão ^{11,12}.

A artéria circunflexa umeral posterior, embora tenha uma área de irrigação menor em comparação com a anterior, é vital para a parte posterior da cabeça do úmero, e também contribui significativamente para a irrigação do manguito rotador, especialmente dos músculos infraespinhal e redondo menor. Além dessas, ramos menores de outras artérias, como a artéria subescapular e a artéria supraescapular, também auxiliam na vascularização de estruturas adjacentes, incluindo a cápsula articular e os ligamentos que sustentam a articulação do ombro ¹².

2.1.4. Amplitude de movimento do ombro

A articulação do ombro possui uma ampla gama de graus de liberdade, sendo uma das articulações mais móveis do corpo humano. No plano sagital, ocorrem os movimentos de flexão e extensão, que, juntos, totalizam aproximadamente 225° de amplitude articular em torno de um eixo coronal. A flexão, que é o movimento de elevação do braço à frente do corpo a partir da posição anatômica, representa a maior parte dessa amplitude, alcançando cerca de 180°. Já a extensão, que é o movimento de levar o braço para trás, corresponde aos 45° restantes, também medidos a partir da posição anatômica. Além desses, a articulação do ombro permite os movimentos de rotação interna e externa, ambos realizados no eixo longitudinal do úmero. A rotação interna envolve o movimento do braço em direção ao corpo, enquanto a rotação externa afasta o braço do corpo. Cada um desses movimentos possui uma amplitude aproximada de 90°, evidenciando a grande flexibilidade e adaptabilidade do ombro, o que o torna essencial para a realização de uma vasta gama de atividades do dia a dia. Essa extensa mobilidade é possível graças à anatomia única da articulação glenoumeral e à complexa interação entre músculos, ligamentos e tendões que suportam e estabilizam o ombro ¹¹.

2.2. Osteonecrose

A osteonecrose é uma condição em que ocorre a morte do tecido ósseo devido à interrupção do suprimento de sangue para o osso, levando à sua degeneração e colapso. Esse processo geralmente afeta áreas com alta

demanda de irrigação sanguínea, como as cabeças do fêmur e do úmero, resultando em dores intensas e perda da função articular. Com o tempo, o osso danificado pode perder sua integridade estrutural, causando deformidades e limitações significativas no movimento. Embora a osteonecrose possa ocorrer em qualquer osso, é mais comum nas articulações de suporte de peso, como quadris e joelhos.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose incluem o uso prolongado de corticosteroides, consumo excessivo de álcool e traumas diretos nas articulações afetadas. Os corticosteroides, por exemplo, são amplamente usados no tratamento de diversas condições inflamatórias, mas seu uso prolongado pode afetar a circulação sanguínea nos ossos, contribuindo para o desenvolvimento da doença. O abuso de álcool também prejudica o fluxo sanguíneo ósseo, além de interferir no metabolismo lipídico, o que pode levar à formação de pequenos coágulos nos vasos sanguíneos, impedindo a nutrição adequada do osso. Traumas, como fraturas e luxações, podem danificar diretamente os vasos que irrigam o osso, resultando em necrose da área afetada.

Além dos fatores de risco mencionados, certas doenças crônicas podem aumentar a predisposição para a osteonecrose. Entre elas, destacam-se a anemia falciforme, que causa a deformação dos glóbulos vermelhos, resultando em vaso-oclusão e consequente isquemia óssea. Algumas pesquisas defendem que a causa básica da necrose associada a DF é a hiperplasia medular, que ocorre como resposta à anemia crônica, gerando aumento da pressão hidrostática nos vasos intramedulares e comprometendo a circulação intraóssea

13

Outras condições, como doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico e diabetes mellitus, também podem prejudicar o fluxo sanguíneo ou a saúde óssea de forma indireta. A osteonecrose idiopática, ou seja, sem causa aparente, também ocorre em alguns casos, demonstrando a complexidade dos mecanismos envolvidos nessa doença.

2.2.1. Diagnóstico

Diversas técnicas de imagem estão disponíveis para a avaliação dos agravos articulares. A imagiologia desempenha um papel fundamental não apenas no diagnóstico, mas também na avaliação da gravidade da doença, na detecção precoce de formas mais severas, na determinação de estágios específicos e no auxílio ao planejamento da abordagem terapêutica ¹⁴.

A radiografia é a modalidade de imagem mais útil para o diagnóstico inicial da osteonecrose. A análise do tamanho e da forma da cabeça umeral é crucial no acompanhamento radiográfico subsequente. O procedimento inicial de avaliação envolve a realização de radiografias anteroposteriores de ambos os ombros, visando detectar doença bilateral. Além disso, a radiografia permite a exclusão de outros diagnósticos diferenciais que apresentam sintomas semelhantes na região, como osteomielite, tumores benignos, malignos e trauma ¹⁴. Vale ressaltar que os sinais radiográficos prognósticos geralmente se manifestam após seis meses do início da doença, quando esta já está estabelecida ¹⁵.

Embora a radiografia convencional ainda seja o método inicial para a avaliação por imagem do sistema osteoarticular, observa-se um aumento crescente no uso da cintilografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética como complementares na investigação das estruturas ósseas, articulações e partes moles circunvizinhas ¹⁶.

A ultrassonografia destaca-se por sua rapidez, custo relativamente baixo e ampla disponibilidade, sendo amplamente aplicada na detecção de anomalias de partes moles e, é muitas vezes, usada como um meio complementar para detecção de alterações, particularmente na avaliação inicial. O seu uso no sistema musculoesquelético destaca-se por sua acessibilidade, dinamismo, capacidade de obtenção de imagens em tempo real e portabilidade. Os aparelhos são geralmente de alta resolução, utilizando transdutores lineares de alta frequência, como 7,5 MHz e, preferencialmente, 10 MHz ¹⁷.

O estudo ultrassonográfico da articulação é conduzido de maneira dinâmica, permitindo a obtenção de imagens em diversos planos de corte. No entanto,

apresenta limitações para o estudo de patologias ósseas e é dependente da habilidade do operador.

A cintilografia óssea revela alterações de forma mais precoce do que a radiografia convencional, podendo identificar manifestações cerca de 3 meses antes dos sinais radiográficos tornarem-se evidentes, o que possibilita um diagnóstico em fases iniciais ¹⁸. A realização de cintigrafias sequenciais contribui para um diagnóstico e tratamento mais precoces, resultando em melhores prognósticos a longo prazo ¹⁹.

A tomografia computadorizada oferece um excelente detalhamento da anatomia óssea e articular, permitindo reconstruções em diversos planos. No entanto, suas desvantagens incluem a exposição a altas doses de radiação ionizante e baixa resolução na avaliação de anomalias de partes moles.²⁰ A abordagem tomográfica, graças à técnica moderna de TC helicoidal "multislice", viabiliza cortes axiais com reconstruções nos planos coronal, sagital e oblíquos, oferecendo excelente detalhamento anatômico osteoarticular.

Na ressonância magnética, sequências comparativas em planos coronal e axial, utilizando imagens em T1 e T2 com supressão de gordura são empregadas. As sequências em T1 são particularmente úteis para patologias ósseas, destacando a medula óssea normal com sinal hiperintenso devido à presença de gordura. As sequências em T2 com supressão de gordura são valiosas na detecção de edema na medula óssea, sinovite, derrame articular e anomalias musculotendíneas, do labro e do tecido celular subcutâneo ^{20,21}.

A sensibilidade da ressonância magnética para detectar necrose isquêmica varia de 88% a 100% ²². Esses resultados destacam a RM como um método altamente sensível e específico tanto para o diagnóstico quanto para a localização da osteonecrose nos estágios I e II. Portanto, a RM desempenha um papel crucial como uma ferramenta de triagem importante em casos suspeitos, onde a intervenção precoce é preconizada ²².

O Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) é utilizado para mensurar a intensidade da dor. SPADI é um questionário de qualidade de vida desenvolvido para avaliar a dor e a incapacidade associadas às disfunções do ombro sendo

específico para esta articulação, e contém questões curtas que facilitam seu preenchimento, requerendo um tempo de 3 a 10 minutos. O SPADI consiste em 13 itens distribuídos no domínio de dor (cinco itens) e de função (oito itens), sendo que cada item pode receber pontuação de 0 a 10 pontos. A pontuação final do questionário, é obtida a partir dos valores obtidos em cada domínio separadamente, com a maior pontuação indicando pior função do ombro ²³. O instrumento foi traduzido e validado para utilização no Brasil. Em artigo de 2010 o SPADI foi considerado confiável, válido e capaz de ser utilizado para grande número de patologias incluindo as cirúrgicas e não cirúrgicas.

2.2.2. Classificação da ONCU

As classificações são essenciais para a avaliação e o acompanhamento adequado da osteonecrose, permitindo um diagnóstico precoce e a escolha do tratamento mais apropriado para cada estágio da doença. Essas classificações geralmente envolvem a análise da gravidade da osteonecrose e são frequentemente baseadas em exames de imagem, como radiografias e ressonância magnética, que possibilitam uma avaliação detalhada da progressão da patologia. A escolha da classificação mais adequada depende do contexto clínico e do local afetado, sendo a osteonecrose da cabeça do fêmur e do ombro as mais frequentemente estudadas.

Na literatura médica, vários sistemas de classificação são utilizados, e o sistema de Cruess é amplamente reconhecido como o mais utilizado para a osteonecrose ²⁴. Esse sistema é uma adaptação da classificação de Ficat & Arlet, originalmente desenvolvida para a necrose da cabeça femoral, e foi adaptado para o ombro com base em exames de radiografia e ressonância magnética. O sistema de Cruess classifica a osteonecrose em cinco estágios evolutivos, permitindo a diferenciação entre os diferentes níveis de gravidade da doença e facilitando a escolha do tratamento ideal em cada fase ²⁴.

Estágio I: Fase inicial, caracterizada pela ausência de alterações visíveis nas radiografias, embora já existam mudanças histopatológicas que podem ser confirmadas por biópsia. A ressonância magnética é essencial para o

diagnóstico precoce nessa fase, permitindo a detecção das lesões antes que se tornem visíveis em radiografias.

Estágio II: Nesta fase, ocorre esclerose óssea, predominantemente na porção superior da cabeça umeral. A esclerose pode ser localizada ou difusa, resultando em fratura subcondral sem colapso articular visível. As radiografias começam a mostrar essas alterações, auxiliando no diagnóstico.

Estágio III: Ocorre o surgimento do "sinal do crescente", indicando o colapso do osso subcondral, embora a esfericidade da cabeça umeral ainda seja preservada. Este sinal é melhor visualizado em radiografias do ombro em posição de rotação externa, sendo um marco importante na progressão da doença.

Estágio IV: Caracterizado por um colapso avançado da cabeça umeral, com o surgimento de alterações degenerativas nas articulações e a possível presença de corpos livres articulares. Apesar do colapso da cabeça umeral, a glenóide ainda permanece preservada neste estágio.

Estágio V: Fase final da osteonecrose, marcada por alterações degenerativas graves tanto na cabeça umeral quanto na glenóide, resultando em incongruência articular. Nesta fase, há deformidade significativa da cabeça umeral, perda do espaço articular e a presença de osteófitos e cistos subcondrais, indicativos de degeneração avançada.

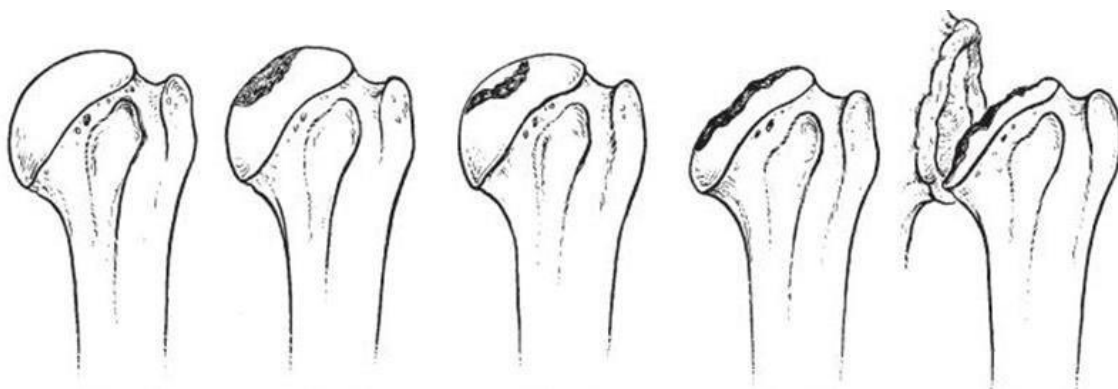


Figura 2. Classificação de Cruess
Fonte: Cruess, 1976.

2.2.3. Complicações do avanço da osteonecrose

A osteonecrose ocorre como consequência da interrupção do suprimento sanguíneo para uma determinada região óssea, levando à morte do tecido por falta de nutrição adequada. Essa interrupção pode ser causada por diversas condições que afetam a circulação local. Em pacientes com DF, a osteonecrose, quando já sintomática, tende a apresentar uma alta taxa de progressão para o colapso da cabeça umeral se não houver intervenção adequada. Sem tratamento, a degeneração óssea avança rapidamente, resultando em perda significativa da função articular ²⁵. À medida que a osteonecrose progride, as opções de tratamento tornam-se limitadas, e, em estágios avançados, a artroplastia (substituição total da articulação) frequentemente se torna a única solução viável ²⁶. Por esse motivo, o diagnóstico precoce é fundamental para permitir intervenções menos invasivas, que possam retardar ou até prevenir a progressão da doença, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

2.3. Tratamentos para a osteonecrose

2.3.1. Tratamento não cirúrgico

São medidas adotadas no âmbito do tratamento conservador, embora necessitem de respaldo significativo na literatura quanto ao prognóstico. Dentre essas medidas incluem-se o uso de medicações analgésicas, suporte para marcha e a interrupção de atividades esportivas e até recreativas em resposta aos sintomas álgicos ²⁷.

No contexto das atividades fisioterapêuticas, destacam-se abordagens que envolvem fortalecimento e alongamento muscular, juntamente com terapias como ondas de choque ²⁸, estimulação eletromagnética ²⁹ e oxigenoterapia hiperbárica ³⁰. Acerca das ondas de choque, evidências sugerem uma possível resposta mais eficaz nos estágios iniciais em comparação com a descompressão simples e os enxertos não vascularizados. No entanto, é crucial observar que as terapias com estimulação eletromagnética e câmara hiperbárica apresentam resultados promissores em estágios precoces, embora ainda não respaldados por estudos de nível I de evidência.

Quanto às medicações orais, como bifosfonados, vasodilatadores, anticoagulantes e estatinas, é importante ressaltar que todas têm respaldo estatístico limitado em trabalhos científicos, não sendo recomendadas rotineiramente. No caso dos bifosfonados, embora teoricamente possam diminuir a atividade osteoclástica e prevenir o colapso ósseo, seus potenciais efeitos colaterais, como fraturas atípicas e osteonecrose de mandíbula, limitam sua indicação. Quanto aos anticoagulantes e vasodilatadores, a teoria respalda seu uso em condições que levam à obstrução vascular e subsequente osteonecrose, mas a falta de estudos com validação para uso rotineiro deve ser considerada. No caso das estatinas, sua função hipotética na prevenção do acúmulo de gordura na medula óssea e na redução da pressão intraóssea requer estudos adicionais com maior nível de evidência para confirmar sua eficácia ²⁷.

2.3.2. Tratamento cirúrgico

O tratamento operatório é raramente necessário, mas está indicado em caso de artrose secundária avançada. Artroplastias parciais ou totais estão recomendadas na fase tardia ou nas lesões ósseas avançadas. A descompressão do núcleo é uma abordagem conservadora de longa data para o tratamento, sendo amplamente praticada nos países ocidentais. No entanto, sua aplicação é rara no Japão e na Coreia devido à incerteza entre os cirurgiões em relação aos benefícios ³¹. Os resultados da descompressão isolada continuam sendo ambíguos: enquanto lesões pequenas podem não progredir ou progredir lentamente sem intervenção, a descompressão do núcleo demonstra resultados mais eficazes em lesões iniciais de menor magnitude ³². Portanto, esse método isolado deve ser considerado ocasionalmente como um tratamento não completamente eficaz. Apesar disso, proporciona alívio sintomático e parece ter um papel na prevenção do colapso em estágios iniciais. Alguns estudos têm explorado a associação da descompressão do núcleo com substitutos ósseos ou implantes de tântalo, ampliando as possibilidades terapêuticas ³³.

2.3.2.1. Descompressão osteoarticular

A descompressão osteoarticular é uma técnica que visa aliviar a pressão dentro da articulação, removendo o tecido ósseo necrótico e estimulando a formação de tecido saudável. Esta abordagem pode ser realizada por via artroscópica ou aberta, dependendo da extensão da lesão e das preferências do

cirurgião. Estudos têm demonstrado melhora significativa da dor e função em pacientes com osteonecrose tratados com descompressão osteoarticular.

2.3.2.2. Transplante osteocondral

O transplante osteocondral envolve a transferência de tecido ósseo e cartilaginoso saudável de uma área do ombro para outra, visando restaurar a congruência articular e preservar a biomecânica normal. Esta técnica é indicada em lesões mais extensas ou quando outras opções de tratamento não são viáveis. Resultados a longo prazo têm demonstrado melhora significativa da dor e função em pacientes submetidos a transplante osteocondral para osteonecrose.

2.3.2.3. Osteotomia

A osteotomia é uma técnica cirúrgica que visa realinhar o osso para redistribuir a carga e reduzir o estresse na área afetada. É particularmente útil em pacientes mais jovens com deformidades angulares ou desalinhamento articular associado à osteonecrose. Estudos têm demonstrado que a osteotomia pode proporcionar alívio da dor e melhora da função em pacientes com osteonecrose do ombro, especialmente quando combinada com outras modalidades de tratamento ³⁴.

O uso de osteotomias no tratamento da osteonecrose é uma abordagem cirúrgica que visa corrigir a distribuição de carga no osso afetado, melhorar o suprimento sanguíneo e retardar ou prevenir a progressão da doença. As osteotomias envolvem a realização de cortes ósseos controlados para reposicionar ou realinhar a articulação, aliviando a pressão nas áreas afetadas. O principal objetivo das osteotomias na osteonecrose é redistribuir a carga na articulação afetada. Isso pode ajudar a reduzir o estresse nas áreas necróticas do osso, promovendo a regeneração e prevenindo a progressão da doença ³⁵.

2.3.2.4. Perfurações da Lesão

As perfurações da lesão são uma abordagem cirúrgica que envolvem a criação de orifícios no tecido ósseo necrótico para promover o crescimento de novos vasos sanguíneos e estimular a regeneração do tecido. Essa técnica pode ser realizada isoladamente ou em combinação com outras modalidades de tratamento, como a descompressão osteoarticular. Estudos têm demonstrado

resultados promissores em termos de alívio da dor e melhora da função em pacientes com osteonecrose do ombro tratados com perfurações da lesão.

2.3.2.5. Artroplastia

A artroplastia parcial ou total é reservada para casos avançados de osteonecrose, quando a destruição articular é extensa e irreversível. Esta técnica é associada a excelentes resultados a curto prazo, proporcionando alívio significativo da dor e melhora da função. No entanto, a artroplastia pode ser limitada em pacientes mais jovens devido à necessidade de revisão futura. Avanços recentes em materiais e técnicas cirúrgicas têm melhorado os resultados a longo prazo em pacientes submetidos a artroplastia do ombro para osteonecrose.

2.3.2.6. Artrodese

A artrodese é um procedimento cirúrgico que envolve a fusão de uma articulação, impedindo o movimento nessa região específica. Essa intervenção é frequentemente realizada para tratar condições dolorosas e debilitantes das articulações, como a osteonecrose, deformidades articulares ou instabilidades graves ³⁶. Em estágios avançados da osteonecrose, quando outras opções de tratamento não são eficazes, a artrodese pode ser considerada para aliviar a dor e preservar a função. Em casos de adolescentes ou adultos jovens que estão contemplando a abordagem cirúrgica para tratar a artrose do ombro, a consideração séria deve ser dada à possibilidade de artrodese ³⁷.

2.3.2.7. Terapia baseada em células-tronco autólogas

As células-tronco mesenquimais da medula óssea (CMMO) constituem uma subpopulação rara, representando menos de 0,01% das células mononucleares da medula óssea. Esse grupo de células clonogênicas está presente no estroma medular e apresenta a capacidade de diferenciação não apenas em células de origem mesodérmica, mas também em outros tipos celulares não mesodérmicos, incluindo células neurais e hepatócitos ³⁸.

As células mesenquimais, parte do componente não-hematopoiético das células-tronco presentes em adultos, têm sua origem no folheto mesodérmico. Elas possuem a notável capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares maduros derivados desse folheto germinal, mantendo a habilidade de se

diferenciar tanto em células endodérmicas quanto em neuroectodérmicas. Essa versatilidade pode ser atribuída à contribuição da crista neural cranial para a formação do mesênquima embrionário ³⁹.

As CMMO são reconhecidas como uma linhagem de células-tronco somáticas e estão localizadas em regiões perivasculares de diversos tecidos adultos, embora em quantidades limitadas. Esses tecidos incluem a medula óssea, o tecido adiposo, o periósteo, o tecido muscular e os órgãos parenquimatosos. A medula óssea se destaca como um dos principais locais de origem dessas células, além de ser uma fonte significativa de células-tronco hematopoéticas e endoteliais ⁴⁰.

As CMMO são identificadas como uma população de células multipotentes com a capacidade intrínseca de se diferenciar e gerar diversos tipos celulares necessários para o processo de reparação. Essa diferenciação pode resultar na formação de osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, renais, cardíacas, entre outros ⁴¹.

O aspirado de medula óssea, da crista ilíaca, dos pacientes com DF, contém células progenitoras mesenquimais, com potencial osteogênico e condrogênico, além de células progenitoras endoteliais, capazes de contribuir com a vasculogênese e angiogênese, evoluindo com reparo vascular ⁴².

Pesquisadores vêm desenvolvendo estudos clínicos e experimentais com o implante autólogo de CMMO na cicatrização e recuperação da citoarquitetura óssea e regeneração do fluxo sanguíneo local de tecidos lesionados e isquêmicos ⁴³.

Adicionalmente, as CMMO apresentam a capacidade de liberar uma ampla gama de quimiocinas, ao mesmo tempo em que expressam receptores para citocinas e fatores de crescimento. Essa característica permite que as CMMO interajam com as células residentes no nicho, influenciando-as, por meio de mecanismos parácrinos, a se diferenciarem em diversas linhagens celulares em resposta a esses sinais ³⁸.

Dentre as diversas etiologias que contribuem para a osteonecrose, os pacientes com DF apresentam os melhores prognósticos para a terapia baseada

em células tronco autólogas, com índice de insucesso abaixo de 5%, recorrendo à artroplastia de ombro após 8 anos ⁴².

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Descrever a evolução da regeneração óssea da osteonecrose do ombro em pacientes com doença falciforme tratados com implante de células mesenquimais da medula óssea, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (COM – HUPES), avaliando assim o grau de recuperação da sua biomecânica.

3.2. Objetivos específicos

- 1) Avaliar a recuperação óssea estrutural do osso afetado pela osteonecrose;
- 2) Analisar a melhora da função articular do ombro;
- 3) Investigar os efeitos da terapia celular na biomecânica do ombro.

4. JUSTIFICATIVA

A DF é uma questão de saúde pública significativa, especialmente no estado da Bahia, devido à sua alta prevalência e às graves complicações que afetam a saúde dos indivíduos, resultantes de sua fisiopatologia. A fisiologia da doença falciforme, que envolve a deformação dos glóbulos vermelhos em forma de foice, causa oclusão dos vasos sanguíneos, levando à isquemia tecidual e, conseqüentemente, à necrose óssea. Uma das complicações mais debilitantes dessa condição é a osteonecrose, que afeta principalmente as articulações dos ombros e quadris, limitando a mobilidade e causando dores intensas nos pacientes.

O uso de implantes autólogos de CMMO tem surgido como uma alternativa inovadora e promissora no tratamento de pacientes com osteonecrose associada à doença falciforme. Esta abordagem apresenta bons resultados, proporcionando maior comodidade e segurança, além de atrasar a necessidade de procedimentos mais invasivos, como a substituição total da articulação. A terapia com CMMO se destaca por promover a regeneração óssea e melhorar a

função articular, oferecendo uma esperança significativa para os pacientes falcêmicos, que frequentemente enfrentam progressão da osteonecrose.

Embora haja uma vasta literatura sobre a DF, ainda há uma lacuna importante quando se trata da osteonecrose em pacientes falcêmicos e das intervenções terapêuticas voltadas para essa complicação específica. Estudos sobre técnicas de intervenção precoce, que possam prevenir ou desacelerar a progressão da osteonecrose, são escassos. O início da osteonecrose costuma ser silencioso, e muitas vezes os pacientes só buscam tratamento quando a doença já está avançada. Dessa forma, pesquisas como esta, que avaliam o uso de CMMO, são cruciais para fornecer novas evidências sobre a eficácia dessa abordagem e suas possíveis vantagens em relação aos tratamentos convencionais.

Este estudo é de grande importância tanto para a comunidade científica quanto para a população em geral. Ao adiar a necessidade de intervenções cirúrgicas mais invasivas, essa abordagem melhora a qualidade de vida dos pacientes, permitindo-lhes uma vida mais próxima do normal, mesmo em meio às limitações impostas pela doença. Esses resultados contribuem para o avanço das terapias celulares e para a melhoria das práticas clínicas no manejo da osteonecrose em pacientes com DF.

5. METODOLOGIA

5.1. Delineamento do estudo

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

5.2. Seleção dos participantes

Os participantes foram recrutados por encaminhamentos provenientes de outras instituições de saúde, através do sistema de regulação do Estado, ou por encaminhamento direto de Centros de Hemoterapia. Foram incluídos 18

participantes com diagnóstico de osteonecrose de ombro, secundária à Doença Falciforme (genótipos SC ou SS), de ambos os sexos, atendidos no ambulatório Magalhães Neto, anexo ao Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos, no período compreendido entre os anos de 2014 a 2023.

O diagnóstico de ONCU foi estabelecido por meio de exames de imagem radiográfica nos planos ântero-posterior e lateral. Em casos nos quais os participantes com Doença Falciforme apresentavam dor moderada a grave localizada na região do ombro e o exame físico indicava limitação do movimento, mas as radiografias não revelavam alterações significativas, o diagnóstico de ONCU foi confirmado por ressonância magnética (RM) no início do tratamento. Portanto, todos os pacientes realizaram exames radiográficos e de RM.

A progressão da osteonecrose foi monitorada por meio de exames de imagem e avaliada de acordo com o estágio da doença. A ressonância magnética foi essencial para detectar precocemente lesões que não eram visíveis nas radiografias, permitindo um acompanhamento mais preciso e a definição do melhor curso de tratamento.

5.3. Critérios de inclusão

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

- 1) Diagnóstico confirmado de Doença Falciforme, seja homozigótica ou heterozigótica, por exame de eletroforese de hemoglobina.
- 2) Idade superior a 18 anos no momento da inclusão.
- 3) Apresentar exames que permitissem classificar a osteonecrose em um estágio ainda passível de intervenção com o tratamento proposto - fase pré-colapso (Cruess I II e III).

5.4. Critérios de exclusão

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

- 1) Diagnóstico de osteonecrose associada ao uso de corticosteroides ou outras causas que não a Doença Falciforme.

- 2) Ausência de comprovação do diagnóstico de Doença Falciforme por meio de eletroforese de hemoglobinas.
- 3) Idade inferior a 18 anos no momento da inclusão.
- 4) Presença de osteonecrose em estágio avançado, indicando a necessidade de implantação de prótese.
- 5) Pacientes com infecção no local cirúrgico ou infecção sistêmica.
- 6) Pacientes com fraturas ativas ou em tratamento decorrente de trauma recente.

5.5. Instrumento de coleta

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

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

5.6. Plano de acompanhamento

O acompanhamento dos participantes foi realizado no ambulatório Magalhães Neto/UFBA. Após o procedimento cirúrgico, foi indicada a utilização de tipoia para imobilização do membro superior operado durante dois dias, após o qual foi iniciado o estímulo para a mobilização ativa do ombro. Durante o acompanhamento, foram coletadas informações detalhadas sobre comorbidades, índice de massa corporal (IMC) e dados demográficos dos participantes.

Como parte da avaliação inicial, foram solicitados exames de imagem, incluindo radiografias nas incidências ântero-posterior e perfil, bem como ressonância magnética (RM) do ombro acometido. Esses exames foram repetidos 12 meses após a cirurgia para avaliar a evolução do tratamento. As visitas de acompanhamento ocorreram uma semana antes do procedimento, e

continuaram em intervalos regulares: 3 semanas, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o procedimento, sempre conduzidas pela equipe de ortopedia.

A segurança do procedimento e a morbidade perioperatória foram criteriosamente avaliadas em cada visita de seguimento, com atenção especial a complicações médicas agudas nos primeiros 30 dias após a cirurgia.

As complicações associadas ao procedimento, como a necessidade de transfusões sanguíneas, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, também foram monitoradas em todas as visitas de acompanhamento. Além disso, a avaliação perioperatória incluiu a análise de quaisquer eventos adversos que pudessem impactar a recuperação dos pacientes e a eficácia do tratamento.

5.7. Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular

Após todo o preparo, e uso das técnicas de assepsia e antisepsia, as cirurgias realizadas no COM-HUPES, iniciaram, sob anestesia em centro cirúrgico, com uma pequena incisão sobre a pele, e posterior introdução de agulha do tipo Jamshidi, com punção e aspiração da medula óssea, na crista ilíaca isolateral do paciente (Figura 2a).

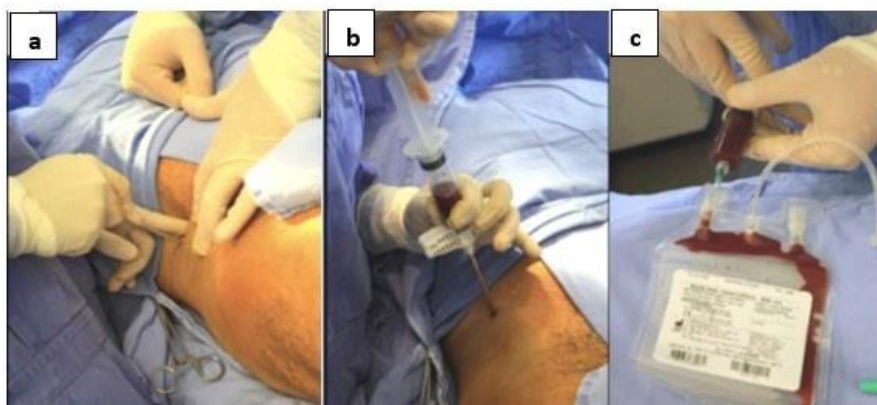


Figura 3. Métodos de obtenção e processamento do aspirado celular 1: **a)** pequena incisão sobre a pele; **b)** Aspiração da medula óssea na crista ilíaca; **c)** Bolsa plástica coletora, contendo meio de cultura e solução anticoagulante

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



Figura 4. Seringa contendo concentrado de células mononucleares autólogas

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

Um total de 100 mL de aspirado de medula óssea (BMA, *Bone Marrow Aspirate*) foi obtido por meio de punção e aspiração da crista ilíaca anterior dos pacientes, sob anestesia geral. A medula foi aspirada em pequenas frações (utilizando seringas plásticas heparinizadas de 20 mL [Figura 2b]) para minimizar a diluição com sangue periférico e maximizar o número de células progenitoras presentes no local do enxerto. O material coletado foi temporariamente armazenado em uma bolsa coletora estéril [Figura 2c]. As CMMOs foram concentradas utilizando o separador de células SEPAX (Biosafe, Eysins, Suíça), seguindo as recomendações do fabricante.

O ensaio de clones de CMMOs (células mononucleares da medula óssea) foi realizado utilizando ensaios de formação de colônias de unidades de fibroblastos (CFU-F) para determinar o número de progenitores mesenquimais nas amostras de CMMO. O processo incluiu as seguintes etapas: suspensões de células únicas de BMMCs foram cultivadas em frascos sob condições específicas. Após 10 dias, as células não aderentes foram removidas, enquanto as aderentes foram fixadas e coradas. As culturas foram então classificadas em aglomerados e colônias com base na contagem celular realizada por microscopia. Para determinar o potencial de formação de colônias de osteoblastos (CFU-O), as células foram cultivadas em um meio basal especializado por um período de 21 a 24 dias. Ao final do período de cultivo, as CFU-Os foram fixadas e coradas para detectar mineralização.

Após o processo de centrifugação, foi obtido um volume final de aproximadamente 40 mL de suspensão contendo CMMOs, juntamente com 5% de albumina de soro humano, que foi coletado e transferido para seringas para reinjeção durante a mesma cirurgia [Figura 3]. Uma pequena fração do aspirado de medula óssea e das células mononucleares foi separada para análises

complementares, incluindo citometria de fluxo, testes de viabilidade celular e ensaios microbiológicos.

5.8. Procedimento cirúrgico para injeção da suspensão celular

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

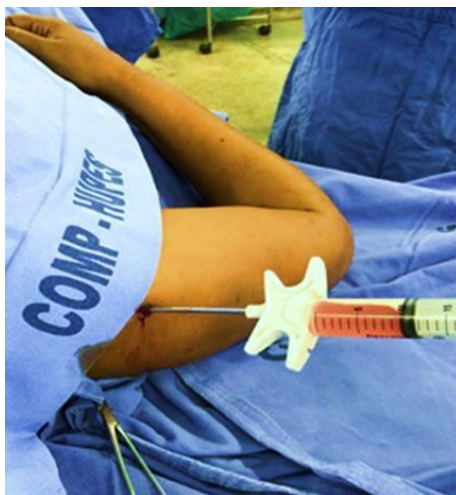


Figura 5: Método de injeção de CMMO na lesão necrótica da cabeça umeral

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

Após posicionar adequadamente o paciente, o concentrado de CMMO foi injetado por via percutânea com trocarte de 1 mm de diâmetro (trocarte de Mazabraud) no centro da área osteonecrótica. Cada paciente recebeu a infusão de CMMO através de uma única punção injetável (Figura 4). O procedimento foi previamente planejado usando imagens de ressonância magnética nuclear, e a posição da agulha na área da cabeça do fêmur foi monitorada por fluoroscopia (Figuras 5 e 6).

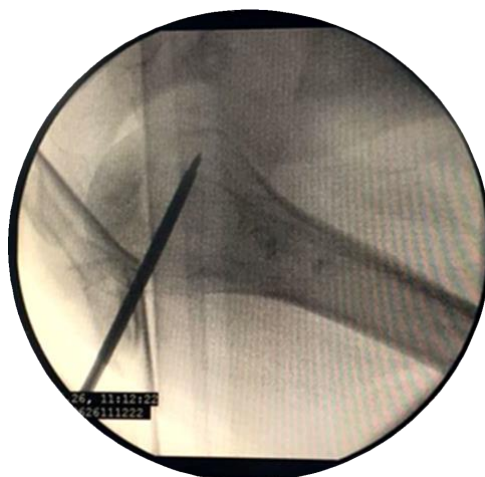


Figura 6: Uso intraoperatório do intensificador de imagens

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

5.9. Fenotipagem

A imunofenotipagem das células mononucleares da medula óssea (BMMCs) e do aspirado de medula óssea (BMA) foi conduzida utilizando análise direta de três cores com anticorpos monoclonais conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE) e proteína de clorofila peridínica (PerCP). Os antígenos de membrana celular analisados foram aqueles propostos pelo protocolo da ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering): anti-CD34-PE (Bioscience, NJ, EUA), anti-CD45-FITC (Becton Dickinson, CA, EUA) e suas IgGs compatíveis com o isotipo. Para análise, 5 x 10⁵ eventos foram adquiridos e pontuados com um analisador FACS Calibur (Becton Dickinson).

5.10. Viabilidade de CMMOs e controle de qualidade

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

As CMMOs foram plaqueadas a uma densidade de 1,6 x10⁵ células mononucleadas/cm² em DMEM com baixo teor de glucose como descrito acima. Após 4 a 5 dias de cultura, as células não aderentes foram descartadas e o meio foi renovado duas vezes por semana. Ao atingir 90% de confluência, as células foram sub-cultivadas usando 0,05% de tripsina-0,02% EDTA na proporção de 1:3. As MSCs foram usadas até a passagem 6 para todos os estudos.

5.11 Diferenciação osteogênica de MSCs e quantificação da matriz:

As MSCs foram cultivadas em condições específicas para indução da diferenciação osteogênica. Após 21 dias, as células foram fixadas, coradas com Alizarin Red S e analisadas quanto à deposição de cálcio e formação de nódulos mineralizados. A análise quantitativa da coloração com Alizarin foi realizada utilizando o software Fiji.

5.12 Diferenciação adipogênica de MSCs:

As MSCs foram cultivadas em meio de diferenciação adipogênica por 3

semanas. Após esse período, as células foram fixadas, coradas com Oil Red O e observadas ao microscópio.

5.13 Diferenciação condrogênica:

As MSCs foram cultivadas em culturas de micromassa com meio de diferenciação condrogênica por 30 dias. Após a diferenciação, as células foram fixadas, incluídas em parafina, seccionadas e coradas com Alcian Blue para a detecção de proteoglicanos.

5.14 RT-PCR quantitativo:

Esse processo foi utilizado para determinar os níveis de expressão relativa de marcadores osteogênicos. As MSCs foram cultivadas em condições de controle ou de diferenciação osteogênica por 7 dias. O RNA foi isolado, o cDNA foi sintetizado e o RT-PCR quantitativo foi realizado.

5.15 Ensaios de citocinas:

As MSCs foram cultivadas, e os sobrenadantes foram coletados após 48 horas. Os níveis de citocinas específicas (TGF- β , IL-8, VEGF e SDF-1 alfa) foram medidos utilizando kits de ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA).

5.16 Plano de análise de dados

Os dados coletados foram arquivados em um banco de dados criado no Microsoft Excel, versão Microsoft 365. Realizou-se uma análise com a finalidade de identificar as características gerais e específicas da amostra estudada. Também foram analisados e comparados os exames de imagem realizados antes, durante e após as cirurgias e avaliado o grau de degeneração ou regeneração óssea apresentado, sendo registrado então, os achados. Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram representadas por suas médias e desvios-padrão. Uma definição de normalidade foi feita por meio da análise gráfica e teste de ShapiroWilk. As variáveis categóricas foram representadas por frequências e porcentagens. Comparações bivariadas entre grupos foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney U Pareado para variáveis de distribuição não-normal, por meio desse teste é possível definir se a distribuição da população é idêntica sem assumir que há uma distribuição

normal.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

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

7. RESULTADOS

A base de dados compreende um total de 18 pacientes com osteonecrose no ombro, de ambos os gêneros, avaliados no Ambulatório Magalhães Neto no período de 2014 a 2023. Foram observados três casos de bilateralidade que resultou na intervenção cirúrgica em 21 ombros. Entre os pacientes selecionados, 15 foram do sexo feminino e três do sexo masculino. Na Tabela 1 é apresentado um resumo descritivo da idade dos pacientes. Constatamos que o paciente mais novo tinha 19 anos e o mais velho 54 anos, sendo que a idade média dos pacientes foi de 39 anos.

Tabela 1. Resumo descritivo da variável idade.

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Idade	19,00	54,00	39,00	40,00	10,75

Na Figura 7 temos o gráfico barplot da classificação Creuss por gênero, onde constatamos que 17 ombros foram classificados em estágio II e 4 classificados em estágio III, sendo 1 caso de bilateralidade no gênero masculino

e 2 casos de bilateralidade no gênero feminino, ou seja, 1 homem e duas mulheres apresentaram osteonecrose em ambos os ombros.

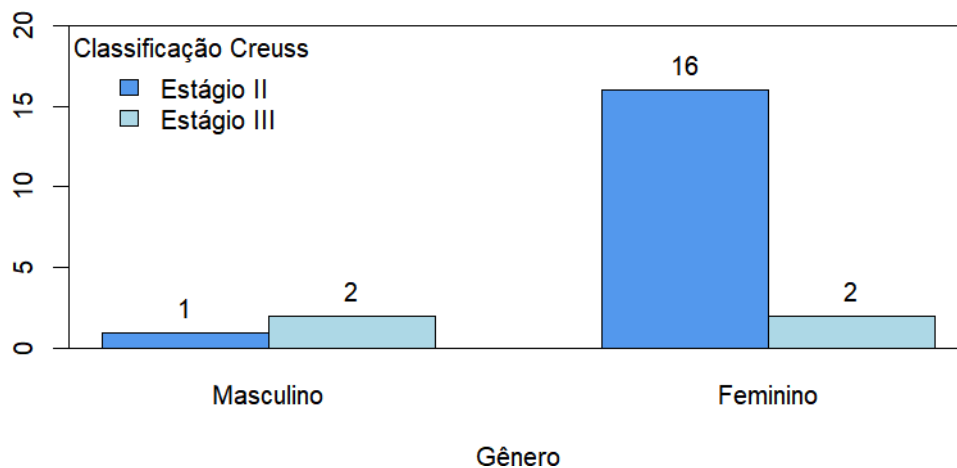


Figura 7. Classificação de Creuss da osteonecrose de ombro por gênero.

Na Figura 8 temos o gráfico barplot da lateralidade de osteonecrose de ombro por gênero, onde constatamos que 12 ombros na lateralidade direita e 9 ombros na lateralidade esquerda, sendo 1 caso de bilateralidade no gênero masculino e 2 casos de bilateralidade no gênero feminino.

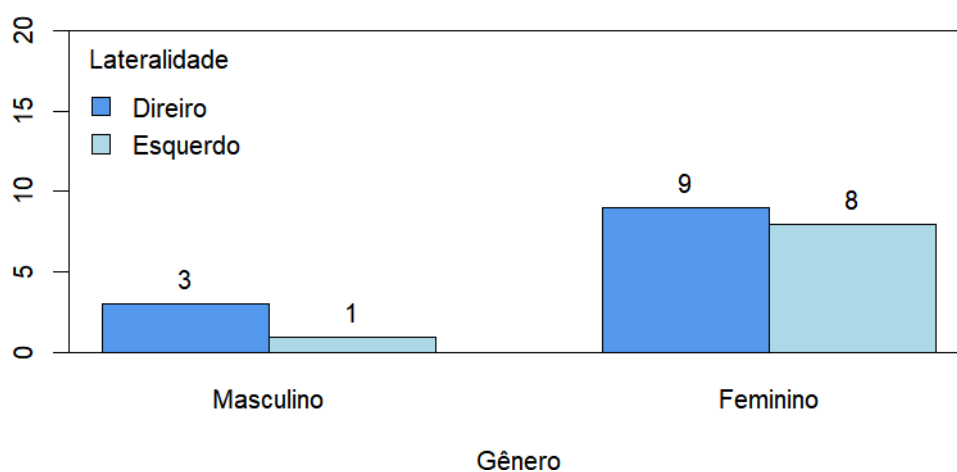


Figura 8. Lateralidade de osteonecrose de ombro por gênero.

Na Figura 9 temos o gráfico barplot do genótipo por gênero, onde constatamos que, dos 18 pacientes com osteonecrose de ombro, 15 pacientes apresentaram genótipo HbSC, sendo 7 do gênero masculino e 8 do gênero feminino, e 3 apresentaram genótipo HbSS, sendo 1 do gênero masculino e 2 do gênero feminino.

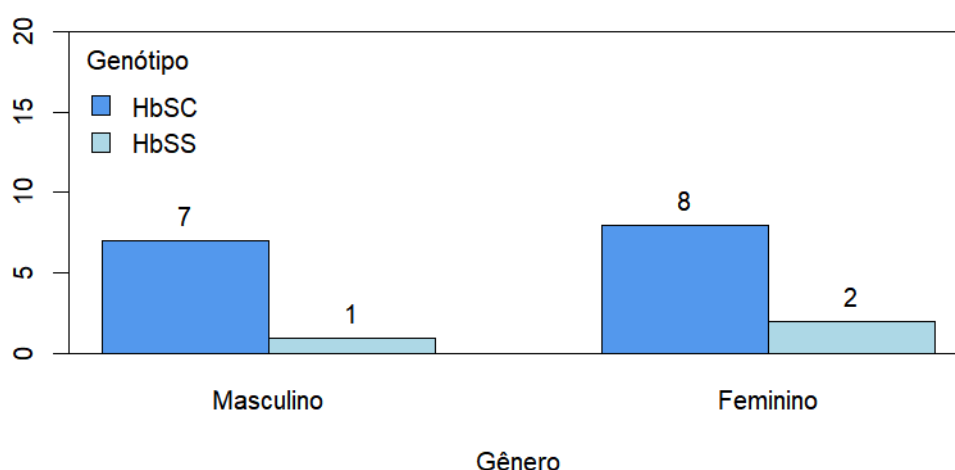


Figura 9. Barplot do genótipo do paciente por gênero.

Na Figura 10 é apresentado o gráfico barplot da avaliação pré-operatória, sob os critérios da classificação de Cruess por lateralidade, onde 18 ombros foram categorizados como estágio II, sendo 10 localizado no ombro direito e 8 localizado no ombro esquerdo, e 3 foram categorizados como estágio III, sendo 2 localizado no ombro direito e 1 localizado no ombro esquerdo.

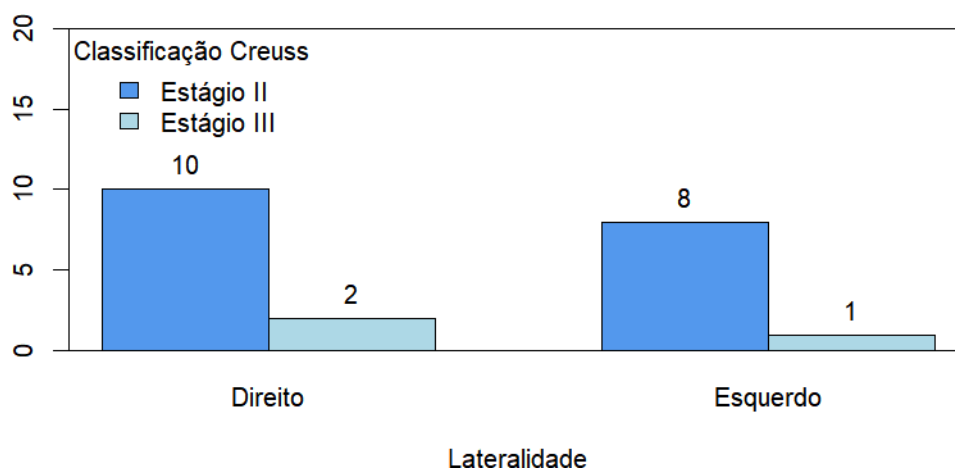


Figura 10. Barplot da classificação de Creuss por lateralidade.

Na Tabela 2 é apresentado o resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de flexão. Notoriamente, notamos uma melhora na amplitude do movimento quanto a mobilidade flexão. Na Tabela 2 vemos uma maior amplitude média e com menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

Tabela 2. Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de flexão.

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Pré-operatório	135,00	175,00	156,23	156,00	11,74
Pós-operatório	173,50	180,00	177,95	178,50	2,01

Na Figura 11 temos o gráfico de boxplot da amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de flexão. Em retrospecto ao apresentado na Tabela 2, notamos uma maior amplitude média e menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório. Fomentando os resultados descritivos da Tabela 2 e gráfico da Figura 5, comprova-se pelo teste de Wilcoxon (Signed Ranks), com 5% de significância, que as amplitudes pré-operatório e pós-operatório diferem entre si, ou seja, as

distribuições não são idênticas e com isso se reafirma a melhora na amplitude da flexão.

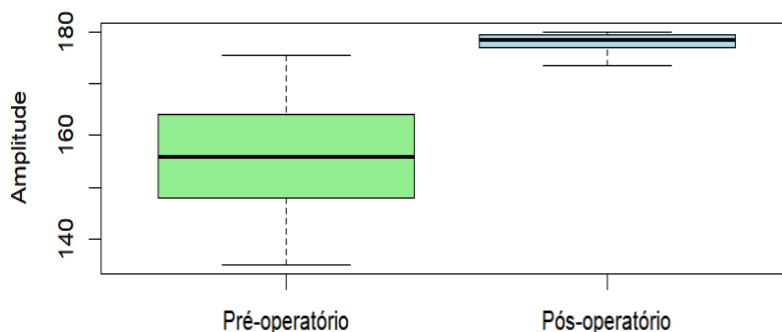


Figura 11. Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de flexão.

Na Tabela 3 é apresentado o resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de extensão. Notoriamente, notamos uma melhora na amplitude do movimento quanto a mobilidade extensão. Na Tabela 3 vemos uma maior amplitude média e com menor dispersão (desvio-padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

Tabela 3. Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de extensão.

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Pré-operatório	36,50	43,00	40,08	40,20	1,85
Pós-operatório	43,50	45,00	44,20	44,60	0,47

Na Figura 12 temos o gráfico de boxplot da amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de extensão. Em retrospecto ao apresentado na Tabela 3, notamos uma maior amplitude média e menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório. Fomentando os resultados descritivos da Tabela 3 e gráfico da Figura 6, comprova-se pelo teste de Wilcoxon (Signed Ranks), com 5% de significância,

que as amplitudes pré-operatório e pós-operatório diferem entre si, ou seja, as distribuições não são idênticas e com isso se reafirma a melhora na amplitude da extensão.

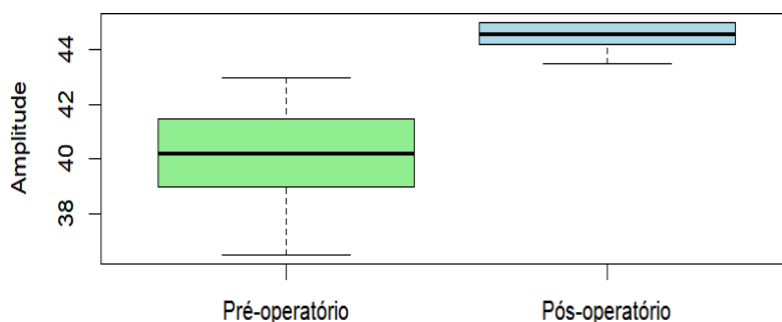


Figura 12. Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de extensão.

Na Tabela 4 é apresentado o resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação interna. Notoriamente, notamos uma melhora na amplitude do movimento quanto a mobilidade rotação interna. Na Tabela 4 vemos uma maior amplitude média e com menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

Tabela 4. Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação interna.

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Pré-operatório	73,70	85,40	79,28	79,30	3,23
Pós-operatório	85,50	89,40	87,26	87,00	1,07

Na Figura 13 temos o gráfico de boxplot da amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação interna. Em retrospecto ao apresentado na Tabela 4, notamos uma maior amplitude média e menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório. Fomentando os resultados descritivos da Tabela 4 e gráfico da

Figura 8, comprova-se pelo teste de Wilcoxon (Signed Ranks), com 5% de significância, que as amplitudes pré-operatório e pós-operatório diferem entre si, ou seja, as distribuições não são idênticas e com isso se reafirma a melhora na amplitude da rotação interna.

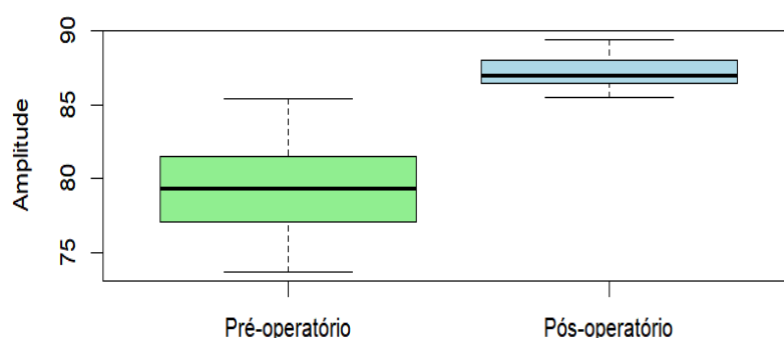


Figura 13. Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação interna.

Na Tabela 5 é apresentado o resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação externa. Notoriamente, notamos uma melhora na amplitude do movimento quanto a mobilidade rotação externa. Na Tabela 5 vemos uma maior amplitude média e com menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao pré-operatório.

Tabela 5. Resumo descritivo das variáveis amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação externa.

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Pré-operatório	86,80	89,70	88,23	88,20	0,87
Pós-operatório	89,00	90,00	89,57	89,60	0,35

Na Figura 14 temos o gráfico de boxplot da amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação externa. Em retrospecto ao apresentado na Tabela 5, notamos uma maior amplitude média e menor dispersão (desvio padrão) dos dados no pós-operatório em relação ao

pré-operatório. Fomentando os resultados descritivos da Tabela 5 e gráfico da Figura 9, comprova-se pelo teste de Wilcoxon (Signed Ranks), com 5% de significância, que as amplitudes pré-operatório e pós-operatório diferem entre si, ou seja, as distribuições não são idênticas e com isso se reafirma a melhora na amplitude da rotação externa.

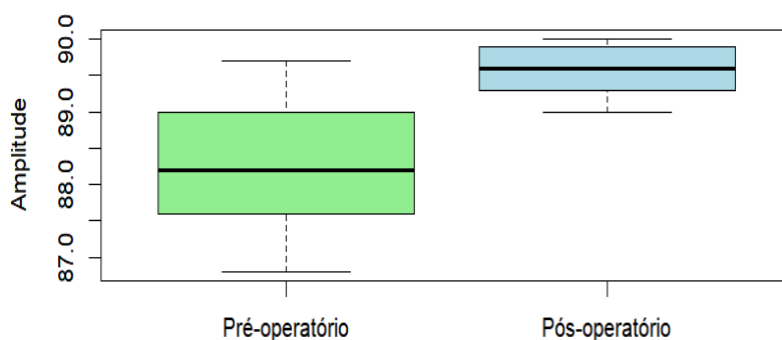


Figura 14. Amplitude de movimento pré-operatório e pós-operatório segundo parâmetro de rotação externa.

A figura de número 15 mostra a comparação entre imagens de ressonância magnética pré-operatória e pós-operatória, evidenciando a redução da área de edema e inflamação e recuperação do tecido lesado.

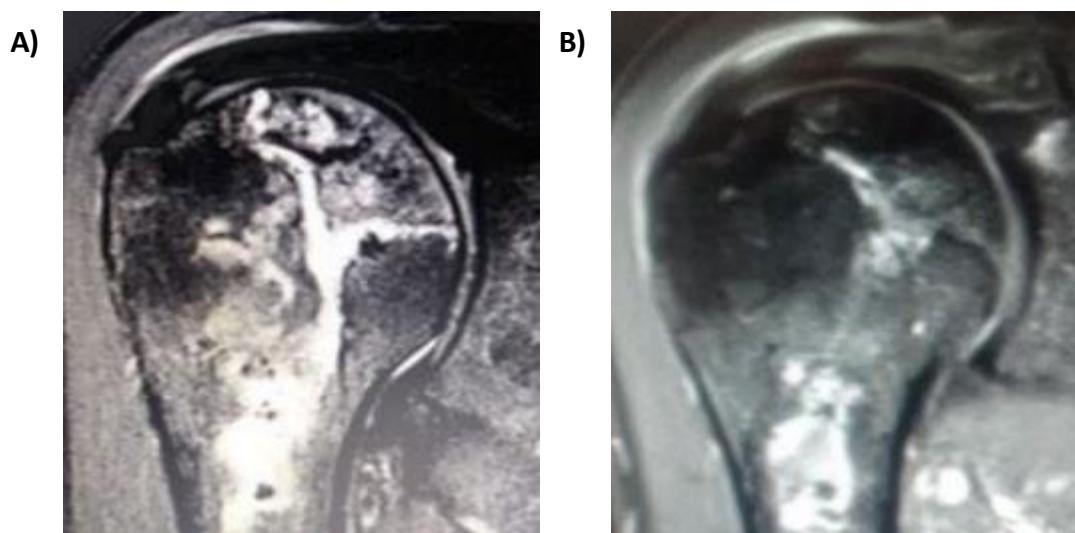


Figura 15: RNM em T2, vista anterior. Necrose avascular estágio II. a) Ombro direito pré-operatório, ON estágio II; b) Ombro direito pós-operatório.

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

8. DISCUSSÃO

No que diz respeito à composição étnica da população, a maioria dos participantes se autodeclarou como pertencente aos grupos raciais negros e pardos, o que corrobora com pesquisas evidenciando um maior número de osteonecrose nessa população ⁴⁴. É importante destacar que a relação entre a população negra e a atividade física/laboral está associada a uma interação complexa de fatores, que incluem não apenas elementos biológicos, mas também aspectos sociais ^{45,46}.

Os instrumentos de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde têm sido considerados fundamentais para determinar o impacto de uma doença na vida do indivíduo, uma vez que existe a necessidade de se conhecer a consequência de uma doença, e não se restringir apenas ao diagnóstico clínico ⁴⁷.

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

As CTMs presentes no osso subcondral são importantes para o reparo e remodelamento ósseo em virtude de serem precursores dos osteoblastos. Os osteoblastos do osso subcondral alterado são capazes de mudar o perfil dos condrócitos em direção a um fenótipo catabólico e antianabólico, demonstrado pela diminuição da síntese de agrecan (espécie predominante de proteoglicana), mas também por uma regulação positiva na produção de enzimas metaloproteinases, responsável pela degradação do colágeno. Portanto, intervenções terapêuticas minimamente invasivas como o transplante autólogo de CMMO da crista ilíaca injetado diretamente no osso subcondral tem potencial de corrigir essa deficiência de CTMs locais. Uma vez injetada nesse tecido, essas células são capazes de liberar fatores de crescimento com propriedades reparativas, e, que auxiliam na cicatrização, diminuem a inflamação local e provocam um efeito analgésico local ⁴⁸⁻⁵⁰.

Os resultados do presente estudo, com implante autólogo de células mononucleares da medula óssea para o tratamento de osteonecrose da cabeça umeral em pacientes com Doença Falciforme, no seguimento de curto prazo,

foram excelentes com melhora da mobilidade, dor e função articular. A amplitude de todos os movimentos avaliados apresentou melhora em relação ao pré-operatório com ganho estatisticamente significativo nos movimentos de flexão, extensão e rotação externa. A avaliação clínica utilizando a escala Shoulder Pain and Disability (SPADI) mostrou valores significativamente piores do que aqueles apresentados por pacientes com lesão do manguito rotador, segundo os dados disponíveis na literatura ^{51,52}. O valor médio total do SPADI no pós-operatório foi de apenas 17.6 ± 5.9 traduzindo a recuperação funcional dos pacientes. Foi observada melhora estatisticamente significativa nos dois domínios avaliados (dor e incapacidade) em todos os pacientes. Não foram registradas complicações da cirurgia ou relacionadas a crises de falcização em nenhum dos pacientes operados.

Apesar de termos demonstrado que a terapia celular local com CMMO é capaz de reduzir a dor e melhorar a função desses pacientes em comparação com as medidas basais, observamos uma diminuição gradativa dos efeitos ao longo do período de acompanhamento. Um estudo que utilizou infusão intra-articular de CMMO em uma pequena coorte de 6 pacientes também relatou melhorias significativas na dor e na função entre 6 e 12 meses de acompanhamento ⁴². No entanto, no longo prazo, entre 12 e 30 meses, as melhorias terapêuticas haviam diminuído em todos os indivíduos.

De maneira similar, Teixeira e colaboradores (2024) demonstram, em seu estudo com 48 pacientes pediátricos com osteonecrose derivada de doença falciforme, que a injeção de CMMOs foi capaz de promover melhora significativa quanto aos sintomas dolorosos, além de 10% dos pacientes apresentarem melhora significativa de outros sintomas ⁵³.

Além de casos de osteonecrose por doença falciforme, o tratamento com CMMOs vem se provando eficaz em outros casos. Guilles Guerin e colaboradores (2021) utilizam em seu artigo técnica de descompressão e injeção de CMMOs para tratamento de 23 ombros com necrose. Os autores evidenciam que o tratamento foi capaz de promover melhora significativa da dor pós-operatória, no entanto, apontam que para casos mais graves ou pacientes assintomáticos a combinação das técnicas não seria o ideal ⁵⁴. Já Hernigou, Hernigou e Scarlat (2021) demonstraram em estudo randomizado que a utilização de CMMOs promoveu maior redução nos escores de dor pós-operatória comparado a grupos controle e que o grupo de pacientes recebendo

CMMO também apresentaram menor risco de colapso (11,5% vs. 87,5%) e maior taxa de sobrevida sem artroplastia (92% vs. 25%) quando comparados com o grupo controle ⁵⁵.

Outra possível limitação dessa técnica diz respeito ao número de CTMs presente na medula óssea da crista ilíaca. Essas células representam uma pequena população na medula óssea (0,001% a 0,01%) e diminuiu com a idade, isso poderia ser um limite da técnica em pacientes mais velhos ⁵⁵. Porém, na nossa amostra, seja qual for a idade, encontramos uma frequência de fenótipo de células-tronco hematopoéticas progenitoras, aumentadas na crista ilíaca em comparação ao osso subcondral do ombro artrítico. Isso demonstra que o ombro artrítico, com degeneração da cartilagem, é muito mais deficiente em população de CTMs em comparação ao número de progenitores da crista ilíaca. Essa deficiência pode ser corrigida por meio da nossa técnica, realizando o transplante de células da crista ilíaca para o osso subcondral doente. Talvez, uma maneira de melhorarmos os nossos resultados no longo prazo seria administrar injeções subsequentes do CMMO ou utilizar um método de expansão celular em sistemas

de cultivo in vitro que permitam a obtenção e transferência de grandes quantidades de células. Precisamos de mais estudos para explorar o efeito terapêutico da dose celular no futuro.

As conclusões feitas com este estudo são claramente limitadas por alguns fatores, mais notavelmente, o tamanho pequeno da amostra, o desenho de estudo não randomizado, falta de um grupo controle comparativo para avaliação da eficácia do transplante autólogo subcondral de CMMO. Apesar de não termos detectado uma progressão das lesões de cartilagem no exame de RM dos pacientes avaliados, o período de acompanhamento foi muito curto para uma avaliação abrangente do efeito do tratamento na progressão da ON. Não houve financiamento envolvido neste estudo, o que limitou os recursos disponíveis. No entanto, essas limitações não diminuem a relevância das conclusões. Os resultados sugerem uma tendência que documenta melhora nos escores de dor e função, com uma experiência favorável relatada.

Nossos achados são consistentes com os relatados por Hernigou, Hernigou e Scarlat ⁵⁵, que encontraram maior melhora clínica, diminuição da dor, atraso na progressão da doença e ausência de fratura subcondral da cabeça do fêmur em pacientes falciformes tratados com descompressão minimamente invasiva e concentrado autólogo de medula óssea. A eficácia do implante de CMMO na ONCU foi relatada para todos os pacientes no pós-operatório durante um período de até 17 anos com o maior tempo de seguimento e com um período médio de 10 anos para 87% dos quadris.

Em nosso estudo, ainda corroborando com achados em importantes bibliografias ^{42,49,56}, quase 70% dos casos estabilizaram, ou seja, não apresentaram progressão da doença, o que, é algo muito importante para esses pacientes, principalmente pelo fato de serem jovens. Assim, conseguimos postergar a necessidade de prótese, por aproximadamente 10 anos ⁵⁷.

A maioria dos participantes deste estudo foi pertencente aos grupos raciais negros e pardos, o que destaca a relevância desse tratamento em populações em risco, onde a anemia falciforme é mais prevalente ⁴². No entanto, a relação entre a população negra e a atividade física e laboral ao qual se

inserem, ressalta a complexidade dos fatores que afetam a saúde desses pacientes, indo além dos aspectos biológicos e incluindo determinantes sociais.

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

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

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

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

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

9. CONCLUSÃO

A terapia celular com implante autólogo de concentrado de células mononucleares da medula óssea demonstrou eficácia na melhoria da amplitude de movimento e em pacientes com osteonecrose da cabeça umeral secundária à doença falciforme. Este tratamento foi capaz de promover melhorias visíveis nos exames de ressonância magnética, com redução do edema ósseo e da extensão da necrose após um ano da cirurgia. Além disso, o tratamento mostrou-se seguro para o grupo de pacientes investigados, não apresentando complicações pós-operatórias. Essa tecnologia traz a esperança de melhor qualidade de vida para aqueles que enfrentam essa condição desafiadora e destacam a importância da pesquisa contínua e da colaboração interdisciplinar no avanço da medicina.

REFERÊNCIAS

1. Wang T, Azeddine B, Mah W, Harvey EJ, Rosenblatt D, Séguin C. Osteonecrosis of the femoral head: genetic basis. *Int Orthop* [Internet]. 2019 Mar 14 [cited 2025 Feb 2];43(3):519–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328481/>
2. Moraes KCM, Galioti JB. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2010 [cited 2025 Feb 2];32(4):286–90. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/SFMTJF5TfC35vswQfmcTTsC/abstract/?lang=pt>
3. Serjeant GR. The geography of sickle cell disease: Opportunities for understanding its diversity. *Ann Saudi Med* [Internet]. 1994 [cited 2025 Feb 2];14(3):237–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17586900/>
4. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Feb 2];29(3):204–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/NHyThBfzrf3ZSQDwD5M8Zmp>
5. Daltro G, Franco BA, Faleiro TB, Rosário DAV, Daltro PB, Fortuna V. Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *Int Orthop* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Feb 2];42(7):1527–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582115/>
6. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ. Sickle cell disease; a general overview. *The Journal of Medicine* [Internet]. 2004 Nov [cited 2025 Feb 2];62. Available from: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=255>
7. Claudino G, Neto G, Da M, Pitombeira S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2003 [cited 2025 Feb 2];39(1):51–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/8rKFQ3fJQMqtDSTrg8pDgbc/abstract/?lang=pt>
8. Menezes AS de O da P, Len CA, Hilário MOE, Terreri MTRA, Braga JAP. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Feb 2];31(1):24–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/qdVDC39sVHy94rg9wDLqd8Q/>
9. Daltro GC, Fortuna V, De Souza ES, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, et al. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2015 May 29 [cited 2025 Feb 2];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26021713/>
10. Hernigou P, Poignard A, Manicom O, Mathieu G, Rourid H. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2005 Jul [cited 2025 Feb 2];87(7):896–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972899/>

11. Goldwyn RM. Gray's anatomy. Plast Reconstr Surg [Internet]. 1985 [cited 2025 Feb 2];76(1):147–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3892562/>
12. Gerber C, Schneeberger AG, Vinh TS. The arterial vascularization of the humeral head. An anatomical study. JBJS Rev. 1990 Dec;1486(1494).
13. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem Cell Transplantation: Supportive Care and Long-Term Complications. Hematology [Internet]. 2002 Dec 5 [cited 2025 Feb 2];2002(1):422–44. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.422>
14. Miyahara HDS, Ranzoni LV, Ejnisman L, Vicente JRN, Croci AT, Gurgel HMDC. Osteonecrose da cabeça femoral: Artigo de atualização. Rev Bras Ortop (Sao Paulo) [Internet]. 2022 Jul 26 [cited 2025 Feb 2];57(3):351–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbort/a/nfqMzLfXzPDSg7Zg8T4NqPf/abstract/?lang=pt>
15. Daltro GC, Fortuna VA, De Araújo MAS, Lessa PIF, Sobrinho UDAB, Borojevic R. Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. Acta Ortop Bras [Internet]. 2008 [cited 2025 Feb 2];16(1):23–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/aob/a/qkgYcbhsYjP7gmCNwTGYG4q/abstract/?lang=pt>
16. De Souza Miyahara H, Rosa BB, Hirata FY, De Melo H, Gurgel C, Ejnisman L, et al. Qual o papel da descompressão simples em estágios precoces na osteonecrose da cabeça femoral? Avaliação do resultado cirúrgico por meio de escore funcional e acompanhamento radiológico. 2018 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.07.008>
17. Domingues RC, Domingues RC, Brandão LA. Imagenologia do quadril. Radiol Bras [Internet]. 2001 Dec [cited 2025 Feb 2];34(6):347–67. Available from: <https://www.scielo.br/j/rb/a/9LYMyMnqpNxHMb4y7DNxh6R/>
18. Dimeglio A, Canavese F. Imaging in Legg-Calvé-Perthes disease. Orthop Clin North Am [Internet]. 2011 Jul [cited 2025 Feb 2];42(3):297–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742141/>
19. Chaudhry S, ... DPB of the H for, 2014 undefined. Legg-Calvé-Perthes Disease. search.ebscohost.comS Chaudhry, D Phillips, D FeldmanBulletin of the Hospital for Joint Diseases, 2014•search.ebscohost.com [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 2];72(1):18–27. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=23284633&AN=95034425&h=XnNQboTp2DcKMdXM6FnUbxCx96el9D%2BP08WM9M%2Fs0%2F1X6JpN3BpjH%2F57c8Y5vgii87vURCtatUMQmNMkICXCLA%3D%3D&crl=c>
20. Kim J, Lee SK, Kim JY, Kim JH. CT and MRI findings beyond the subchondral bone

- in osteonecrosis of the femoral head to distinguish between ARCO stages 2 and 3A. *Eur Radiol.* 2023 Jul 1;33(7):4789–800.
21. Saini A, Saifuddin A. MRI of osteonecrosis. *Clin Radiol.* 2004 Dec 1;59(12):1079–93.
 22. 3rd JS, Christie M, JBJS LH, 1989 undefined. Correlation of the findings of magnetic resonance imaging with those of bone biopsy in patients who have stage-I or II ischemic necrosis of the femoral head. *journals.lww.comJG Seiler 3rd, MJ Christie, L HomraJBJS, 1989•journals.lww.com [Internet].* 1989 [cited 2025 Feb 2]; Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/abstract/1989/71010/Correlation_of_the_findings_of_magnetic_resonance.6.aspx
 23. Martins J, Napoles B, ... CHBJ of, 2010 undefined. Versão brasileira do Shoulder Pain and Disability Index: tradução, adaptação cultural e confiabilidade. *SciELO BrasilJ Martins, BV Napoles, CB Hoffman, AS OliveiraBrazilian Journal of Physical Therapy, 2010•SciELO Brasil [Internet].* 2010 [cited 2025 Feb 2];14(6):527–63. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/WdmNMSNCsBRdN4KXdrJ7rKm/>
 24. Cruess RL. Steroid induced avascular necrosis of the head of the humerus. Natural history and management. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B.* 1976;58(3):313–7.
 25. Hernigou P, Daltro G. Osteonecrosis in sickle-cell disease. *Osteonecrosis.* 2014 Jan 1;125–31.
 26. Gruson K, joint YKB of the N hospital for, 2009 undefined. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head. *search.ebscohost.comKI Gruson, YW KwonBulletin of the NYU hospital for joint diseases, 2009•search.ebscohost.com [Internet].* 2009 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=19369719&AN=37568775&h=oirx1BfprAaxFKjEgzs%2Bj0Mc%2BLJF7T6zg1u8L%2Fw53VzVqFrmQIO2kbbkjq%2Fp2fRIQfl26codacRB70bvd8ityKg%3D%3D&crl=c>
 27. de Souza Miyahara H, Verissimo Ranzoni L, Ejnisman L, Ricardo Negreiros Vicente J, Tesconi Croci A, Melo de Campos Gurgel H, et al. Osteonecrose da cabeça femoral: Artigo de atualização. *thieme-connect.comH de Souza Miyahara, LV Ranzoni, L Ejnisman, JRN Vicente, AT CrociRevista Brasileira de Ortopedia, 2022•thieme-connect.com [Internet].* 2022 Jun 1 [cited 2025 Feb 2];57(3):351–9. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1736308>
 28. Huang CJ, Wang FS, Wang CC, Huang KD, Yang LH, Weng HY, et al. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with

- core decompression and bone-grafting. *journals.lww.com*CJ Wang, FS Wang, CC Huang, KD Yang, LH Weng, HY HuangJBJS, 2005•*journals.lww.com* [Internet]. 2005 [cited 2025 Feb 2];87:2380–7. Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/2005/11000/Treatment_for_Osteonecrosis_of_the_Femoral_Head_.2.aspx
29. Al-Jabri T, Yan J, Tan Q, Tong GY, Shenoy R, Kayani B, et al. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review. SpringerT Al-Jabri, JYQ Tan, GY Tong, R Shenoy, B Kayani, T Parratt, T KhanBMC musculoskeletal disorders, 2017•Springer [Internet]. 2017 Jul 28 [cited 2025 Feb 2];18(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12891-017-1663-5>
 30. Li W, Ye Z, Wang W, Wang K, Li L, Orthopade DZ Der, et al. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis. *europemc.org* [Internet]. 2017 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://europemc.org/article/med/27928615>
 31. Yoon BH, Lee YK, Kim KC, Ha YC, Koo KH. No differences in the efficacy among various core decompression modalities and non-operative treatment: a network meta-analysis. *Int Orthop*. 2018 Dec 1;42(12):2737–43.
 32. Neumayr L, Aguilar C, Earles A, JBJS HJ, 2006 undefined. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease: results of a multicenter study at. *journals.lww.com*LD Neumayr, C Aguilar, AN Earles, HE Jergesen, CM Haberkern, BF KammenJBJS, 2006•*journals.lww.com* [Internet]. 2006 [cited 2025 Feb 2]; Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/2006/12000/physical_therapy_alone_compared_with_core.3.aspx?casa_token=rvEwjdv-WwgAAAAA:SfdVeAAmICtBZ8gqiU0SQX_8uhzhZuYTFPdhlaRxpXHxr5mRnakaOBbN4cy3foCJhEQ-CkQ1-64SAogjEcLpIS9S&casa_token=m4T1tUpJ4jEAAAAA:BGzHSXluR7G_ZK4FP-4KEEaS3QUZomjbXc0Csr8e45MS78gW9b2jk1y0BS8xYu3Y-gaeBbRM-C4lqt7wllynTduu
 33. Hu R, Lei P, Li B, Liu H, Yang X, Wen T, et al. Real-time computerised tomography assisted porous tantalum implant in ARCO stage I-II non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: minimum five-year follow up. *Int Orthop*. 2018 Jul 1;42(7):1535–44.
 34. Quaranta M, Miranda L, Oliva F, Aletto C, Maffulli N. Osteotomies for avascular necrosis of the femoral head. *Br Med Bull* [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2025 Feb 2];137(1):98–111. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldaa044>

35. Mont M, Fairbank A, Krackow K, JBJS DH, 1996 undefined. Corrective osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. The results of a long-term follow-up study. journals.lww.comMA Mont, AC Fairbank, KA Krackow, DS HungerfordJBJS, 1996•journals.lww.com [Internet]. 1996 [cited 2025 Feb 2]; Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/1996/07000/Corrective_Osteotomy_for_Osteonecrosis_of_the.7.aspx
36. Reikerås O, Bjerkreim I, arthroplasty RGTJ of, 1995 undefined. Total hip arthroplasty for arthrodesed hips: 5-to 13-year results. ElsevierO Reikerås, I Bjerkreim, R GunderssonThe Journal of arthroplasty, 1995•Elsevier [Internet]. 1995 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540305801561>
37. Stover M, Beaulé P, Research® JM... and R, 2004 undefined. Hip arthrodesis: a procedure for the new millennium? journals.lww.com [Internet]. 2004 [cited 2025 Feb 2]; Available from: https://journals.lww.com/clinorthop/fulltext/2004/01000/hip_arthrodesis__a_procedure_for_the_new.20.aspx?casa_token=rdQq1MZh-w8AAAAA:o1h18jD0d87bJE11ArEMHvvhT8h5zOXo-zHvt7Zphlx42ok8a3BdFsNbuOQJfAvn8Ac6JzAl-kMSub6mAjd2b4&casa_token=2Q131FK4AawAAAAA:HqxbsUiogsEL6crQuVvPVIEzoNYvbEkYY29B_OES0a-l_JUwd7h_IM9TzP86s72S_V0mZxHVvtXvE7j82ssnGXP2
38. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata KI, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: Tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Eng.* 2004 May;10(5–6):955–64.
39. Paula G de, Souza S de, ... LMAH, 2018 undefined. Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil. portalnepas.org.brG de Paula, SCM de Souza, LM Marca, MZ da Silva, DA Hofelmann, YD RattmannABCS Health Sciences, 2018•portalnepas.org.br [Internet]. 2018 Aug 2 [cited 2025 Feb 2];43(2). Available from: <https://portalnepas.org.br/abcshs/article/view/1014>
40. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2025 Feb 2];119(11):2204–13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1242/jcs.02932>
41. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* [Internet]. 1999 Apr 2 [cited 2025 Feb 2];284(5411):143–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10102814/>

42. Hernigou P, Daltro G, ... PFT open, 2008 undefined. Percutaneous implantation of autologous bone marrow osteoprogenitor cells as treatment of bone avascular necrosis related to sickle cell disease. *ncbi.nlm.nih.gov* P Hernigou, G Daltro, P Filippini, MM Mukasa, O ManicomThe open orthopaedics journal, 2008•*ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2008 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2687112/>
43. Cerruti HF, Kerkis I, Kerkis A, Tatsui NH, Da Costa Neves A, Bueno DF, et al. Allogeneous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: Clinical case reports. *Artif Organs*. 2007;31(4):268–73.
44. Daltro G, Franco BA, Faleiro TB, Rosário DAV, Daltro PB, Fortuna V. Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *Int Orthop*. 2018 Jul 1;42(7):1527–34.
45. Campos F, Araújo T, ... DVC saude, 2020 undefined. Estresse ocupacional e saúde mental no trabalho em saúde: desigualdades de gênero e raça. *SciELO Brasil* FM Campos, TM Araújo, DN Viola, PCS Oliveira, CC SousaCadernos saude coletiva, 2020•*SciELO Brasil* [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/DWdMHvv3Ty8556HXRmcbTDC/?format=html&lang=>
=
46. Neto JC, Fonseca G, ... IBC& saude, 2015 undefined. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: implementação, conhecimento e aspectos socioeconômicos sob a perspectiva desse segmento. *SciELO Public Health* JA Chehuen Neto, GM Fonseca, IV Brum, JLCT Santos, TCGF Rodrigues, KR PaulinoCiencia & saude coletiva, 2015•*SciELO Public Health* [Internet]. 2015 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://www.scielo.org/article/csc/2015.v20n6/1909-1916/pt/>
47. Testa MA, Simonson DC. Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 1996 Mar 28;334(13):835–40.
48. Cerqueira Daltro G, Fortuna V, Silva de Souza E, Miranda Salles M, Claudia Carreira A, Meyer R, et al. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Springer* GC Daltro, V Fortuna, ES de Souza, MM Salles, AC Carreira, R Meyer, SM FreireStem Cell Research & Therapy, 2015•*Springer* [Internet]. 2012 May 29 [cited 2025 Feb 2];6(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-015-0105-2>
49. Andriolo L, Merli G, Tobar C, Sante &, Altamura A, Kon E, et al. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Springer* L Andriolo, G Merli, C Tobar, SA

- Altamura, E Kon, G Filardo International orthopaedics, 2018•Springer [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Feb 2];42(7):1689–704. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00264-018-3787-0>
50. Flouzat-Lachaniet C, ... XERTO, 2009 undefined. Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease. ncbi.nlm.nih.govCH Flouzat-Lachaniet, X Roussignol, A Poignard, MM Mukasa, O Manicom, P HernigouThe Open Orthopaedics Journal, 2009•ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 2009 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2703996/>
 51. Shariff M, 1 AH, Ghazali S, Id S. Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. journals.plos.orgMS A Hamid, SG SazlinaPLoS One, 2021•journals.plos.org [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Feb 2];16(5 May 2021). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251111>
 52. Kang JR, Sin AT, Cheung E V. Treatment of massive irreparable rotator cuff tears: A cost-effectiveness analysis. Orthopedics. 2017 Jan 1;40(1):e65–76.
 53. Teixeira TRG, Daltro G de C, Sberge FL, Barreto ESR, Silva AF da. Therapy with bone marrow mesenchymal stem cells in bone regeneration in children with osteonecrosis secondary to sickle cell disease. Front Cell Dev Biol. 2024;12.
 54. Guerin G, Habibi A, Hernigou P, Zilber S. Core decompression with autologous bone marrow aspirate injection in humeral head osteonecrosis in adults with sickle cell disease. Int Orthop. 2021 May 1;45(5):1257–61.
 55. Hernigou P, Hernigou J, Scarlat M. Mesenchymal stem cell therapy improved outcome of early post-traumatic shoulder osteonecrosis: a prospective randomized clinical study of fifty patients with over ten year follow-up. Int Orthop. 2021 Oct 1;45(10):2643–52.
 56. Daltro GC, Fortuna V, De Souza ES, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, et al. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: A five-year follow-up study. Stem Cell Res Ther. 2015 May 29;6(1).
 57. Hernigou P, Related FBCO and, 2002 undefined. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. journals.lww.com [Internet]. 2002 [cited 2025 Feb 2]; Available from: https://journals.lww.com/clinorthop/fulltext/2002/12000/Treatment_of_Osteonecrosis_With_Autologous_Bone.3.aspx?casa_token=SIBfQLvSJj0AAAAA:mlyHAhc2fe4wTVZyaQjiUP2_lwELkR43IkXoZY94N6y4kjCD3dETI-vx-H_u8edkDarVvLAZCfAELck5vesqoykG&casa_token=7D5Dc68jFEQAAAAA:7I2UpQTrRueZf6mML1aFghS6GjNFOoTzObUavD7dea5HBI7Jm7trtquExoCXUbOvFBf7C

dlvtpM7gSEg-sHE-grt