

ANTONIO MARCELO GONÇALVES DE SOUZA

**BIOPOLÍMERO DA MAMONA PARA
RECONSTRUÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS
PÓS-RESSECÇÃO TUMORAL: APLICAÇÃO CLÍNICA**

**Recife
2002**

VIRTUS IMPAVIDA

ANTONIO MARCELO GONÇALVES DE SOUZA



**BIOPOLÍMERO DA MAMONA PARA
RECONSTRUÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS
PÓS-RESSECÇÃO TUMORAL: APLICAÇÃO CLÍNICA**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, níveis Mestrado e Doutorado, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt
PROFESSOR TITULAR DE CIRURGIA PEDIÁTRICA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA, CCS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

RECIFE
2002

Souza, Antônio Marcelo Gonçalves de
Biopolímero da mamona para reconstrução de
falhas ósseas pós-resssecção tumoral : aplicação
clínica / Antônio Marcelo Gonçalves de Souza. –
Recife : O Autor, 2002.

xvii, 73 folhas : il., tab., fig., graf., quadros.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Cirurgia, 2002.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Ossos – Tumores. 2. Mamona – Biopolímeros.
3. Cirurgia oncológica – Membros – Preservação. 4.
Oncologia – Cirurgia. I. Título.

617.5-006

CDU (2.ed.)

UFPE

616.992

CDD (21.ed.)

BC2002-394

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Mozart Neves Ramos

VICE-REITOR

Prof. Geraldo José Marques Pereira

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Paulo Roberto Freire Cunha

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. Éfrem de Aguiar Maranhão

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Prof. Sílvio Romero Marques

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Carlos Teixeira Brandt

VICE-COORDENADOR

Prof. Silvio Caldas Neto

CORPO DOCENTE

Prof. Antonio Roberto de Barros Coelho

Prof. Carlos Augusto Mathias

Prof. Carlos Roberto Ribeiro de Moraes

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Frederico Teixeira Brandt

Prof. Jairo de Andrade Lima

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Nelson Costa Rego Caldas

Prof. Ricardo José Caldas Machado

Prof. Saulo Monteiro dos Santos



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL DE MESTRADO E DOUTORADO

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, e a quem interessar possa, que o **SR. ANTÔNIO MARCELO GONÇALVES DE SOUZA**, TURMA 1998 – foi aluno do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia, Nível Doutorado, Área de Concentração: Cirurgia Clínica e Experimental, defendeu tese intitulada: **“BIOPOLÍMERO DA MAMONA PARA RECONSTRUÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS PÓS-RESSECÇÃO TUMORAL: APLICAÇÃO CLÍNICA”** em 19.12.2002, às 8:00 horas, no Auditório Murilo La Greca, no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, com o conceito “Aprovado”, emitido pela Banca Examinadora, composta pelos Professores: Gilberto Orivaldo Chierice (Presidente), Doutor do Departamento de Química e Física Molecular da USP, Jairo de Andrade Lima, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE, José Lamartine de Andrade Aguiar, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE, Saulo Monteiro dos Santos, Doutor do Departamento de Cirurgia da UFPE e Artur Lício Rocha Bezerra, Doutor do Departamento de Oncologia da UPE.

Recife, 29 de abril de 2004.

Niége Maria de Paiva Melo
Niége Maria de Paiva Melo

Secretaria do Programa de Pós-graduação em Cirurgia

Niége M^a. de Paiva Melo
Sec. Executiva do Programa de
Pós-graduação em Cirurgia
CCS/UFPE
Nível Mestrado Doutorado
Cad. 00112566
SIAPE 1134690

DEDICATÓRIA

A meus pais, **Lourival** e **Jandira**, por tudo que representam para a minha vida e muito especialmente pelo sacrifício imensurável que fizeram para me proporcionar a herança maior que alguém pode deixar para outro: educação.

Ao meu querido e saudoso irmão **Maninho**, pelo carinho e amor mais puro que me dedicou ao longo de toda sua brava existência.

A minha linda e adorada mulher, **Ana**, pela certeza do nosso amor e pelo entusiasmo e compreensão nos momentos mais difíceis deste árduo trabalho.

Aos meus queridos filhos, **André**, **Marcella** e especialmente **Mariana** por existirem e tornarem a minha vida cada dia mais entusiasmante.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt**, orientador desta tese, pela sua total dedicação e verdadeira obsessão para com aqueles que ingressam na pós-graduação, fazendo da mesma a razão maior do seu viver.

Ao **Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima**, pela oportunidade que me deu de ingressar, como seu assistente, no Hospital de Câncer de Pernambuco, ensinando-me os fundamentos da Ortopedia Oncológica e finalmente mais tarde, pela confiança em mim depositada ao entregar-me a chefia do Serviço após seu afastamento.

Ao **Prof. Dr. Saulo Monteiro**, pela compreensão para com minhas ausências à disciplina de Traumatologia da UFPE durante algum tempo da realização deste trabalho.

Ao **Prof. Alexandre Machado** e demais colegas da disciplina de Ortopedia da UPE., pela compreensão e colaboração durante minha ausência por um período da realização deste estudo.

Ao **Prof. Marcelo Martins Gomes**, por me substituir, administrando as aulas teóricas da disciplina de Traumatologia da UFPE.

Ao **Prof. Dr. Gilberto Chierice**, pelas informações e fornecimento, através da POLIQUIL, dos blocos pré-moldados do polímero de mamona.

Ao colega **Marco Lima**, R-4 do Grupo de Quadril do Hospital das Clínicas, por assumir minhas atividades de ambulatório nos últimos meses de elaboração desta tese.

Ao **Prof. José Natal**, pela orientação e análise estatística.

Aos meus nobres e queridos colegas de trabalho do Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital de Câncer de PE., **Gustavo Leão** e **Cícero Feitosa**, por terem colaborado e me entusiasmado de forma inestimável com este trabalho.

Ao **Dr. Luis Mario Calheiros**, chefe da Oncologia Pediátrica do Hospital de Câncer de PE. pelo constante apoio dado aos nossos pacientes, e sem o qual não poderíamos vislumbrar a longa sobrevivência daqueles com neoplasias malignas.

A nossa querida e dedicada secretária e instrumentadora, **Vanessa Trajano Campelo de Souza**, pela ajuda valiosa na organização de toda documentação dos pacientes.

Aos meus sogros e cunhados pela carinhosa ajuda cuidando de minha filhinha **Mariana**, durante os momentos de nossa ausência por força de trabalho, bem como à ele, **Prof. José Luís Delgado**, pela revisão e correção da língua portuguesa.

A **Márcia** e **Mércia** pela permanente disponibilidade oferecida no tocante a digitação e diagramação de trabalhos científicos em geral, não apenas para com esse trabalho, mas sempre que solicitadas.

Aos nossos **pacientes**, razão maior de ser desta investigação, que com seu sofrimento tornaram possível este trabalho.

A **todos** que, direta ou indiretamente, através de suas críticas e incentivos, colaboraram com esta pesquisa.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	xii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. LITERATURA.....	6
2.1 Estadiamento.....	7
2.2 Princípios de reconstrução.....	9
2.3 Bases da reparação óssea.....	11
2.4 Enxertos ósseos.....	13
2.4.1 Autólogos.....	13
2.4.2 Homólogo.....	16
2.4.3 Heterólogos.....	19
2.4.4 Descalcificados.....	20
2.5 Biomateriais.....	21
2.5.1	Metais 22
Inertes.....	
2.5.2 Cerâmicas.....	22
2.5.3 Biopolímeros.....	24
3. MÉTODOS.....	30
3.1 Pacientes.....	31
3.2 Procedimentos.....	34
3.2.1 Estadiamento.....	34
3.2.2 Técnica cirúrgica.....	36
3.2.3 Cuidados pós-operatórios.....	39
3.2.4 Critérios de avaliação dos resultados de acordo com Mankin ⁷⁶	40
3.3 Análise estatística.....	41
3.4 Aspectos éticos.....	41
4. RESULTADOS.....	42
5. DISCUSSÃO.....	46
5.1	Considerações 47

Gerais.....	
5.2 Neo-formação óssea.....	50
5.3 Complicações.....	51
5.4 Comparação de resultados.....	53
6. CONCLUSÕES.....	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
8. ANEXOS.....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mamona. Rícinos comunis, classe Didicotiledonia, Ordem Geraneaceae e Família Euforbaceae.....	31
Figura 2	Bloco pré-moldado do polímero da mamona fabricado pela POLIQUIL®.....	31
Figura 3	A) TCG (nº de ordem 4); B) Incisão anômala devido a biópsia prévia inadequada.....	34
Figura 4	A) Peça cirúrgica ressecada com critérios oncológicos; B) Falha óssea remanescente; C) Reconstrução com polímero e fíbula intramedular; D) Estabilização final com placa de reconstrução.....	37
Figura 5	Esquema de reconstrução com polímero pré-moldado.....	37
Figura 6	A) TCG recidivado pós curetagem e metilmetacrilático; B) Polímero pré-moldado e adaptado ao leito receptor com placa condilar.....	38
Figura 7	A) TCG recidivado; B) Polímero pré-moldado e adaptado ao leito receptor com placa de reconstrução.....	38
Figura 8	Aparelho tutor coxo podálico com joelho articulado permitindo carga total e flexo-extensão.....	39
Figura 9	A) TCG estadio 3 com 11cm; B) Reconstrução com polímero e fíbula intramedular; C) Sinais de ossificação em torno de polímero; D) Sinais de integração apesar da infecção; E) Fístulas e drenagem de secção purulenta; F) Retirada do polímero com preservação do membro.....	43
Figura 10	A) TCG maligno estadio IIA; B) Reconstrução com polímero intercalar e fíbula intramedular; C) Recidiva local de partes moles; D) Fratura por fadiga do material de síntese; E) Trans-operatório; F) Peça cirúrgica mostrando invólucro fibroso; G) Vista macroscópica do polímero com fíbula intra-medular e sinais de integração óssea nas interfaces proximal e distal; H) Reconstrução com endoprótese modular; I) Luxação dos componentes; J) Redução dos componentes.....	44
Figura 11	A) TCG estadio 3; B) Reconstrução com polímero, fíbula intramedular e placa de reconstrução; C) Fratura por fadiga do material de síntese; D) Reosteosíntese.....	44
Figura 12	Osteossarcoma IIB; B) Reconstrução com polímero, fíbula e placa de reconstrução; C) Peça cirúrgica; D) Necrose de pele e exposição do polímero e rotação de retalho fascio cutâneo; E) Cicatrização da lesão e granulação da área doadora.....	45
Figura 13	A) Sarcoma anaplásico IIB; B) Reconstrução com endoprótese tipo Fabroni e posterior fratura da haste ao nível do fêmur; C) Retirada da haste com grande lesão do fêmur; D) Reconstrução com polímero, fíbula e placa de reconstrução; E) Incorporação do polímero e absorção gradual com neoformação óssea.....	49
Figura 14	A) Biópsia inadequada feita transversalmente; B) Ressecção obrigatória do trajeto da biópsia; C) Deiscência e infecção.	52

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a evolução e analisar os resultados clínicos a curto e médio prazos, da utilização do polímero da mamona em forma de blocos pré-fabricados, como biomaterial alternativo para utilização nas reconstruções de grandes falhas ósseas decorrentes da ressecção de tumores benignos agressivos e tumores malignos. Foram avaliados prospectivamente 20 pacientes no período de janeiro de 2000 a maio de 2002. Para isso foi utilizado o método de avaliação clínica proposto por Mankin. O polímero da mamona tem como principais vantagens a disponibilidade e baixo custo, sobretudo por ser de origem nacional; ausência de riscos de transmissão de doenças; ser biocompatível e osteointegrável; Comparando os resultados com outros métodos de reconstrução, não se obteve diferença estatisticamente significativa. Face a estes aspectos propõe-se o método, como alternativa aos tradicionais, não apenas para o nordeste do Brasil. Para um julgamento mais adequado da viabilidade de utilização rotineira desse procedimento, sugere-se a continuação do presente estudo no intuito de aumentar a casuística e o tempo de seguimento.

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze the short and median term of the clinical results of the use of the pre molded mamona polymer as an alternative method of bone defect reconstruction after resection of benign aggressive and malignant bone tumors. Twenty patients were prospectively evaluated from January 2000 through May 2002. For this purpose, the clinical evaluation method, proposed by Mankin, was taken into consideration. The mamona polymer has as its main advantages, its availability and low cost, specially for being of national origin, no disease transmission risks, biocompatible and osteointegratable. Comparing the results of its application with other traditional methods of substitution, there were no significant statistical differences. From the results the following suggestion can be drawn: this method is an alternative to the traditional ones, not only for the northeast of Brazil. For a better judgment of its clinical viability, a longer follow up with an increased number of patients is recommended.

INTRODUÇÃO

A reconstrução de falhas ósseas decorrentes de perdas pós-trauma; osteomielite com acometimento diafisário extenso; malformações congênitas e, sobretudo, grandes ressecções tumorais, continua em pauta na prática ortopédica como sendo um dos desafiantes capítulos, despertando o interesse dos cirurgiões que lidam com o assunto, a pesquisarem métodos alternativos para a solução desse problema^{2,50,141}.

Nos Estados Unidos, cirurgiões perfazem mais de 250.000 enxertos ósseos anualmente. A consolidação óssea inadequada tem conseqüências devastadoras que vão desde uma alteração estética importante à perda da função e até a perda do membro^{58,145}.

Nas últimas décadas, pacientes com tumores malignos localizados no aparelho locomotor, foram tratados, quase que exclusivamente, com amputação. Apesar de este procedimento ter erradicado alguns tumores, uma boa parte desses pacientes ficou inválida para o resto de suas vidas²⁹.

A introdução de novos protocolos de poliquimioterapia pré e pós-operatória, bem como avanços técnicos de radioterapia, aliado ao surgimento de novos métodos de diagnóstico bem como a aplicação dos princípios de estadiamento cirúrgico, permitiram aumentar os índices de sobrevida, diminuindo a incidência de recidiva local e equiparando os resultados finais, tanto em pacientes amputados como naqueles que se submeteram a cirurgias de ressecção e preservação do membro^{29,35,38,46,55,78,115,144}.

Uma vez que nem a quimioterapia nem a radioterapia, isoladamente, podem assegurar resultados satisfatórios em longo prazo no controle dos sarcomas músculo-esqueléticos, a intervenção cirúrgica permanece como etapa importante no controle desses tumores^{29,35-37}.

Na fase de elaboração do planejamento cirúrgico, o cirurgião depara-se com dois desafios: um é o controle local da doença e o outro é a preservação da função^{36,42-44}. A decisão final será respaldada em dados pessoais como idade, sexo, *modus vivendi*, profissão, etc., combinado ao propósito do procedimento. O grau de experiência do cirurgião e a resposta ao tratamento adjuvante, definem, por fim, o tipo de intervenção e reconstrução. O sistema de estadiamento cirúrgico de Enneking tem papel preponderante pois permite planejamento onde a relação custo-benefício de um procedimento de

preservação do membro e, por vezes, até da função pode ser racionalmente avaliado^{35,64,65,76,81,90,92,99,115}.

A melhor técnica para preenchimento dessas falhas ósseas seria através de enxertos autólogos devido ao seu poder de regeneração e de integração ao leito receptor, uma vez que tem um enorme potencial osteogênico e osteoindutor^{23,30,31,80,132}. No entanto, face à limitação da quantidade de osso dispensável do próprio paciente para o preenchimento de grandes segmentos, torna-se, na maioria das vezes, inviável esse procedimento^{114,116,141}. Tal fato observa-se em pacientes pediátricos e idosos com grandes falhas a serem preenchidas^{2,36}. Acrescente-se ainda o fato de necessitar de incisões cirúrgicas adicionais com aumento da perda sanguínea e da morbidade pós operatória que se caracteriza basicamente pela dor residual na área doadora e potencial infecção¹⁴⁵.

Os enxertos homólogos surgem como segunda opção de escolha. A antigenicidade, com reação tipo antígeno-anticorpo constitui o grande aspecto desfavorável. Por outro lado, os enxertos homólogos têm a vantagem de estarem prontamente disponíveis nos bancos de ossos e evitam os transtornos causados na área doadora dos enxertos autólogos^{36,38,75-78}.

Atualmente, a transmissão de doenças infecciosas, agravado pela síndrome da imunodeficiência adquirida através do vírus HIV, tem sido um fator preocupante nesse tipo de procedimento^{20,39}.

A ocorrência de infecção, devido ao seu potencial como antígeno, contribui para a falha do enxerto homólogo, uma vez que o mesmo não tem defesa contra os microorganismos carregados através da cirurgia ou contra aqueles que chegam através da corrente sanguínea no pós-operatório. Desta forma, o enxerto funcionaria como um local de resistência diminuída e, portanto, mais susceptível aos processos infecciosos³⁷. O osso homólogo comportar-se-ia como um grande espaço morto ou como um corpo estranho que não é protegido pelo sistema imunitário. O destino ideal, portanto, dos *allografts* seria sua eventual incorporação ao leito receptor através de um processo de ossificação, o qual ocorre principalmente ao nível da junção entre o enxerto e o osso hospedeiro. No entanto, este processo pode levar anos e a total incorporação do enxerto, provavelmente, nunca se fará na sua plenitude durante o tempo de vida do paciente. Sendo assim, a maior parte do enxerto desempenha um papel puramente mecânico de espaçador biológico e suporte estrutural⁸¹.

Os enxertos heterólogos desencadeiam uma resposta imunogênica com formação de anticorpos e rejeição do tecido transplantado, sendo, portanto, um procedimento não usual na prática diária³⁸.

A utilização da matriz óssea descalcificada e/ou liofilizada pode constituir-se numa alternativa para solução desses problemas, uma vez que possui atividade osteoblástica e osteoclástica, facilitando a remodelação e transformação em osso lamelar, simulando assim a seqüência do processo de reparação de fraturas e formação embriogênica do osso original. Trata-se, no entanto, de técnica de alto custo e ainda não disponível para uso diário no Norte-Nordeste do Brasil^{12,17,28,44,64,87,98,111,124,126,139,141,145}.

A pesquisa e o desenvolvimento de biomateriais assumiu posição de destaque nas duas últimas décadas graças ao seu enorme potencial de aplicabilidade, constituindo-se num fator estratégico de desenvolvimento e segurança. Ocorreu, conseqüentemente, uma gigantesca mobilização de entidades, empresas e profissionais rumo a um volumoso processo de competição com resultados importantes numa acirrada corrida contra o tempo em busca da obtenção de produtos com as características e propriedades desejadas. Além disso, nas últimas duas décadas problemas com antigenicidade, suprimento ósseo do implante e métodos de estocagem, tem impulsionado os grandes centros de pesquisa e desenvolvimento de biomateriais a tentarem superar essas dificuldades, desenvolvendo uma variedade enorme de materiais artificiais^{22,25,49,50,51,53,59-61,66,70,72,73,86,88,89,93,100,103,107,108,110-112,118,123-125,130,135,142}.

Na atualidade, é utilizado na cirurgia do aparelho locomotor, polímeros absorvíveis nas osteosínteses metafisárias^{12,34}, cirurgias ligamentares e meniscais do joelho^{66,135}, artrodeses⁹³ e no tratamento das fraturas epifisárias das crianças⁷². O ácido poliglicólico, o ácido polilático, a poliglactina e a poliparadioxanona são os biomateriais mais utilizados na produção de pinos, placas, parafusos, grampos e ancoras absorvíveis⁹.

A tendência mundial à procura de materiais biodegradáveis, não poluentes e derivados da biomassa fez com que as pesquisas com poliuretanos derivados de óleo de mamona se tornassem um tema atual, abrindo assim novas perspectivas para seu desenvolvimento^{22,126}.

Motivados pela indisponibilidade de um banco de ossos na região norte-nordeste do Brasil, assim como pelo alto índice de complicações decorrentes do uso dos *allografts*^{30,39,47,81,90,92}, e baseados na literatura clínica e

experimental^{18,22,25,32,34,48,50,51,59,60,63,70,86,88,100,108,111,118,123,126,130}, a qual fornece substrato científico bem como autorização ministerial para comercialização e utilização clínica do polímero da mamona, foi proposto, no presente estudo, a avaliação do comportamento desse biopolímero. Anexo 1.

O objetivo desse estudo foi avaliar a evolução clínica do polímero da mamona, em forma de blocos pré-fabricados, como biomaterial alternativo para a reconstrução de grandes falhas ósseas decorrentes da ressecção de tumores benignos agressivos e tumores malignos.

LITERATURA

2.1 Estadiamento

Na realidade a essência do estadiamento cirúrgico já foi relatado desde o início do século passado⁹⁵.

O Sistema de Estadiamento Cirúrgico proposto por Enneking³⁵, enfocando o comportamento biológico dos tumores; tamanho e localização das lesões e a presença ou ausência de metástase, trouxe grande avanço para o planejamento cirúrgico dos sarcomas. O Sistema de Estadiamento Cirúrgico esta baseado no grau de agressividade biológica (G), na localização anatômica das lesões (T) e na presença ou ausência de metástases (M)³⁵.

O grau G é obtido mediante a análise do comportamento histológico, radiográfico e clínico, podendo ser subdividido em G₀-benigno, G₁-baixo grau de malignidade e G₂-alto grau de malignidade. As lesões benignas G₀ podem ser subdivididas em latentes, ativas e agressivas, em função basicamente do seu comportamento clínico e radiológico³⁵.

A localização T está diretamente relacionada com o prognóstico e com a escolha do tratamento cirúrgico. Está estratificada em T₀, T₁ e T₂, que, por sua vez, são determinados por parâmetros clínicos e de imagem. As lesões T₀ são intracapsulares, porém ainda confinadas ao interior do compartimento. Já as lesões T₂ se estendem além do compartimento. Sendo assim, para as lesões malignas atribui-se a denominação de A para as lesões intracompartimentais e B para as extracompartimentais³⁵.

Para os sarcomas, o envolvimento metastático de nódulos linfáticos ou de órgãos distantes implica no mesmo prognóstico e é designado de M. Há apenas duas estratificações das metástases, sendo M₀ e M₁, ou seja, ausência ou presença de metástase respectivamente³⁵. O quadro 1 resume todo o estadiamento cirúrgico.

Quadro 1 - Estadiamento cirúrgico de Enneking³⁵ dos tumores músculo-esqueléticos

BENIGNO ESTADIO		
1. Latente	G ₀	T ₀ M ₀
2. Ativo	G ₀	T ₀₋₁ M ₀
3. Agressivo	G ₀	T ₁₋₂ M ₀₋₁
MALIGNO ESTADIO I		
Baixo Grau		
A - Intracompartimental	G ₁	T ₁ M ₀
B - Extracompartimental	G ₁	T ₂ M ₀
MALIGNO ESTADIO II		
Alto Grau		
A - Intracompartimental	G ₂	T ₁ M ₀
B - Extracompartimental	G ₂	T ₂ M ₀
MALIGNO ESTADIO III		
Metastático		
Qualquer grau (metástase a distância)	G ₁₋₂	T ₁ M ₁
A - Intracompartimental		
Qualquer grau	G ₁₋₂	T ₂ M ₁
B - Extracompartimental		

A vinculação do Sistema de Estadiamento de Enneking com o planejamento cirúrgico resulta na definição de 4 tipos de margens anatomicamente bem definidas. São elas:

1. Intralesional: procedimento feito dentro da lesão onde inevitavelmente tecido tumoral, quer seja macroscópica ou microscopicamente, é deixado nos bordos da lesão, havendo, portanto, contaminação de todos os planos expostos. Este tipo de margem é comumente utilizada nas biópsias incisionais, curetagem de lesões benignas, amputações paliativas e inadvertidamente em decorrência de microextensões ocultas.
2. Marginal: intervenção na qual a lesão é retirada em bloco único. O plano de dissecação é através da pseudocápsula ou zona reativa próxima ao tumor. Quando realizada em lesões malignas, deixa, numa grande percentagem dos casos, doença

microscopicamente visível nas margens da lesão. É rotineiramente utilizada para as biópsias excisionais de lesões presumivelmente benignas. Amputações marginais também são realizadas como procedimentos paliativos ou em regiões anatomicamente inacessíveis.

3. Ampla: intervenção na qual a lesão é ressecada em bloco juntamente com sua pseudocápsula e/ou zona reativa e um invólucro de tecido normal. O plano de dissecação, portanto, é feito inteiramente através de tecido normal, porém dentro do mesmo compartimento.
4. Radical: margem obtida na qual a pseudocápsula, zona reativa, músculos ou ossos envolvidos, são inteiramente ressecados em bloco único. Não significa necessariamente uma margem com grande distância da lesão. O aspecto fundamental é a retirada de todo o compartimento.

Do ponto de vista estatístico, pacientes com lesões estadio I tem baixo risco e diferem daqueles com lesões estadio II ($p < .01$) A diferença entre IA e IB não é significativa. Pacientes com lesões estadio II são considerados de alto risco ($p < .01$). A diferença entre estadio IIA e IIB é significativa ($p < .01$) Não há diferença de sobrevida entre lesões ósseas e de partes moles quando comparadas no mesmo estadio³⁵.

2.2 Princípios de reconstrução

No intuito de restabelecer a continuidade entre as extremidades, duas etapas básicas são indispensáveis: 1 - estabilização mecânica, 2 - preenchimento do espaço vazio. Diversos são os métodos já consagrados de estabilização mecânica e que fazem parte do arsenal terapêutico inerente à prática diária da ortopedia. Dentre eles pode-se citar como mais frequentes as placas, hastes intramedulares e endopróteses. Esta última desempenha o papel não apenas de estabilização mas também de preenchimento do espaço ressecado. Em pacientes jovens sobretudo, as endopróteses estão fadadas a soltura e fadiga do material com fratura dos componentes face à grande solicitação biomecânica dos implantes e à não incorporação biológica dos componentes^{15,98}. Mais recentemente, novos modelos de próteses tem sido desenvolvidos inclusive para permitir o acompanhamento do crescimento do membro contralateral. São as chamadas próteses estendíveis ou expansíveis

. Permitem o alongamento manual através de reoperações e reajustes da prótese ou o autoalongamento através de movimentos de hiperflexão da articulação artificial^{30,64,68,99,103} .

Uma outra alternativa para a reconstrução seria o alongamento e/ou transporte ósseo. Já no início do século XX o método foi posto em prática⁴⁵. Este procedimento tornou-se rotineiro após o advento do fixador tridimensional circular de Ilizarov^{4,50,71,94}. Considerando, no entanto, fatores adversos, tais como imunodepressão pós-quimioterapia, esta técnica está recheada de riscos e complicações, como infecção, intolerância ao aparelho, lesões vâsculo-nervosas, fadiga e soltura do material, e até mesmo amputação^{2,24,113}.

Como alternativa restam ainda as artrodeses. São operações indicadas sobretudo em pacientes jovens e com grande expectativa de sobrevida, e que, portanto, necessitam de um procedimento mais duradouro e estável. A artrodese promove um membro estável e elimina os problemas decorrentes da soltura e fadiga do cimento nas próteses cimentadas. A instabilidade observada, por vezes, nos transplantes osteoarticulares também é evitada. Dentre as várias indicações podem-se citar os casos de extensa ressecção muscular obrigatória, ressecção extraarticular e considerações sociais que contra-indicam uma reconstrução articular móvel. A artrodese pode ser feita com enxerto autólogo e homólogo. Os enxertos homólogos de banco (“Allograft”) tem a vantagem de sua abundância em quantidade, tamanho e forma; nenhuma morbidade da área doadora; diminuição do tempo cirúrgico e estabilização mecânica imediata. As desvantagens seriam possível transmissão de doenças, bem como consolidação retardada e alto índice de infecção. Com os enxertos autólogos, elimina-se o risco de rejeição e transmissão de doenças, mas têm-se índices altos de não-consolidação e fratura por fadiga. Além do mais há limites para o tamanho e quantidade, restringindo sua indicação a áreas pequenas e pacientes preferencialmente adultos².

2.3 Bases da reparação óssea

Para se poder entender melhor o processo de cicatrização óssea por ocasião de uma enxertia, tornam-se indispensáveis alguns conhecimentos a respeito do processo de consolidação das fraturas. São cinco as principais etapas do processo de reparação óssea. Estão descritas no quadro 2.

Quadro 2 - Fases da seqüência normal da cicatrização óssea.

Fase	Tempo	Atividades
Indução	0 a 2 dias	Formação de hematoma, liberação de fatores solúveis de indução, crescimento e inflamação.
Inflamação	2 a 14 dias	Polimorfonuclear, neutrófilos e macrófagos.
Calo fibroso	2 a 8 semanas	Material altamente celular e Colagenoso na falha óssea. Condrogênese e angiogênese.
Calo ósseo	2 a 12 meses	Formação de osso trabeculado. Considera-se consolidado.
Remodelação	1 ou mais anos	Formação de osso lamelar.

Na fase inicial forma-se um hematoma e mensageiros moleculares entram no compartimento extracelular. Estes fatores estimulam a migração celular, proliferação e diferenciação e inicialmente controlam o processo de cicatrização óssea. Durante a fase inflamatória, neutrófilos e macrófagos invadem a ferida para limpar o debris, remover os microorganismos, e estimular mediadores bioquímicos que desencadeiam respostas fibroblásticas e angiogênicas. A fase inflamatória é essencial para o processo de cicatrização óssea, estando, portanto, a administração de indometacina e outros agentes antiinflamatórios contra-indicados nas primeiras duas semanas pós trauma. Depois então se forma o chamado calo fibroso. Esse calo é fundamentalmente formado por matriz colagenosa extracelular que tem um potencial altamente ativo e que se expande por toda área onde exista falha óssea. Surgem então os condrócitos e células osteoprogenitoras. A formação cartilaginosa e a revascularização são características essenciais dessa fase. Após cerca de duas semanas esse calo está praticamente formado e dá origem à fundação para o tecido ósseo duro. A fase seguinte é a de formação do calo ósseo propriamente dito e tem início com a calcificação da cartilagem. Nessa terceira fase os osteoblastos se diferenciam

e elaboram os osteóides. Cartilagem calcificada é reabsorvida e forma-se osso novo, seguido de remodelação. Apesar de a formação de osso cortical ser incompleta durante essa fase, a consolidação é suficientemente rígida permitindo a restauração da função. Meses e até mesmo anos após um trauma ortopédico são necessários para que haja uma remodelação do calo em osso estrutural e lamelar completamente⁵⁸.

Ainda no que diz respeito à formação óssea, torna-se necessário entender a distinção entre alguns termos comumente utilizados e, por vezes, de forma inadequada. É importante distinguir os termos osteogênico e osteoindutor. Material osteogênico é aquele que contém células que estão comprometidas com fenótipos osteoblásticos ou material que estimulam células osteoprogenitoras e desencadeiam a maturação dos osteoblastos induzindo a sua proliferação. Medula óssea e enxerto ósseo autógeno contêm células osteoprogenitoras e portanto, são osteogênicos. Medula óssea, enxerto ósseo e matriz óssea desmineralizada (DBM), contêm fatores de crescimento que estimulam células comprometidas. Por comparação, material osteoindutor estimula células descomprometidas (p.ex. células mesenquimais) a converter células fenotipicamente em células condroprogenitoras e osteoprogenitoras. A distinção é que a proliferação celular caracteriza osteogênese, enquanto que diferenciação caracteriza osteoindução. Proteínas ósseas morfogenéticas são osteoindutoras. Medula óssea, enxerto ósseo, e matriz óssea desmineralizada contêm proteínas morfogenéticas e são, portanto, osteoindutoras assim como osteogênicas. Osteocondução é um terceiro conceito importante e que tem dois significados diferentes. Algumas referências usam o termo osteocondução para descrever o processo através do qual o crescimento ósseo progride da fratura em direção ao espaço ósseo existente. Mais comumente, osteocondução refere-se ao substrato que promove um depósito favorável à penetração vascular, infiltração e fixação celular, formação cartilaginosa, e deposição de tecido ósseo calcificado. Acredita-se, portanto, que a regeneração óssea pode ser obtida através da combinação de materiais osteocondutores com osteogênicos e/ou osteoindutores⁵⁸.

2.4 Enxertos ósseos

2.4.1 Autólogos

Na realidade, a melhor técnica para preenchimento dessas grandes falhas ósseas seria através de enxertos autólogos (osso de uma área anatômica para outra do mesmo indivíduo) devido ao seu poder de regeneração e de integração ao leito receptor, uma vez que tem um enorme potencial osteogênico e osteoindutor. No entanto, face à limitação da quantidade de osso dispensável do próprio paciente para o preenchimento de grandes segmentos, torna-se, na maioria das vezes, inviável esse procedimento⁵⁸.

Os enxertos esponjosos são os que tem maior capacidade de revascularização e, portanto, melhor incorporação ao leito hospedeiro. Já os enxertos corticais são mais utilizados como suporte mecânico. O enxerto autólogo não vascularizado é considerado como o meio biológico mais fácil e seguro para enxertia, sendo a crista ilíaca e a fíbula os dois principais sítios doadores^{36,114,141}

Os enxertos autólogos eliminam o risco de rejeição e transmissão de doenças, no entanto apresentam índices altos de não-consolidação e fratura por fadiga. Além do mais há limites para o tamanho e quantidade, restringindo sua indicação a áreas pequenas e a pacientes preferencialmente adultos². Tal fato observa-se frequentemente em pacientes pediátricos e idosos com grandes falhas a serem preenchidas³⁶. Acrescente-se ainda o fato de necessitar de incisões cirúrgicas adicionais com aumento da perda sanguínea e o aumento da morbidade pós operatória que se caracteriza basicamente pela dor residual na área doadora e potencial infecção¹⁴⁵.

No intuito de preencher falhas ósseas após trepanação em humanos, o enxerto autólogo foi utilizado já no século dezoito^{21,116}.

Em seguida a literatura reporta-se a respeito do primeiro transplante autógeno de uma meia articulação realizado com sucesso⁹¹.

Face à semelhança da epífise proximal da fíbula com a epífise distal do rádio, já no início do século dezenove, o terço proximal da fíbula foi utilizado para reconstrução pós ressecção de tumores desta região^{44,129}.

O enxerto autólogo de fíbula proximal para reconstruir o espaço decorrente da ressecção de um sarcoma de células redondas no terço proximal do úmero esta também descrito na literatura²³. O autor enfatiza o fato de haver proporcionado ao paciente, dois meses após, a possibilidade de alimentar-se normalmente bem como realizar movimentos passivos.

Outra possibilidade de utilização da fibula como enxerto autólogo não vascularizado é nos casos de fratura com afundamento do planalto tibial, destacando-se a excelente estabilidade proporcionada pelo enxerto viabilizando a movimentação precoce do joelho⁵².

O emprego da fibula para reconstrução das ressecções tumorais diafisárias dos ossos longos, também tem sido citado relatando evidências de boa integração e remodelação a nível do úmero².

Esta técnica, devido à sua simplicidade, tornou-se cada vez mais empregada na prática da ortopedia oncológica. Uma série de 40 casos de reconstrução tumoral em diversos locais, utilizando em todos enxerto de fibula não vascularizado e obtendo consolidação primária dentro de 12 meses em 25 pacientes foi relatada. Os 15 restantes foram submetidos a uma segunda cirurgia para colocação de enxerto esponjoso devido a pseudoartrose instalada. Também observaram fratura do enxerto após sua consolidação em 18 pacientes. Em um caso teve que ser retirado o enxerto devido a infecção³⁶.

O tumor de células gigantes (TCG) devido ao seu caráter usualmente agressivo, necessita, por vezes, de ressecções em bloco. Relato de cinco pacientes onde a fibula foi utilizada para reconstrução com seguimento entre 7 meses e 18 anos pode ser constatado na literatura nacional⁷⁹. O autor conclui tratar-se de método de baixo custo e altamente recomendado, sobretudo em países como o Brasil.

No terço proximal do fêmur também consta relato de pacientes portadores de tumores benignos que foram submetidos a ressecção e reconstrução com fibula não vascularizada. Observou-se boa integração e ausência de recidiva tumoral após seguimento médio de 15 meses¹³².

Diversos autores relatam a utilização da fibula como enxerto autólogo para reconstrução de falhas ósseas no calcâneo, metatarsianos, metacarpeanos e úmero, com incorporação total e resultado funcional satisfatório^{3,31,80,129}.

Ao nível do calcâneo também existe o relato de que uma lesão lítica foi curetada e preenchida com enxerto autólogo não vascularizado de fibula, observando-se total integração dos enxertos na lesão³¹.

Também no pé existe relato de ressecção de TCG a nível do primeiro metatarsiano e reconstrução com enxerto não vascularizado de fibula, observando-se incorporação total após doze meses de imobilização.

A fíbula também já foi utilizada para reconstrução de tumor de Ewing do terço distal do úmero¹²⁹.

Ao nível da mão dois casos de TCG, englobando a superfície articular de metacarpos, foram reconstruídos com fíbula não vascularizada e prótese de silicone, obtendo-se bom resultado funcional³.

As diversas fases histológicas que determinam a incorporação do enxerto autólogo foram descritas da seguinte forma: 1- formação de hematoma rico em fatores de crescimento e citocinas; 2- resposta inflamatória desencadeada pela implantação e ocupação do enxerto, caracterizando-se pela presença maciça de linfócitos; 3- formação de estroma fibrovascular ao redor dos enxertos os quais contêm precursores osteogênicos; 4- segue-se processo de reabsorção osteoclástica nas superfícies endostal, periostal e na interface com o osso hospedeiro; 5- após a completa revascularização dos enxertos, dá-se início ao processo de remodelação, com reabsorção e neoformação óssea¹⁵.

A técnica de enxerto ósseo autólogo ganhou grande impulso com o desenvolvimento das técnicas de microcirurgia. Desta maneira o pedículo vascular do enxerto é anastomosado aos vasos do leito receptor proporcionando uma imediata restauração do fluxo sanguíneo normal e permitindo um suprimento adequado e conseguinte consolidação e remodelação mais rápida⁵⁴.

Os primeiros enxertos ósseos vascularizados em humanos transferindo a fíbula vascularizada para preencher uma falha na tíbia contralateral de 14 cm. permitiu observar evidentes sinais radiológicos de menor reabsorção do osso cortical, menor índice de fratura por fadiga e consolidação mais acelerada¹¹⁷.

Resistência mecânica superior dos enxertos vascularizados, quando comparados com os não-vascularizados, foi constatada por outros autores^{28,83}.

A utilização de enxerto autólogo convencional, de enxerto autólogo vascularizado e de enxerto autólogo vascularizado com oclusão venosa em rádios de coelhos foi comparada, concluindo-se que a consolidação fora mais rápida nos enxertos vascularizados do que naqueles com oclusão e mais rápida nestes do que nos casos de enxerto convencional⁵⁴.

2.4.2 Homólogo

Trata-se de transplante de osso de um indivíduo para outro da mesma espécie. Uma fina camada de células periféricas, nutridas por líquido tecidual, sobrevive. O enxerto necrosado é rapidamente permeado por fagócitos e células inflamatórias que removem o tecido necrótico remanescente das células medulares. Isto é seguido por um crescimento de um tecido fibrovascular reparativo que revasculariza os espaços medulares necrotizados. Dentro de sete a dez dias, entretanto, o crescimento fibrovascular, repentinamente trombosa, e a revascularização é interrompida. Esta interrupção abrupta da substituição óssea é causada por uma interação imunológica entre antígenos de histocompatibilidade oriundos das células sobreviventes do enxerto e anticorpos celulares formados pelo hospedeiro contra esses antígenos, os quais produzem uma resposta inflamatória, granulomatosa, que destrói as conexões vasculares entre enxerto e hospedeiro. Após a rejeição inicial dos componentes celulares, um dos três fatos abaixo pode ocorrer com a matriz do enxerto homólogo: quando a incompatibilidade imunológica entre o hospedeiro e o enxerto é mínima, o mesmo funciona como um arcabouço para uma eventual substituição óssea (Tipo I); quando a incompatibilidade é moderada, o enxerto permanece inerte com reparação apenas superficial (Tipo II); e, quando a incompatibilidade é severa, o enxerto é reabsorvido sem reparação nenhuma (Tipo III)³⁸.

Nos tipos I e II, enxertos homólogos esponjosos unem-se rapidamente ao hospedeiro através da invasão dos espaços medulares com tecido de reparação fibrovascular e “creeping substitution” das trabéculas superficiais. No tipo I a reparação se estende lentamente através do enxerto, e, gradualmente, o enxerto torna-se completamente incorporado. No tipo III de reparação, os espaços medulares do enxerto homólogo são preenchidos com células inflamatórias crônicas. Os bordos das trabéculas são alinhados com osteoclastos que rapidamente reabsorvem o osso até que não haja nenhum enxerto residual³⁸.

O enxerto homólogo cortical raramente passa pelo processo de reparação tipo I, e infreqüentemente é completamente reabsorvido na reparação tipo III. Geralmente esse tipo de enxerto passa por um processo incompleto de reparação tipo II. A consolidação entre o enxerto e o hospedeiro através da formação de um calo externo que surge do hospedeiro, atravessa a junção e une-se por uma extensão de um a dois centímetros à superfície externa do enxerto. O processo de consolidação cortical-cortical requer uma excelente aposição dos fragmentos e uma imobilização rígida. Espaços com mais de 2mm entre o enxerto e o

leito hospedeiro dificilmente consolidam. O osso que preenche este espaço é totalmente derivado do leito hospedeiro e, usualmente, orientado transversalmente para o eixo longitudinal do osso. Essa orientação parece persistir indefinidamente em vez de se remodelar ao longo das linhas de força³⁸.

A antigenicidade, com reação tipo antígeno-anticorpo constitui o grande aspecto desfavorável. Por outro lado, os enxertos homólogos têm a vantagem de estar prontamente disponíveis nos bancos de ossos²⁹ e evitam todos os transtornos causados na área doadora dos enxertos autólogos¹⁴⁵. As células do transplante são consideradas antigênicas, enquanto que a matriz do transplante, a qual é composta de glicoproteínas, colágeno e mucopolissacarídeos, pode ou não ser antigênica. Atualmente a transmissão de doenças infecciosas, agravada pela síndrome da imunodeficiência adquirida através do vírus HIV, tem sido um fator altamente preocupante nesse tipo de procedimento. A ocorrência de infecção, devido ao seu potencial como antígeno, contribui para a falha do enxerto homólogo, uma vez que não tem defesa contra os microorganismos carregados através da cirurgia ou contra aqueles que chegam através da corrente sanguínea no pós-operatório. Desta forma o enxerto funcionaria como um local de resistência diminuída e portanto mais susceptível aos processos infecciosos³⁹. O osso homólogo comportar-se-ia como um grande espaço morto ou como um corpo estranho que não é protegido pelo sistema imunitário.

A bacteriologia do enxerto homólogo em banco de ossos foi estudada, tendo-se constatado taxa de contaminação de cerca de 20% nos doadores vivos e 30% nos enxertos de cadáveres²⁰.

Observou-se que os enxertos homólogos possuem uma atividade reabsortiva maior, enquanto que a penetração vascular e formação óssea são mais lentas e menos extensas em comparação aos enxertos autólogos¹³⁴.

Essa técnica foi, na realidade, utilizada pela primeira vez ao ser substituído o úmero infectado de uma criança por um segmento de tíbia retirado de outro paciente^{10,69}.

No início do século passado a experiência com transplante homólogo de enxerto osteo-cartilaginoso em humanos foi realizada a partir de quatro casos de transplante parcial de uma articulação e outros casos de enxerto total osteo-cartilaginoso, onde se verificou que a transferência de meia articulação sem a cápsula articular é preferível à substituição articular total⁶⁷.

Relatos distintos foram publicados a respeito da provável redução da imunogenicidade de enxertos congelados em comparação com enxertos frescos^{26,47}.

Mais tarde, nas décadas de 60 e 70, foram publicadas, separadamente, grandes séries de pacientes nos quais enxertos homólogos congelados foram utilizados para reconstrução de defeitos osteoarticulares, com resultados razoáveis^{90,92,131}.

Baseado nos estudos imunológicos existentes sobre enxertos homólogos de cadáver, também conhecidos como “allograft”, sabe-se que, por serem mantidos congelados a -80° , trata-se de estruturas desvitalizadas e que apresentam as seguintes propriedades: 1 - podem ser conservadas por longos períodos de tempo; 2 - permanecem suficientemente fortes *in vivo* para manterem a estabilidade estrutural ao esqueleto; 3 - consolidam com o osso do leito receptor; e 4 - podem ser substituídas, eventualmente, por osso do próprio receptor em um ritmo lento e contínuo. Além do mais, por tratar-se de um tecido previamente congelado, exerce pouca atividade imunogênica. A segunda parte de caráter relevante é o fato de os “allografts” disporem de seus tendões e ligamentos que facilitam a ancoragem das estruturas articulares remanescentes. Esta, por sinal, é uma enorme vantagem frente aos implantes metálicos e até mesmo aos enxertos autólogos. A cartilagem que cobre as epífises dos ossos e tem um papel essencial na função articular, deve ser considerada à parte. Em laboratório demonstrou-se que a conservação de condrócitos em DMSO (dimetilsulfoxido) a 8% ou glicerol a 10% permite uma sobrevivência de grande percentual dessas células^{105,106,119,120}.

Sugere-se que, quanto mais lento for o processo de esfriamento entre 0° e 4° , maior será o número de células viáveis na cartilagem intacta. Também sabe-se que, quanto mais rápido for o resgate para a temperatura ambiente, maior também será a sobrevivência das células cartilaginosas. Costuma-se fazer isso através do uso de uma solução de ringer lactado aquecida a 45° . Sendo assim, atualmente o sistema considerado ideal, é o de resfriamento lento e descongelamento rápido¹²⁰.

Recentemente, foram publicadas grandes séries de pacientes que receberam “allografts” osteoarticulares e cujos resultados resultaram na credibilidade do método pela comunidade ortopédica⁷⁴⁻⁷⁶.

O uso de enxerto livre vascularizado autólogo de fíbula em conjunto com o “allograft” tem sido relatado como de grande valor para o resultado final dessas grandes ressecções^{29,43}.

O destino ideal, portanto, dos “allografts” seria a eventual incorporação ao leito receptor através de um processo de ossificação, o qual ocorre principalmente a nível da junção entre o enxerto e o osso hospedeiro. No entanto, este processo pode levar anos e a total incorporação do enxerto, provavelmente, nunca se fará na sua plenitude durante o tempo de vida do paciente. Sendo assim, a maior parte do enxerto desempenha um papel puramente mecânico de espaçador biológico e suporte estrutural⁸¹.

A infecção pode ser o sinal súbito de rejeição, oscilando na literatura entre 12% e 20% e sendo esta a complicação mais desastrosa neste tipo de reconstrução³⁹.

2.4.3 Heterólogos

Em terceiro lugar viriam os enxertos heterólogos que, por definição, são aqueles transplantados de um indivíduo de uma espécie para outra. Sem exceção todo tecido heterólogo desencadeia uma resposta imunogênica com formação de anticorpos e rejeição do tecido transplantado. Tecido fresco transplantado produz uma rejeição mais rápida e violenta do que aqueles preservados, mas ambos são rejeitados. Diversas tentativas foram feitas no sentido de diminuir ou eliminar essa reação antigênica através de técnicas químicas e enzimáticas, sem, no entanto, até o momento, ter obtido sucesso. A mais recente, nos Estados Unidos da América do Norte, foi a produção de BOPLANT, que consiste de material ósseo extraído de vacas e tratado com detergentes, desengordurado com éter e criopreservado depois de liofilizado. Este material foi retirado de uso pelo FDA (Federal Drug Administration) face aos constantes processos de rejeição. Histologicamente sabe-se que os enxertos heterólogos são rapidamente envolvidos por um tecido antiinflamatório agudo e reabsorvidos no curto espaço de tempo. Ao microscópio este tecido inflamatório é composto por capilares, células mesenquimais primitivas, células inflamatórias agudas e crônicas e osteoclastos. Os osteoclastos aglomeram-se nas terminações do osso enxertado e ativamente o reabsorvem³⁸.

2.4.4 Descalcificados

O uso de enxertos descalcificados como alternativa para o preenchimento de falhas ósseas, foi descrito já no início do século 17, referindo bons resultados^{27,84,109}.

A matriz óssea descalcificada pode constituir-se numa alternativa ao enxerto ósseo autólogo^{16,19,96}.

A implantação de osso em locais extra-ósseos, ora descalcificado e liofilizado, ora apenas descalcificado, levou à observação de que ambos acarretam neoformação óssea após 4 a 6 semanas^{97,127}.

Resultados satisfatórios com a utilização da matriz óssea desmineralizada em pó, foram relatados^{33,62}.

A proteína óssea morfogenética também pode ser identificada na matriz óssea de coelhos, na dentina e em tecido sarcomatoso, sob a forma de proteína de baixo peso molecular e pode ser extraída usando-se hidrócloro guanidina¹²⁸.

A comparação de enxerto ósseo esponjoso com matriz óssea desmineralizada, após o preenchimento de falhas ósseas em ulnas de coelhos, levou à conclusão de que ambas tinham a mesma resistência¹¹.

Comparando-se o potencial osteogênico da matriz óssea desmineralizada com o do enxerto autólogo, constatou-se, após estudos radiológicos, histológicos e com radioisótopos, que a matriz óssea desmineralizada em pó era capaz de induzir a formação de uma base cartilaginosa mesmo antes da osteogênese, e considerou-se esse fato como um processo mais fisiológico que poderia garantir um crescimento ósseo mais rápido⁴².

Importante observação foi feita ao se verificar que a proteína óssea morfogenética bovina utilizada em cães para preenchimento de falhas ósseas, induzia a diferenciação de células teciduais conectivas perivasculares em condroblastos e células osteoprogenitoras, aumentando o processo de regeneração óssea das células no endóstio e perióstio⁸⁵.

A consolidação de defeitos ósseos em fêmures de ratos após utilização de proteína óssea morfogenética para preenchimento de falhas ósseas de 5mm, demonstrou a formação de cartilagem anterior à neoformação óssea propriamente dita¹⁴³.

O uso de hidroxiapatita porosa em conjunto com uma proteína osteoindutora ou pérolas de "LACTOMER" (copolímero de ácido poliláctico e ácido poliglicólico), na reconstrução de falhas ósseas no crânio de ratos constatou um aumento do crescimento ósseo naqueles onde foi adicionada a proteína morfogenética¹²².

Excelentes resultados foram obtidos com o preenchimento de cavidades ósseas na mão de pacientes portadores de lesões ósseas cavitárias benignas, com enxerto ósseo desmineralizado¹³⁷.

Baseado nos dados disponíveis nos dias de hoje, sabe-se que a proteína óssea morfogenética possui atividade osteoblástica e osteoclástica, facilitando a transformação em osso lamelar e parecendo recapitular a seqüência do processo de reparação de fraturas e formação embriogênica do osso original e, portanto, prover, no futuro, subsídios para a terapia revolucionária da prática ortopédica¹³⁹.

2.5 Biomateriais

Como última opção para substituição óssea dispõe-se dos chamados biomateriais. A pesquisa e o desenvolvimento de biomateriais assumiu posição de destaque nas duas últimas décadas graças ao seu enorme potencial de aplicabilidade, fator estratégico de desenvolvimento e segurança. Ocorreu, conseqüentemente, uma gigantesca mobilização de entidades, empresas e profissionais rumo a um volumoso processo de competição com resultados importantes numa acirrada corrida contra o tempo em busca da obtenção de produtos com as características e propriedades desejadas. Nas últimas duas décadas problemas com antigenicidade, suprimento ósseo do implante e métodos de estocagem, tem impulsionado os grandes centros de pesquisa e desenvolvimento de biomateriais a tentarem superar essas dificuldades, desenvolvendo uma variedade enorme de materiais artificiais^{22,50}.

As principais propriedades de um biomaterial são o fato de ser biocompatível; não tóxico ou carcinogênico; possuir estabilidade química ou biológica; apresentar densidade e peso adequados; possuir resistência mecânica e elasticidade adequada e, se possível, baixo custo. Além desses aspectos deve também não criar barreiras orgânicas, ao contrário, facilitar a formação tecidual óssea. Deve também eliminar os riscos de transmissibilidade de doenças; ser de fácil armazenagem e manuseio simples. Dentro desta filosofia o grande desafio é encontrar um material o mais parecido possível com o tecido vivo, que o organismo possa reconhecer como parte de sua estrutura e não como agressor ao seu meio⁵⁰.

Dentre os biomateriais disponíveis no mercado atualmente, pode-se dispor dos metais inertes, as cerâmicas e os biopolímeros, os quais são amplamente usados na área médica.

2.5.1 Metais Inertes

A grande desvantagem da utilização dos metais inertes é o fato de não haver aderência adequada entre estes materiais e o osso, podendo ocorrer fenômenos de oxidação e interferir na durabilidade destes implantes^{50,126}.

A longa permanência dos implantes metálicos no organismo pode acarretar questões como corrosibilidade⁸, imunogenicidade⁴¹, carcinogenicidade¹³³ e alterações biomecânicas da fisiologia óssea, como “stress shielding”¹²¹. Em decorrência desses fatos, alguns Serviços orientam para uma segunda intervenção no sentido de retirar o material⁸², o que, por sua vez, implica em novos custos e riscos para o paciente¹⁰².

2.5.2 Cerâmicas

As cerâmicas (fosfato tricálcio, hidroxiapatita cálcica e aluminato de cálcio) têm se mostrado como alternativas para o preenchimento de falhas ósseas segmentares e/ou cavitárias. A continuidade das pesquisas da inter-relação biomecânica-tecido e o progresso nas avaliações clínicas definem hoje as propriedades e características do que se chamaria “modelo ideal” de uma cerâmica para uso biológico. Sendo assim, devem apresentar resistência a força mecânica, resistência a compressão; apresentar propriedades de osteocondução e osteoindução; serem porosas e biocompatíveis.

A estrutura micromacroporosa, controlada no processo de fabricação, confere também às cerâmicas a capacidade de atuar como veículo de condução e liberação de várias drogas, inclusive quimioterápicos, que passam a atuar no local enxertado por períodos satisfatórios, conforme a necessidade de cada caso¹²⁵.

A associação a antibióticos veiculados e liberados pela biocerâmica durante o período de neovascularização do enxerto, abre espaço para a utilização desses materiais em casos de perdas ósseas por processos infecciosos crônicos, principalmente aqueles de

maior proporção e mais difícil solução através dos procedimentos convencionais até então adotados^{99,110}.

A ausência de toxicidade das biocerâmicas¹¹² bem como a porosidade e densidade controladas e associadas às várias formas de apresentação, como blocos ou grânulos mais densos, indicam esse material de preenchimento no tratamento de cistos ósseos, mesmo para as cavidades de maiores dimensões, onde a regeneração óssea é mais difícil e a possibilidade de recidiva é maior do que quando se utilizam os tratamentos convencionais²⁵.

Alguns trabalhos relatam ainda a associação das biocerâmicas ao osso medular autógeno nos casos de grandes perdas. Essa associação promove um volume significativo de células com capacidade de diferenciação, células estas que, em contato com a biocerâmica, promovem um processo regenerativo mais acelerado junto ao arcabouço biocerâmico, bem como praticamente eliminam os efeitos de reabsorção observados nos enxertos autólogos^{87,107}.

O tamanho e regularidade dos poros constituem um fator crítico nos implantes de cerâmicas, tanto pela resistência física quanto pela permissibilidade da penetração tecidual e formação óssea, devendo haver um balanço, onde os poros devem ser grandes o suficiente para permitir a penetração do tecido neoformado, porém devem ter diâmetros pequenos o bastante para suportar forças de compressão¹²⁴

Verificou-se que os poros de aproximadamente 100 a 400 µm eram suficientes para o crescimento ósseo no interior da cerâmica^{53,61}.

O estudo da neoformação óssea após preenchimento de falhas ósseas de tíbias de cães com hidroxiapatita, concluiu que houve crescimento ósseo satisfatório⁴⁹.

A combinação da proteína óssea morfogenética e hidroxiapatita resultou em capacidade osteogênica superior quando implantada em ossos de coelhos⁵⁷.

A combinação da cerâmica óssea verdadeira com a proteína óssea morfogenética extraída de osso bovino no intuito de produzir um material de estrutura esponjosa, com propriedades de osteocondução e osteoindução, e após implantação em coelhos, levou à conclusão de que se tratava de um meio favorável para a neoformação óssea, por possuírem uma malha estrutural semelhante à do osso esponjoso⁵⁶.

O preenchimento de cavidades de tumores ósseos benignos em 75 pacientes, provou ser a hidroxiapatita um excelente substituto ósseo para enxertia em tumores

benignos, tendo o autor abandonado o uso de enxerto autólogo nesses casos a partir de então¹⁴².

2.5.3 Biopolímeros

No campo dos biopolímeros, dentre eles o polimetilmetacrilato, politetrafluorotileno (teflon), polietileno, poliéster e silicones, a pesquisa tomou enorme impulso, com inúmeras aplicações nas áreas de implantes odontológicos, cardiovasculares, neurocirúrgico, ortopédico e outras. A utilização do polimetilmetacrilato apresenta alguns inconvenientes, como o fato de desprender calor, causando necrose do tecidos vizinhos, emitir gases tóxicos e ainda provocar fenômenos tromboembólicos, quando preparados durante o ato cirúrgico e submetido ao processo de polimerização *in vivo*¹²⁶.

Na atualidade, a cirurgia do aparelho locomotor utiliza polímeros absorvíveis nas osteosínteses metafisárias^{12,34}, cirurgias ligamentares e meniscais do joelho^{66,135}, artrodeses⁹³ e no tratamento das fraturas epifisárias das crianças⁷². O ácido poliglicólico, o ácido polilático, a poliglactina e a poliparadioxanona são os biomateriais mais utilizados na produção de pinos, placas, parafusos, grampos e âncoras absorvíveis⁹.

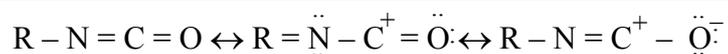
O Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros (GQATP)-USP-São Carlos, desde 1984, desenvolve pesquisas com polímeros poliuretanos derivados de óleo de mamona, tendo adquirido tecnologia para os mais variados ramos com aplicação na indústria, inclusive médica¹²⁶.

A mamona (*Ricinus comunis*, da classe Dicotiledônea, Ordem Geraneales e Família Euforbaceae) constitui um vegetal típico de clima tropical, e o Brasil, devido às suas características climáticas e por sua grande extensão territorial, apresenta-se como uma das grandes reservas mundiais deste produto¹⁰⁰

O óleo de mamona, também conhecido como óleo de rícino, é um produto de origem vegetal contendo, em sua composição, de 81 a 96% de triglicerídeo do ácido ricinoléico, podendo ser considerado um poliol natural por conter 3 radicais hidroxilas passíveis de serem utilizados na síntese de poliuretanas⁵⁰.

Estruturalmente, o óleo de mamona é um poliéster, possuindo 3 moléculas do ácido 12-hidroxi-oléico (ou ricinoléico), sendo que cada uma delas apresenta um grupo hidroxila no carbono 12. Os polióis vegetais à base do ácido ricinoléico são bastante

estáveis em função da maior estabilidade química das ligações uretanas, que apresentam maior resistência à reação hidrolítica. A química envolvida na síntese da poliuretana está baseada nas reações com o grupo isocianato, cuja estrutura é conhecida pela seguinte equação:



A reação de pré-polymerização para a formação da poliuretana é feita entre um diisocianato e um polioliol, de maneira a deixar grupos isocianatos livres no produto final. O pré-polímero é um líquido viscoso com menos reatividade do que o diisocianato de partida. A reação de polimerização final com o pré-polímero para a formação da poliuretana pode ser feita com um dioliol, diamina ou ainda um polioliol. Os polióis utilizados na síntese de poliuretanas são moléculas de alto peso molecular, contendo dois ou mais radicais hidroxilas, apresentando-se geralmente na forma de poliéster e poliéter⁵⁰.

Atualmente um dos temas que mais vem se destacando no GQATP é o estudo com poliuretanos derivados de óleo de mamona para aplicação na área médica, onde se tem demonstrado totalmente compatível com organismos vivos, não apresentando qualquer tipo de rejeição⁸⁶.

A produção dos mais variados materiais para diversos ramos da indústria teve grande impulso já na década de 40, quando os primeiros polímeros utilizando reações com formação de grupos uretanos foram produzidos²².

A facilidade em se obter materiais com propriedades diferentes fez dos poliuretanos um dos principais polímeros do século passado²².

Trabalho encorajando o uso de um polímero poliuretano denominado comercialmente de OSTAMER, como sendo um excelente material alternativo para fixação de fraturas inclusive patológicas, foi amplamente divulgado na década de 50⁷³.

O desenvolvimento dos poliuretanos derivados de óleo de mamona teve origem nos trabalhos propostos na década de 40, onde foram sintetizados polímeros para serem aplicados como tintas e vernizes^{32,103,138}.

Com o aparecimento dos polióis poliéteres, no final da década de 50, tendo como principal característica seu baixo custo, por ser um subproduto derivado do petróleo,

relegou ao segundo plano as pesquisas com os poliuretanos derivados do óleo de mamona, ficando essas restritas ao desenvolvimento de materiais mais nobres²².

A dificuldade em se encontrar um material que apresente propriedades de biocompatibilidade com o organismo humano vem sendo um desafio para os pesquisadores da área de novos materiais. A tendência atual destes estudos está no desenvolvimento de materiais que apresentem propriedades químicas e mecânicas semelhantes às existentes no organismo. Dentro desta linha de pesquisa, os materiais poliméricos se sobressaem sobre os metais e as cerâmicas, devido à sua versatilidade de processamento e moldagem, podendo ser sintetizados com diferentes propriedades mecânicas. A poliuretana derivada do óleo de mamona apresenta uma fórmula molecular que tem mostrado, além de sua compatibilidade com os tecidos vivos, aspectos favoráveis de processabilidade; flexibilidade de formulação; versatilidade de temperatura de cura e controle de pico exotérmico na transição líquido-gel; excelentes propriedades estruturais; ausência de emissão de vapores tóxicos; bom poder de adesão; não liberar radicais tóxicos quando polimerizados e implantados *in vivo* e o baixo custo^{50,22}

O desenvolvimento de polímeros para a área médica (biopolímeros) segue duas tendências: uma que estuda materiais inertes, ou seja, que não provocam interações químicas no organismo, e outra que estuda os polímeros biointegráveis ou absorvíveis. O polímero estudado neste trabalho segue a segunda tendência, sendo um poliuretano desenvolvido a partir de óleo vegetal (óleo de mamona) e difenilmetano di-isocianato (MDI)²². Este polímero, em recentes trabalhos ligados à área de medicina, tem demonstrado total compatibilidade com os organismos vivos⁵¹. Nestes estudos, o que se evidenciou foi sua capacidade de integração com o tecido ósseo, quando implantado em regiões de perda e falha óssea promovendo o crescimento celular e, às vezes até, recompondo o osso original em substituição ao polímero, ou seja este vai sendo metabolizado e em seu lugar ocorre um crescimento ósseo.

Os excelentes resultados com este polímero deixaram também bastante evidente a importância da incorporação do cálcio, na forma de carbonato, na matriz polimérica. As evidências mostraram que o carbonato de cálcio atua como um ativador de superfície na interface osso-polímero⁶⁰.

A presença do carbonato de cálcio aumentou o módulo de elasticidade do poliuretano, diminuindo a sua porcentagem de deformação. Nos ensaios de compressão

realizados nesse trabalho, o poliuretano teve um comportamento semelhante aos ensaios de tração, com a diferença do polímero se mostrar mais resistente às forças de compressão. Também observou-se que a resistência à compressão aumenta, obedecendo a uma curva senoidal atingindo um patamar na faixa de 50% de carbonato de cálcio. Esse aumento na resistência à compressão pode ser explicado devido ao preenchimento dos vazios pelo carbonato de cálcio no polímero, fazendo com que este suporte maiores cargas²².

Verificou-se a biocompatibilidade de polímeros de poliuretanos, analisando porosidade, características superficiais, microestruturas, permeabilidade, e discutiram-se os resultados de implantes arteriais de resina de poliuretano⁸⁹.

A fabricação de biopróteses de resinas poliuretanas, que foram colocadas em meio biológico agressivo, mostraram-se inertes e não acarretaram bioerosão. Estudou-se também a biocalcificação *in vivo* e *in vitro* e as resinas de poliuretanos foram consideradas materiais úteis não só na fabricação de implantes, mas também em acessórios e dispositivos tais como bombas e válvulas de circulação extracorpórea⁴⁸.

A utilização de um polímero biocompatível em casos de próteses de quadris com sinais de soltura, levou à conclusão que estes polímeros oferecem uma interface ativa para estabilização destas próteses¹⁰⁸.

A análise da biocompatibilidade de poliuretanas em ratos, permitiu a observação de que o uso de óxido polipropileno pode liberar substâncias tóxicas, estando portanto, contra-indicado⁵.

A análise da biocompatibilidade do polímero de mamona em coelhos não encontrou crescimento bacteriano nas culturas obtidas ou qualquer alteração patológica nos rins, fígado e baço, ocorrendo ossificação após 40 dias¹⁰⁰.

Resultados satisfatórios foram relatados referindo-se à utilização de copolímeros do ácido poliglicólico e do ácido polilático, como materiais alternativos e com aplicabilidade na fabricação de parafusos absorvíveis¹³.

Um estudo comparativo do osso autógeno com o polímero da mamona, como material de preenchimento na reparação óssea em coelhos, constatou, após 40 dias de implantação nos animais, ausência de reação inflamatória e formação parcial de tecido ósseo no grupo experimental (biomaterial) em contraste com a incorporação do enxerto de osso autógeno já em fase de remodelação no grupo controle⁸⁸.

A observação experimental da biocompatibilidade do polímero de mamona implantada intra-óssea e intra-articular em coelhos permitiu observar não ter havido qualquer agressão do osso à resina de poliuretano de mamona, seja reabsorvendo ou substituindo o material, inferindo-se dessa forma que este material deve ser inerte e, portanto com características de biocompatibilidade⁸⁶.

A adição de carbonato de cálcio ao polímero de mamona com o intuito de induzir o reparo ósseo em mandíbulas de ratos, permitiu observar atividade das células osteogênicas promovendo neoformação óssea e concluiu que o polímero da mamona parece ser biocompatível, sem causar efeitos deletérios ao organismo e sem formar cápsula fibrosa¹¹⁸.

Outra pesquisa avaliando a biocompatibilidade, a possível reação inflamatória e a indução de ossificação pela presença ou não de carbonato de cálcio, do implante de resina de poliuretano vegetal na câmara anterior dos olhos de camundongos, demonstrou, através dos resultados histológicos, que a resina do polímero da mamona é bem tolerada pelos tecidos da câmara anterior do olho, havendo uma reação inflamatória no período inicial que diminuiu nos demais períodos. A reação dos tecidos foi semelhante com ou sem o carbonato de cálcio e a presença de células multinucleadas pode propiciar a reabsorção do material que seria muito lenta¹³⁰.

Outro estudo comparou o osso autógeno e o polímero derivado do óleo da mamona em sítios ósseos ao lado de implantes de titânio em tíbia de coelhos. Após 40 dias quando os animais foram sacrificados, a avaliação histológica mostrou substituição parcial do polímero da mamona por osso autógeno imaturo com ausência de reação inflamatória¹²³.

Outros testes concernentes à biocompatibilidade do polímero natural de poliuretano, foram feitos a partir do óleo da mamona implantado, imediatamente após a extração, através do uso de grânulos do polímero em alvéolos incisivos superiores de ratos. Na avaliação histológica observou-se a presença de grânulos do polímero no 1/3 cervical do alvéolo, sem reação de corpo estranho e sem persistência da reação inflamatória inicial. A histometria permitiu observar osteogênese progressiva com diminuição da cápsula fibrosa ao redor dos implantes e ao final da sexta semana o alvéolo apresentava-se quase totalmente preenchido por tecido ósseo maduro, estabelecendo íntimo contato com os implantes remanescentes¹⁷.

A análise do comportamento tecidual ósseo frente ao implante do polímero de mamona em rádios de coelhos, através de radiografias convencionais padronizadas, permitiu demonstrar que existe evolução do processo de reparo tecidual nos períodos de 15, 30 e 90 dias, e o seu retardo no período de 120 dias¹¹.

A pesquisa da reação tecidual do implante de polímero de mamona, manipulada no momento do ato operatório e previamente preparada e devidamente esterilizada e em seguida implantada em tíbias de ratos, evidenciou, após 5, 15, 21, e 45 dias, crescimento ósseo em íntimo contato com o polímero de mamona. Também constatou-se que o material pré-fabricado e devidamente esterilizado foi mais bem aceito pelo organismo⁷⁰.

O preenchimento dos alvéolos de cães com resina derivada da mamona e após sacrifício dos animais com 90 dias, permitiu observar através de cortes histológicos, uma substituição da poliuretana por tecido ósseo e matriz osteóide levando à conclusão de que estes dados credenciam o polímero da mamona como substituto ósseo⁶³.

Estudo comparativo entre o polímero da mamona, cimento ósseo e resina acrílica implantada em tíbias de coelhos, e após sacrifício dos animais com 30, 60 e 90 dias, permitiu observar reação inflamatória mais intensa no cimento ósseo, seguido pela resina e por último o polímero da mamona. O polímero da mamona permitiu crescimento ósseo de tecido conjuntivo osteogênico no interior dos seus poros e fendas, bem como incorporou-se ao tecido ósseo, provendo a sua boa estabilidade no local de implantação¹⁸.

Estudo do comportamento mecânico e histológico de pinos absorvíveis de poliparadioxanona e de poliuretana da mamona na fixação de segmentos osteocondrais do fêmur distal de coelhos, concluiu que a poliparadioxanona tem comportamento biológico superior ao da poliuretana de mamona no que diz respeito à bioabsorção dos pinos e à osteogênese em seus sítios de implantação⁵⁹.

Uma outra possibilidade de uso desse material é como cimento ósseo para implantes de próteses e na reparação de perdas ósseas²²

MÉTODOS

3.1 Pacientes

No período compreendido entre janeiro de 2000 e maio de 2002, foram operados no Serviço de Ortopedia Oncológica do Departamento de Cirurgia do Hospital de Câncer de Pernambuco, 22 pacientes portadores de lesões ósseas tumorais benignas agressivas e malignas. Todos foram submetidos à ressecção com critérios oncológicos e, no mesmo ato cirúrgico, reconstruído com biomaterial à base do polímero da mamona em forma de blocos pré-fabricados. (Figs. 1 e 2).



Fig. 1 – Mamona. *Ricinus communis*, Classe *Dicotyledonia*, Ordem *Geraneales* e Família *Euphorbiaceae*



Fig. 2 – Bloco pré-moldado do polímero da mamona fabricado pela POLIQUIL®

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião. Foram excluídos desta série 2 pacientes: um por ter apresentado quadro de infecção aguda no pós-operatório imediato acompanhado de extensa necrose tecidual de toda musculatura extensora do pé ao nível da perna, provavelmente em decorrência de lesão vascular por ocasião da ressecção tumoral, não tendo, portanto, sido possível o acompanhamento clínico-radiológico, uma vez que foi amputada de

imediatu; outru, que foi submetido à ressecção e reconstrução com o polímero, baseado no laudo histológico da biópsia, no qual constava o diagnóstico de cisto ósseo aneurismático. Na ocasião da cirurgia percebeu-se tratar-se de lesão de aspecto macroscopicamente maligno, porém como não havia sido aventada a possibilidade de amputação com prévia autorização do paciente, decidiu-se por estabilizar o membro em caráter provisório até que fosse divulgado o resultado final do exame anátomo-patológico. Uma vez constatado tratar-se de sarcoma pleomórfico, foi realizada a amputação de imediato, não sendo possível o acompanhamento clínico-radiológico do paciente.

Na tabela 1, encontram-se relacionados os pacientes de acordo com a ordem cronológica da data da cirurgia, idade, gênero, diagnóstico histológico resultante da ressecção da peça tumoral, estadiamento de acordo com Enneking³⁵, localização e tamanho do tumor, tipo de reconstrução realizada de acordo com as possibilidades cirúrgicas, tempo de seguimento e as complicações.

Tabela 1 – Informações gerais sobre os pacientes

Pacientes	ID	Gênero	Díg	Estad. Ennk.	Local	Data Cirurg	Tam.Tu cm.	Mar g.	Tipo Reconstrução	Seguim. sem.	Complicações
1	22	M	S.Anap.	IIB	1/3 d.F	13-01-00	14	A	Pol+Fib+PR	147	-----
2	15	F	OS	IIB	1/3 p.T	03-08-00	12	M	Pol+Fib+PR	117	-----
3	42	M	TCGm.	IIA	1/3 d.F	21-09-00	13	A	Pol+Fib+PA	116	Met Pulm + R,Loc.+Frt.P+ENC
4	22	M	TCG	3	1/3 p.T	09-11-00	11	M	Pol+Fib+PR	104	Inf.Td.+Ret.Mat.+Iliz.
5	29	M	S.Fusoc.	IIB	1/3 d.F	07-12-00	10	M	Pol+Fib+PR	103	Inf.Td.+Amp.
6	53	F	Hem.Cv.	3	D.Um.	07-12-00	6	A	Pol+PCv	103	-----
7	13	F	OS	IIB	1/3 p.T	12-01-01	13	A	Pol+Fib+PR	102	Inf.Td.+Amp.
8	45	M	TCGr	3	1/3 d.F	19-01-01	12	M	Pol+PR	102	-----
9	35	M	TCG	3	1/3 d.F	29-03-01	15	I	Pol+PCd	86	-----
10	33	M	TCG	3	1/3 d.F	05-04-01	10	M	Pol+Fib+PR	85	Frt.P+Reost.
11	17	M	OS	IIB	1/3 p.T	26-04-01	13	M	Pol+Fib+PR	85	-----
12	17	M	OS	IIB	1/3 d.F	25-05-01	16	M	Pol+Fib+PR	84	-----
13	24	F	TCGr	3	1/3 p.T	02-08-01	21	M	Pol+Fib+PR	65	-----
14	31	F	TCGr	3	1/3 d.F	18-10-01	14	M	Pol+Fib+PR	56	-----
15	26	M	TCG	3	1/3 d.F	09-11-01	12	A	Pol+Fib+PR	52	-----
16	20	F	OS	IIB	1/3 p.T	22-11-01	10	M	Pol+Fib+PR	52	-----
17	16	F	OS	IIB	1/3 d.F	04-04-02	13	M	Pol+Fib+PR	30	Inf.Td+Amp.
18	26	F	OS	IIB	1/3 d.F	16-05-02	14	A	Pol+Fib+PR	26	-----
19	14	F	OS	IIB	1/3 p.T	25-05-02	11	A	Pol+Fib+PR	26	Inf.Sp Ag+Ret.
20	8	M	OS	IIB	1/3 d.F	30-05-02	15	M	Pol+Fib+PR	26	-----

Legenda:

Pol=Polímero; Fib=Fíbula; PR=Placa de reconstrução; PA=Placa angulada; PCv=Placa convencional; PCd=Placa condilar

OS=Osteossarcoma; TCG=Tumor de células gigantes; TCGm=Tumor de células gigantes metastático;

TCGr=Tumor de células gigantes recidivado; S.Anap =Sarcoma anaplásico;

S.Fusoc.=Sarcoma fusocelular; Hem.Cv=Hemangioma cavernoso

Met.Pul=Metástase pulmonar; R.Loc=Recidiva local; Frt.P=Fratura de placa; ENC=Endoprotese não convencional; Inf.Td=Infecção tardia; Inf.Ag=Infecção aguda; Inf.Sp=Infecção superficial;

Amp=Amputação; Reost=Reosteosintese; R.Loc=Recidiva local; Ret.=Retalho

I- Intralesional; M- Marginal; A- Ampla

A idade dos pacientes variou entre 8 e 53 anos, com uma média de 25,4 anos \pm 11,7 anos.

Quanto ao gênero, 11 (55%) pacientes eram masculinos e 9 (45%) femininos.

Quanto ao diagnóstico etiológico, o osteossarcoma foi o tumor mais freqüente, tendo sido detectado em 9 (45%) pacientes. Em seguida posiciona-se o tumor de células gigantes com 8 (40%) pacientes, sendo 4 (20%) deles primários benignos agressivos; 3 (15%) recidivados e 1 (5%) caso de TCG maligno; 1 sarcoma fusocelular; 1 sarcoma anaplásico e 1 hemangioma ósseo cavernoso. Gráfico1.

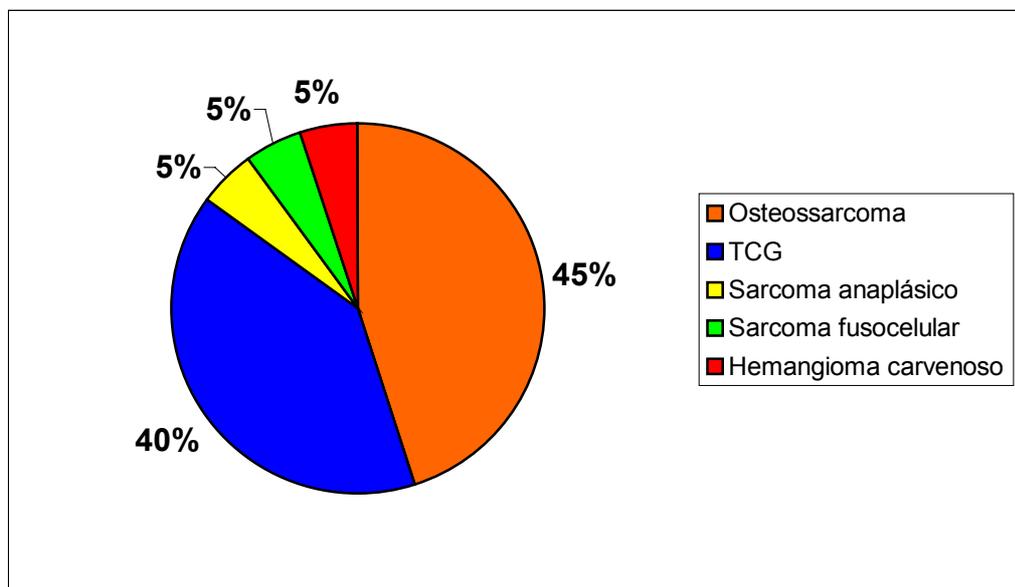


Gráfico 1 – Distribuição etiológica

No tocante à localização, com exceção de 1 caso (5%), todos os demais se situaram ao nível do joelho (95%), sendo 12 (60%) no terço distal do fêmur e 7 (35%) no terço proximal da tíbia.

Com referência ao estadiamento, 12 (60%) foram malignos e encontravam-se no estágio II de Enneking³⁵ sendo 1 (5%) considerado intracompartimental (A) e 11 (55%) extracompartimental (B). Os 8 (40%) casos restantes foram diagnosticados benignos agressivos.

O tamanho das lesões variou entre 6 e 21cm, no seu maior diâmetro com uma média de 12,7 \pm 3,0cm.

Quanto à margem cirúrgica utilizada, em 12 (60%) pacientes foi utilizada uma margem marginal; 7 (35%) margem ampla e 1 (5%) foi operado com margem intralesional.

O tempo de seguimento pós-operatório variou entre 26 e 147 semanas com uma média de $78,3 \pm 35,1$ semanas.

3.2 Procedimentos

3.2.1 Estadiamento

Após anamnese e exame físico, foram encaminhados para avaliação radiológica em pelo menos duas incidências básicas (AP e perfil) da região afetada e do tórax. Uma vez confirmada a suspeita clínica, foram encaminhados para realização dos exames laboratoriais de rotina (hemograma, coagulograma, dosagem de glicose, uréia e creatinina), bem como avaliação cardiológica pré-operatória. Sempre que possível, em função da disponibilidade e agilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Pernambuco, foi realizado exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM), antes mesmo da realização da biópsia, no intuito de determinar a real extensão da lesão tanto no compartimento ósseo como nas partes moles, quando já invadidas.

Todos foram submetidos a biópsia incisional sob anestesia geral ou bloqueio. O planejamento da localização da incisão da biópsia foi uma etapa decisiva, levando em consideração a possibilidade futura de uma ressecção e preservação do membro.

Apenas nos casos (número de ordem 8, 13 e 14) de tumor recidivado ou naqueles (número de ordem 4, 13 e 17) em que a biópsia já havia sido realizada no Serviço de origem, não foi possível planejar conforme os preceitos acima. Fig. 3.

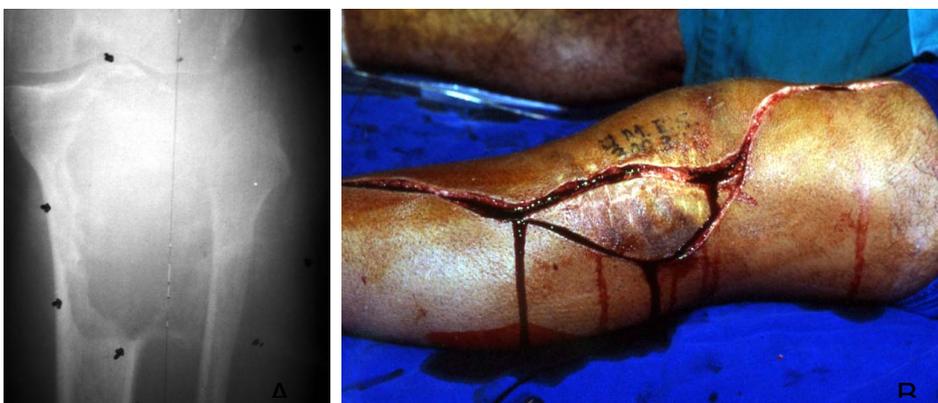


Fig. 3 -
A) TCG (nº de ordem 4); B) Incisão anômala devido a biópsia prévia inadequada.

O material colhido para exame histopatológico foi acomodado em um recipiente com formol a 10% e encaminhado ao Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Em se tratando de confirmação de malignidade, os pacientes foram devidamente esclarecidos da necessidade de tratamento complementar através de quimioterapia, bem como das possibilidades cirúrgicas futuras, levando em consideração, sempre, todas as variáveis pertinentes ao caso.

Nos casos de osteossarcoma, todos se submeteram ao protocolo brasileiro para tratamento do osteossarcoma, tendo sido realizada quimioterapia pré e pós-operatória. Anexo 2.

Nos casos de lesão benigna agressiva, após a confirmação histológica através da biópsia, foram imediatamente submetidos ao tratamento cirúrgico definitivo.

Por ocasião do agendamento cirúrgico, discutiu-se com os pacientes, familiares e/ou responsáveis, sobre todas as possibilidades de reconstrução cirúrgica tradicional existente e, em especial a do preenchimento da falha óssea com polímero da mamona, como sendo um biomaterial opcional para reconstrução biológica. Os pacientes de modo geral, com ênfase especial aos pediátricos, tiveram apoio psicológico durante todo o processo decisório, quando foram esclarecidas todas as vantagens e desvantagens das diversas modalidades de reconstrução cirúrgica. Em conclusão foi assinado, seja pelo próprio paciente no caso dos adultos, seja pelo responsável no caso de menores, o documento padrão com autorização para o tratamento cirúrgico.

Os critérios de inclusão para escolha da reconstrução com o polímero de mamona foram:

1. Lesões benignas agressivas inviáveis para curetagem e preenchimento com cimento ou outro substituto ósseo qualquer, face ao risco de recidiva local e com expectativa de cura definitiva e sobrevida independente da lesão.
2. Lesões malignas ressecáveis com margem marginal ou ampla de preferência, em pacientes na grande maioria jovens, com expectativa de sobrevida prolongada por terem apresentado boa resposta a terapia adjuvante.

Os critérios de exclusão foram:

1. Lesões benignas agressivas recidivadas em pacientes idosos.
2. Lesões malignas com metástase, sem expectativa de sobrevida prolongada.

3.2.2 Técnica cirúrgica

A tricotomia do membro, quando necessária, era realizada na enfermaria, cerca de duas horas antes da intervenção cirúrgica.

A assepsia da pele era feita com álcool iodado a 1% ou PVP-I. Nos casos de tumores ao nível da tíbia era utilizado torniquete sistematicamente. Nos casos de tumores ao nível do fêmur, na maioria das vezes, não era utilizado o garroteamento do membro face ao tamanho médio ($\pm 12,7\text{cm.}$) das lesões e conseqüente dificuldade técnica para osteosíntese proximal.

Nos 17 casos em que a fíbula foi utilizada em conjunto com o polímero com a finalidade exclusiva de orientação intramedular e estabilização mecânica mais adequada, o enxerto de fíbula foi sempre retirado inicialmente, no intuito de evitar contaminação do leito com células tumorais. Através de incisão longitudinal lateral e após abertura da aponeurose, procedeu-se dissecção cuidadosa entre os fibulares e seguindo o trajeto do nervo fibular comum. Ao abordar a fíbula, a mesma foi dissecada subperiostealmente de forma a evitar lesão vascular importante da musculatura lateral da perna. A epífise distal era sempre preservada no intuito de evitar instabilidade do tornozelo. A osteotomia proximal e distal era feita com um costótomo ou cisalha. A fíbula utilizada foi preferencialmente retirada do mesmo lado da lesão e correspondeu a 2/3 da diáfise. Uma vez retirada a fíbula, a ferida era rigorosamente fechada por planos anatômicos, após a colocação de dreno de sucção.

A ressecção do tumor foi realizada dentro dos padrões de cirurgia oncológica, preconizados por Enneking³⁵. Fig. 4.

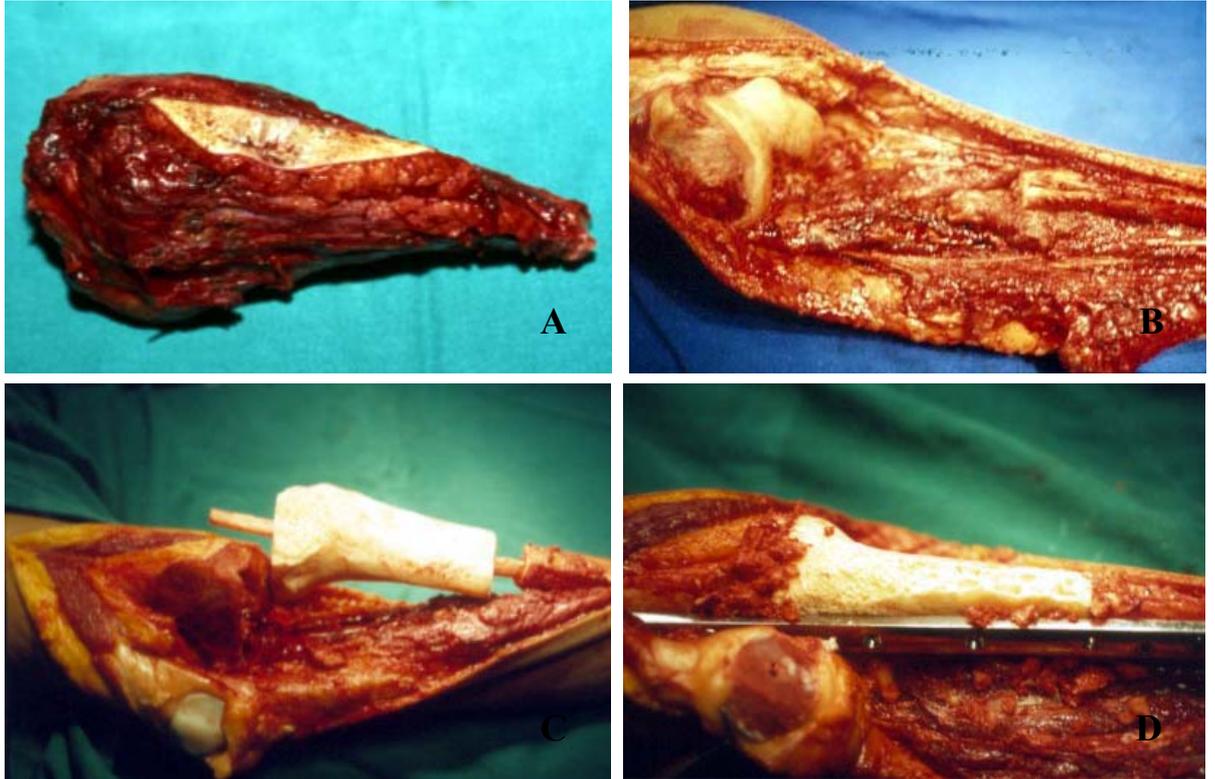


Fig. 4 - A) Peça cirúrgica ressecada com critérios oncológicos; B) Falha óssea remanescente; C) Reconstrução com polímero e fibula intra-medular; D) Estabilização final com placa de reconstrução.

Após a ressecção tumoral, a falha óssea era preenchida pelo enxerto de polímero de mamona pré-fabricado no formato do 1/3 proximal da tíbia, de forma a servir para os tumores distal do fêmur e proximal da tíbia, bastando para isso que se invertesse a posição do polímero. O mesmo já vinha canulado e devidamente esterilizado em raio gama, no intuito de poder receber o enxerto de fibula no seu interior. Fig. 5.

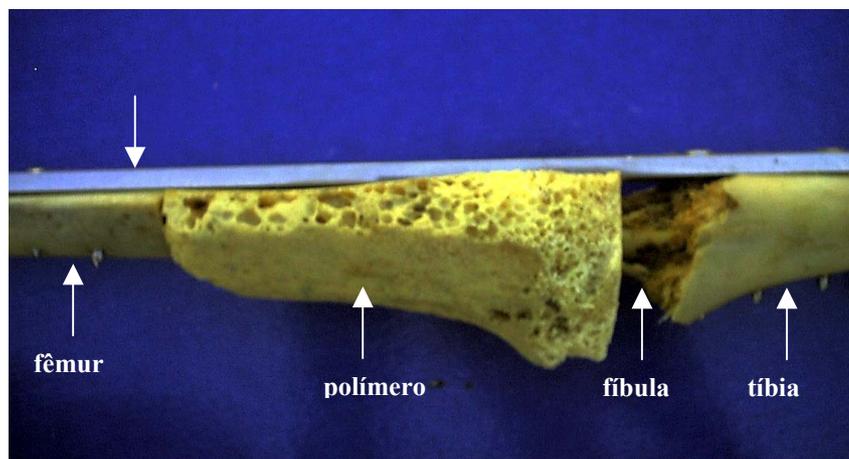


Fig. 5 - Esquema de reconstrução com polímero pré-moldado

Com uma serra elétrica o polímero era moldado e adaptado à anatomia local do paciente de forma a estabelecer um íntimo contato do polímero com o osso subcondral da superfície articular remanescente e com o coto diafisário ao nível da ressecção tumoral.

Nos casos em que não foi utilizada a fíbula como adjuvante, o polímero era moldado com a serra elétrica à falha óssea remanescente, adaptado ao leito ósseo e devidamente estabilizado com o material de osteosíntese escolhido. Figs. 6 e 7.

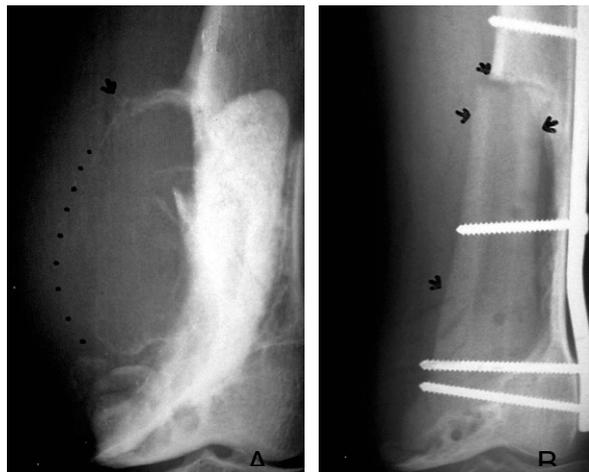


Fig. 6 – A) TCG recidivado pós curetagem e metilmetacrilato; **B)** Polímero pré-moldado e adaptado ao leito receptor e fixado com placa condilar.



Fig. 7 – A) TCG recidivado; **B)** Polímero pré-moldado e adaptado ao leito receptor e fixado com placa de reconstrução.

A cobertura adequada do polímero era feita de acordo com a disponibilidade tecidual remanescente em decorrência da ressecção tumoral realizada e do grau de sacrifício das partes moles. Quando necessário, fazia-se a rotação de algum tipo de retalho muscular ou fascio-cutâneo, quando possível.

Por fim era realizada uma osteosíntese com placa de reconstrução feita sob medida ou qualquer outra placa que se adaptasse ao caso, de acordo com o tamanho e localização da área ressecada.

Nos pacientes em que se utilizava o torniquete, o mesmo era liberado rotineiramente, no intuito de se fazer revisão da hemóstase evitando sangramento pós-operatório.

Em todos os casos, o aspecto mais importante a ser obedecido era a perfeita adequação da superfície cruenta óssea com a superfície do polímero, seguida de uma rígida estabilização, de modo a permitir a osteointegração osso-polímero.

Em todos os pacientes foi utilizada drenagem aspirativa da ferida cirúrgica, curativo compressivo e imobilização provisória com tala gessada nas duas primeiras semanas.

Antibioticoterapia profilática foi feito em todos os casos usando-se cefalosporina por um período mínimo de 15 dias.

3.2.3 Cuidados pós-operatórios

Após a retirada dos pontos da ferida operatória foi prescrito um aparelho tutor, para todos os pacientes, de acordo com a região operada de modo a proporcionar mais um fator estabilizador da lesão, e orientado a usar diariamente e rotineiramente, com exceção para dormir e tomar banho por período inicial mínimo de um ano. Fig. 8.



Fig. 8 – Aparelho tutor coxo podálico com joelho articulado permitindo carga total e flexo-extensão

Nos casos de lesão no membro inferior, foi permitida a marcha, sem carga, de imediato logo após a retirada dos pontos, que se dava em torno dos 15 dias de pós-operatório. Após cinco meses de operado e com controle radiológico evidenciando sinais de início de integração óssea era liberada a marcha com carga parcial progressiva no intuito de estimular a formação óssea.

3.2.4 Critérios de avaliação dos resultados de acordo com Mankin⁷⁶

Excelente:

- Nenhuma evidência de recidiva local ou metástase;
- Função normal da região operada e apta para retornar as atividades cotidianas considerando as restrições inerentes ao procedimento cirúrgico;
- Ausência de dor;
- Uma única intervenção cirúrgica.

Bom:

- Nenhuma evidencia de recidiva local ou metástase;
- Restrição moderada das atividades cotidianas com uso esporádico de tutor externo;
- Ausência de dor;
- Uma única intervenção cirúrgica.

Regular:

- Nenhuma evidencia de recidiva local ou metástase;
- Restrição acentuada para as atividades cotidianas com uso de tutor externo obrigatório;
- Dor moderada;
- Mais de uma intervenção cirúrgica por qualquer complicação.

Falha total:

- Recidiva local ou metástase;
- Retirada do biopolímero e/ou material de síntese;

- Amputação do membro.

3.3 Análise estatística

As freqüência dos dados categóricos foram apresentados através de percentagens. Os dados contínuos através de média e desvio padrão. Na comparação dos resultados desse estudo com os resultados de estudos mencionados na literatura, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, tendo em vista que a avaliação de Mankin^{76,77} constitui uma escala categórica ordinal. O nível de significância adotado na realização dos testes foi para $p < 0,05$.

3.4 Aspectos éticos

Os pacientes foram informados das diferentes opções de reconstrução. Após os esclarecimentos foram solicitados a assinarem o termo geral de consentimento para realização do tratamento cirúrgico. O protocolo de investigação usado no presente estudo foi previamente aprovado no Comitê de Ética do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Anexo 3.

RESULTADOS

Dos quatro pacientes que apresentaram infecção tardia com comprometimento do biopolímero de mamona, números de ordem 4,5,7 e 17, três foram amputados e um (paciente 4) foi submetido à retirada de todo material de reconstrução e encontra-se aguardando cicatrização das partes moles para instalação de um fixador de Ilizarov para posterior duplo transporte ósseo. Fig. 9.

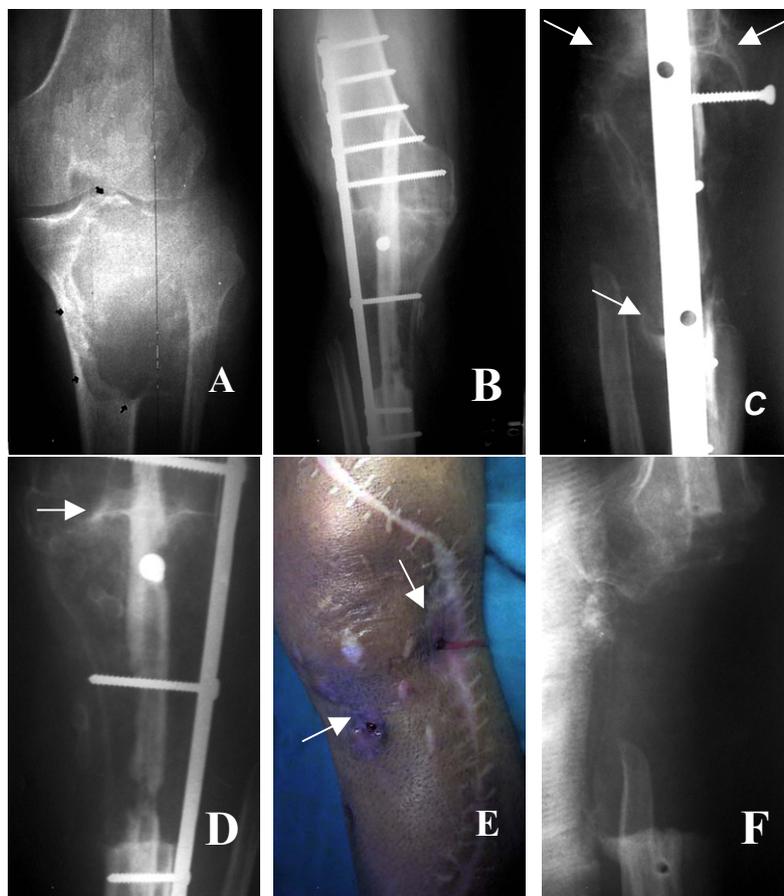


Fig. 9 – **A)** TCG estadio 3 com 11cm; **B)** Reconstrução com polímero e fíbula intramedular; **C)** Sinais de ossificação em torno do polímero; **D)** Sinais de integração apesar da infecção; **E)** Fístulas com drenagem de secção purulenta; **F)** Retirada do polímero com preservação do membro.

O paciente número de ordem 3, apresentou recidiva local de partes moles e metástase pulmonar associada a fratura por fadiga do material de síntese. Assim como do polímero. Esse paciente foi submetido a ressecção da recidiva de partes moles, retirada do material de reconstrução e submetido a endoprótese, não convencional modular articulada, do terço distal do fêmur, tendo evoluído com três episódios subsequentes de desmontagem

dos componentes da prótese e, por fim, encontra-se com seu membro mantido e deambulando com apoio. Fig. 10.

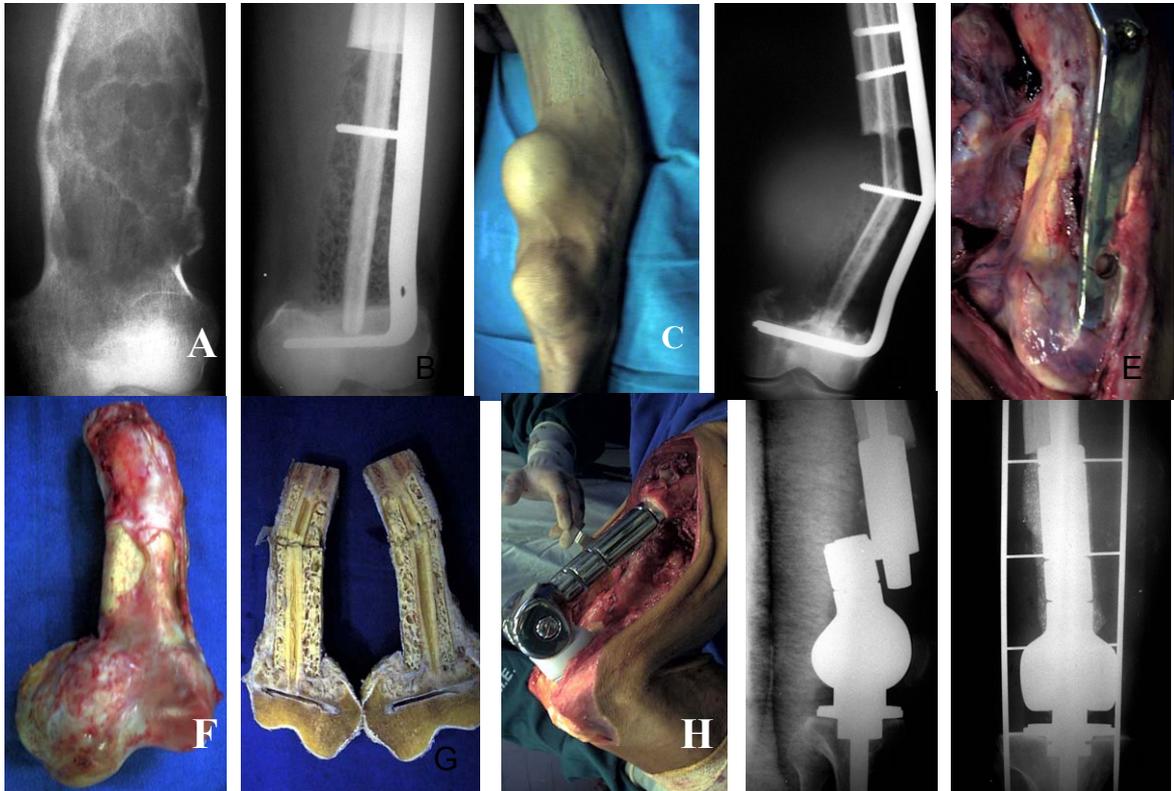
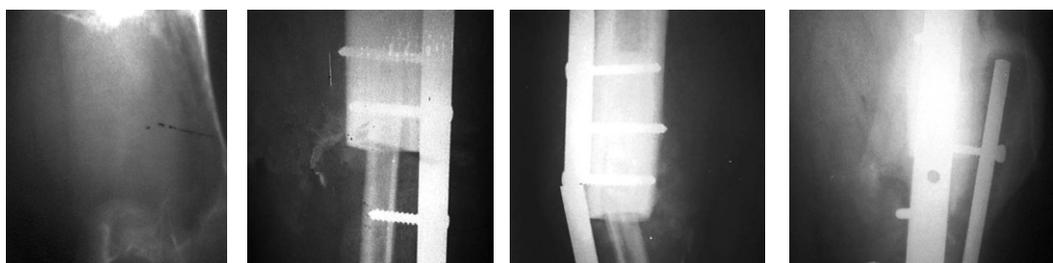
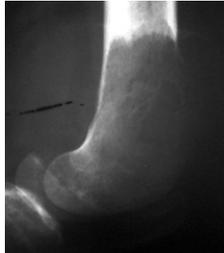


Fig. 10 – A) TCG maligno estadio IIA; B) Reconstrução com polímero intercalar e fibula intramedular; C) Recidiva local de partes moles; D) Fratura por fadiga do material de síntese; E) Trans-operatório; F) Peça cirúrgica mostrando invólucro fibroso; G) Vista macroscópica do polímero com fibula intra-medular e sinais de integração óssea nas interfaces proximal e distal; H) Reconstrução com endoprótese modular; I) Luxação dos componentes; J) Redução dos componentes.

O paciente número de ordem 10, que apresentou fratura por fadiga do material de síntese, foi submetido a reosteosíntese com placa convencional para fêmur e encontra-se deambulando com tutor externo. Fig. 11.





A paciente número de ordem 19, que apresentou uma infecção superficial com necrose tecidual e exposição parcial do biopolímero, foi submetida a debridamento cirúrgico e rotação de retalho fascio cutâneo, encontrando-se com cicatrização total da lesão e em fase de granulação secundária e epitelização da área doadora do retalho. Fig. 12.

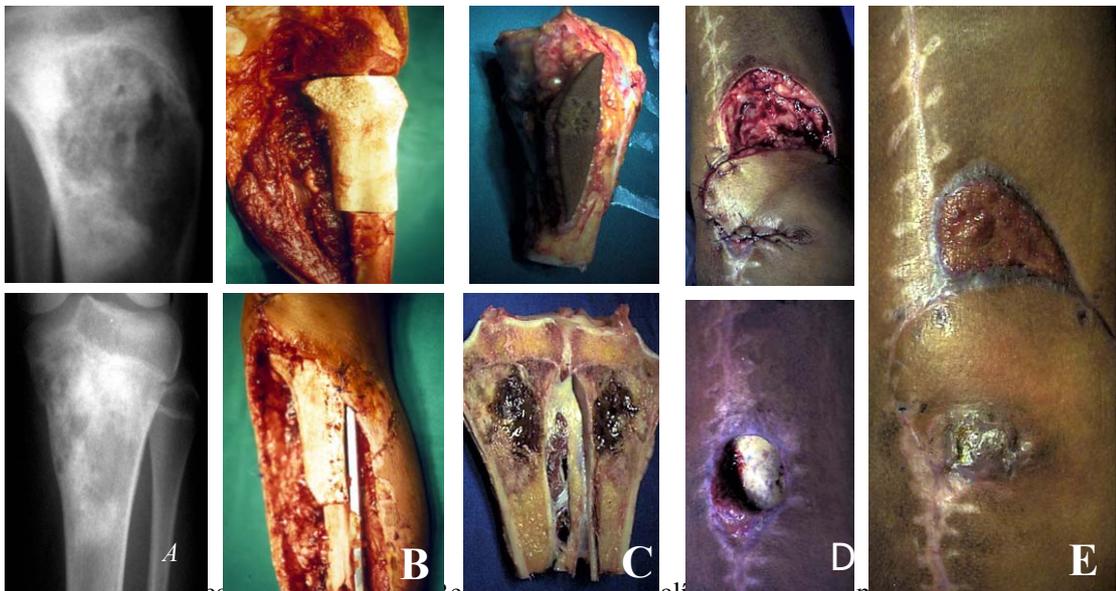


Fig. 12 – A) Osteossarcoma HD, B) Reconstrução com polímero, tábua e placa de reconstrução, C) Peça cirúrgica, D) Necrose de pele e exposição do polímero e rotação de retalho fascio cutâneo; E) Cicatrização da lesão e granulação da área doadora.

De acordo com a avaliação funcional^{76,77} e considerando os pacientes na sua totalidade, após seguimento mínimo de 26 e máximo de 147 semanas, obteve-se 7 (35%) resultados excelente, 4 (20%) bons, 4 (20%) regulares e 5 (25%) falhas. Se, no entanto, considerar-se apenas os casos de tumores ao nível do joelho, que correspondem a 19 (95%), constata-se 6 (31,6%) resultados excelentes, 4 (21%) bons, 4 (21%) regulares e 5 (26,3%) falhas.

Considerando-se apenas os oitos casos benignos agressivos, obteve-se três (37,5%) avaliados como excelentes e três (37,5%) bons. Um paciente foi avaliado regular (12,5%) e um como falha total (12,5%).

DISCUSSÃO

5.1 Considerações Gerais

Os tumores ósseos malignos e benignos agressivos, apesar de sua raridade, representam um percentual expressivo dos pacientes tratados no Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital de Câncer de Pernambuco. Isto se deve ao fato de ser um dos poucos Serviços especializados na abordagem das neoplasias do sistema músculo-esquelético em toda região norte-nordeste do Brasil². Acrescente-se a isso o fato da tendência mundial para as cirurgias preservativas em virtude dos grandes avanços da poliquimioterapia, dos métodos de diagnóstico e estadiamento e da própria exigência da sociedade por uma sobrevida, não apenas maior em número de anos, mas, sobretudo com qualidade^{30,35,37,38,40,43,55,65,68,74-78,91,92,99,104}.

Lamentavelmente, a despeito de todo esse progresso no campo do diagnóstico e tratamento, hábitos culturais retrógrados e as enormes dificuldades socioeconômicas vividas pela esmagadora maioria da população brasileira, fazem com que esses pacientes levem cerca de três meses para procurar um médico⁵⁵. Vale salientar outro aspecto mais alarmante que é a falta de suspeição diagnóstica de lesão tumoral pela comunidade médica acarretando diagnóstico extremamente tardio, com crescimento exagerado dos tumores, retardando o início do tratamento e conseqüente prognóstico reservado^{2,55}.

As grandes ressecções tumorais obedecendo a princípios oncológicos e posterior reconstrução dessas falhas ósseas, constituem um desafio para o cirurgião ortopedista oncológico^{2,50,141}, sobretudo em regiões como o norte e nordeste do Brasil, onde não se dispõe de todas as facilidades terapêuticas disponibilizadas nos centros mais avançados, como p.ex. banco de ossos.

Os implantes ortopédicos apresentam como característica comum o fato de serem necessários enquanto ocorre a consolidação óssea¹³. O implante ideal deveria ter como propriedades essenciais a biocompatibilidade, resistência necessária às solicitações biomecânicas e a bioabsorvibilidade⁷. Contudo, material com todas estas qualidades ainda

não existe e os biomateriais mais utilizados nas cirurgias ortopédicas são as ligas metálicas¹⁴, fadadas a processo de fadiga a longo prazo.

A permanência prolongada dos implantes metálicos no organismo está relacionada a questões como corrosibilidade⁸, imunogenicidade⁴¹, carcinogenicidade¹³³, e alteração da fisiologia óssea ou *stress shielding*¹²¹. Em virtude desses aspectos, sua remoção⁸⁰ do material acarreta custos e aumento da morbidade^{80,102}.

As técnicas de reconstrução biológica da atualidade continuam fortemente baseadas no uso do enxerto autógeno, no entanto este método é tecnicamente limitado, tem uma morbidade significativa e nem sempre é bem sucedido².

A integração e consolidação de enxerto autógeno não vascularizado de fíbula, ocorrem em média após 12 meses e a pseudoartrose e fratura por fadiga estão entre as principais complicações^{2,36,79,114,132,141}.

Por ser de insumo da biomassa, o óleo de mamona e seus derivados apresentam grande potencial como biomaterial ou biointermediário de síntese de uretanas biocompatíveis^{22,50,58,63,70,86,88}.

Pesquisas envolvendo o óleo da mamona culminaram com o desenvolvimento de uma poliuretana vegetal biocompatível e possivelmente absorvível²². Este polímero teria como vantagem o fato de ser produzido a partir de matéria prima nacional e, portanto, a baixo custo.

Nas últimas duas décadas vários biomateriais osteoindutores, tais como hidroxiapatita, polimetilmetacrilato, dentre outros, foram industrializados e disponibilizados para experimentação e aplicação clínica. As vantagens destes materiais são a sua quantidade e produção ilimitada a um custo relativamente baixo e a sua biocompatibilidade^{5,16,19,53,61,89,103,108,110,122,124,142}.

A bioabsorção de poliuretana de mamona durante os diferentes períodos de implantação, que variaram de 3 a 12 semanas, não foi observada sugerindo-se períodos mais prolongados para que tal fato ocorra, como demonstra o caso do paciente número de ordem 1 do presente estudo, com seguimento de 34 meses, onde se observa claramente a incorporação do polímero e gradual absorção do mesmo. Fig. 13.

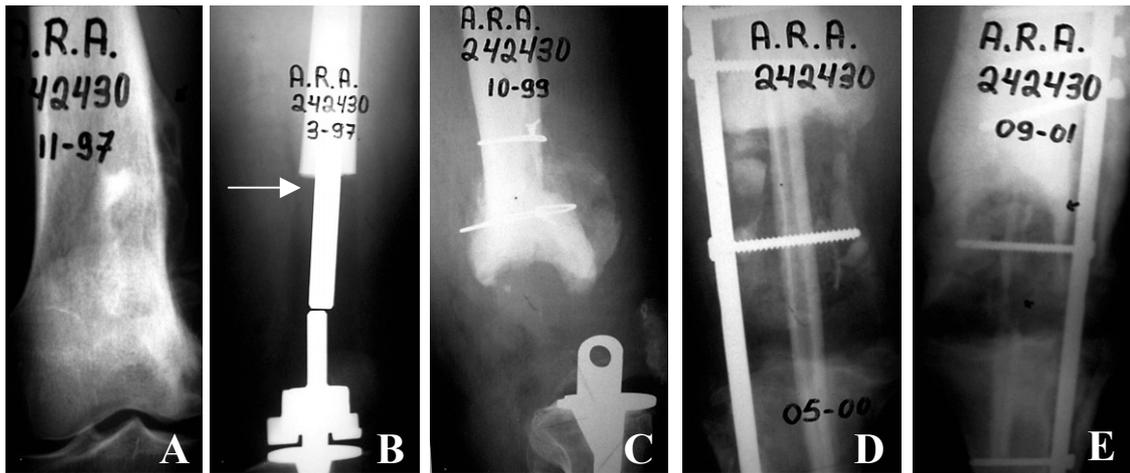


Fig. 13 - **A)** Sarcoma anaplásico IIB; **B)** Reconstrução com endoprótese tipo Fabroni e posterior fratura da haste ao nível do fêmur; **C)** Retirada da haste com grande lesão do fêmur; **D)** Reconstrução com polímero, fíbula e placa de reconstrução; **E)** Incorporação do polímero e absorção gradual com neoformação óssea.

O tempo de degradação de um polímero absorvível nos organismos vivos pode variar de semanas a anos⁶.

O polímero da mamona permite o crescimento ósseo de tecido conjuntivo osteogênico no interior de seus poros e fendas, bem como incorpora-se ao tecido ósseo, provendo estabilidade no local da implantação. Face a essa biocompatibilidade e à possibilidade de crescimento ósseo ao redor e na porosidade da resina poliuretana de mamona, a mesma tem grande campo de aplicação prática, como por exemplo, o preenchimento de cavidades tumorais benignas com o polímero em forma de grânulos; como cimento para fixação de próteses e para preenchimento de grandes osteólises nas revisões de artroplastia¹⁸.

O biopolímero da mamona é uma alternativa para reconstrução dessas grandes falhas ósseas após ressecções de lesões tumorais, deformidades congênitas e outras afecções onde se faça necessário o uso de um substituto ósseo em grande quantidade. A constatação de que o material pré-fabricado tem melhor aceitação pelo organismo pode significar um fator de simplificação nas grandes reconstruções⁷⁰.

No presente estudo todas as reconstruções foram feitas com polímero de mamona pré-fabricado e esterilizado, evitando-se assim o tempo necessário para a mistura dos componentes e posterior polimerização facilitando o procedimento e diminuindo consideravelmente o tempo de cirurgia.

5.2 Neo-formação óssea

É observado a nível macroscópico, tecido ósseo envolvendo o implante de polímero da mamona, impedindo sua visibilização e mobilização. Na microscopia ótica, todos os casos revelam presença de tecido ósseo neoformado ao redor e nas lacunas do implante, não se observando reação inflamatória em nenhum caso. Em nenhuma das peças obtidas dos rins, fígado e baço foram observados sinais inflamatórios ou degeneração celular. Foi observado também que, com 40 dias de evolução, era nítida a transformação de tecido conjuntivo em tecido ósseo com abundantes osteoblastos e trabéculas ósseas neoformadas⁸⁶.

No presente estudo, por tratar-se de seres humanos, não se pôde fazer biópsia de órgãos ou da região do implante, no entanto, os achados clínicos corroboram os encontrados em animais de experimentação.

É necessário salientar o fato de que a formação óssea está profundamente diminuída pelo uso de quimioterápicos como cisplatina, doxorubicina e ifosfamida⁴⁰, usados nos protocolos de tratamentos dos pacientes com lesões malignas incluídas no presente estudo.

Além do mais, face às ressecções realizadas com sacrifício de grande parte da musculatura adjacente ao tumor, há um prejuízo da vascularização local independentemente de tratar-se de lesão benigna agressiva ou maligna.

Sendo o polímero utilizado pré-fabricado e em forma de blocos pré-moldados conforme solicitação do cirurgião, qualquer opacidade adicional identificada nas radiografias pós-operatórias representa neoformação óssea.

Baseado em estudos experimentais^{50,86}, considerou-se o prazo inicial de 20 semanas como o tempo mínimo para avaliação dos resultados clínicos e de eventual neoformação óssea, sobretudo ao nível das interfaces polímero-osso proximal e distal. Evidentemente os resultados definitivos só poderão ser postulados a partir de um prazo mínimo de 2 anos conforme observação feita por Mankin^{74,78} ao avaliar resultados de casos idênticos reconstruídos com enxerto homólogo cortical *allograft* proveniente de bancos de ossos.

Em alguns pacientes desta investigação a neo-formação óssea visível ao estudo radiográfico iniciou-se após três meses de pós-operatório ao nível das interfaces proximal e distal. No paciente número de ordem 1, com seguimento de 34 meses, do ponto de vista

radiológico, observar-se claramente quase que total envolvimento do polímero bem como parcial absorção do mesmo e substituição por tecido ósseo.

A velocidade de incorporação do polímero não tem influência significativa no resultado clínico, uma vez que o polímero tem como papel fundamental preencher o espaço vazio decorrente do tumor ressecado, ficando a estabilidade inicial ao encargo do material de síntese empregado e dos tutores externos, quando utilizados. Evidentemente que quanto mais rápida sua integração ao leito hospedeiro, menor será a probabilidade de complicações tais como fratura do material de osteosíntese por fadiga.

A capacidade de um polímero suportar as forças mecânicas da deambulação foi comprovada, ao utilizar-se um polímero ortopédico biocompatível, nos casos de soltura de próteses em seres humanos. Observou-se que este material aumentava a estabilidade das próteses, além de acelerar a reparação óssea secundária e poder atuar como veículo para antibióticoterapia adjuvante¹⁰⁸.

No presente estudo a resistência biomecânica do polímero foi previamente demonstrada²² e a observação clínica corrobora estes fatos. O fato de ter ocorrido fratura de polímero no paciente se deveu à falha biomecânica e conseqüente fadiga do material de síntese do corpo do polímero.

5.3 Complicações

A técnica cirúrgica foi a mesma e todos os casos operados pelo mesmo cirurgião, no entanto, faz-se necessário levar em consideração fatores tais como o tamanho e localização do tumor que tiveram implicação direta na margem cirúrgica utilizada e conseqüentemente nas complicações advindas.

O maior índice de complicações foi na região do terço distal do fêmur (66,6%), seguido do terço proximal da tíbia (33,3%).

A infecção profunda foi a principal causa de complicação (66,6%). Este tipo de complicação acarretou amputação nos casos de neoplasia maligna. No único caso de neoplasia benigna (T.C.G.) que evoluiu com infecção profunda, foi retirado todo material usado na reconstrução e será submetido a montagem de um aparelho de Ilizarov para futuro duplo transporte, como tentativa de preservação do membro.

Após a ressecção de trajeto de biópsia feito inadequadamente, fato ocorrido em dois pacientes, houve grande dificuldade de fechamento primário da ferida acarretando tensão da pele e propiciando sofrimento dos bordos da ferida operatória, deiscência, exposição do material, infecção e conseqüente amputação. Fig. 14.



Fig. 14 – A) Biópsia inadequada feita transversalmente; B) Ressecção obrigatória do trajeto da biópsia; C) Deiscência e infecção.

Essa observação é freqüente e corrobora a prática de que a biópsia deve ser feita pelo cirurgião que conduzirá o tratamento do paciente. A carência de ortopedistas com formação oncológica nos hospitais de câncer em geral acaba induzindo aos oncologistas não especializados em patologia músculo-esquelética, a fazerem essas biópsias inadequadamente, inviabilizando, por vezes, uma cirurgia de preservação do membro.

A transferência da cabeça medial do gastrocnêmio ou outro músculo qualquer viável foi utilizada, sobretudo nos casos dos tumores do terço proximal da tibia.

O paciente número de ordem 4 teve, como antecedente que justifica a infecção, uma cicatriz transversa na face ântero-lateral da perna, decorrente da biópsia feita previamente em outro Serviço, obrigando a ressecção da mesma e causando dificuldade para fechamento primário da ferida cirúrgica, acarretando tensão dos bordos com exposição parcial do polímero, contaminação e infecção. O paciente número de ordem 10 evoluiu com fratura da placa de reconstrução, por não utilizar o tutor externo conforme orientação. Apesar disso, pode-se observar neoformação óssea, tendo sido realizada uma reosteosíntese. Em virtude de ter sido reoperado, foi considerado regular.

Através da análise dos dados aqui apresentados sugere-se que o percentual de complicações para os casos futuros poderá ser reduzido a níveis cabíveis, por meio de uma

seleção mais rigorosa dos pacientes; melhor planejamento cirúrgico pré-operatório, sobretudo no tocante ao planejamento da biópsia e melhor cobertura cutânea da área reconstruída; melhoria dos métodos de osteosíntese e melhor proteção antibiótica. No entanto, um grupo de pacientes refratário a qualquer medida preventiva sempre existirá. A estes os resultados ruins são atribuídos a alguns fatores intrínsecos, presumivelmente de ordem imunológica.

O procedimento em discussão, realizado em caráter pioneiro, permanece ainda em observação, não tanto na sua aplicação, mas no sentido de que estudos mais aprofundados, sobretudo a longo prazo, são indispensáveis.

5.4 Comparação de resultados

A comparação analítica dos resultados do presente estudo com três outros similares do ponto de vista funcional, pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2 – Comparação de resultados funcionais

Estudo	Avaliação de Mankin				Total	p
	Excelente	Bom	Regular	Falha		
	%	%	%	%	%	
I	7 (35,9)	4 (20,0)	4 (20,0)	5 (25,0)	20 (100,0)	—
II	43 (50,7)	18 (21,2)	14 (16,5)	16 (17,6)	91 (100,0)	0,123*
III	18 (40,0)	12 (26,7)	6 (13,3)	9 (20,0)	45 (100,0)	0,526*
IV	11 (40,7)	5 (18,5)	3 (11,1)	8 (29,6)	27 (100,0)	0,878*

(*) Comparando com o estudo atual (Teste de Kruskal-Wallis)
 I = Estudo atual; II = Mankin⁷⁶; III = Mankin⁷⁷; IV = Dick²⁹

Avaliando-se o resultado funcional do presente estudo, obtido dentre os pacientes portadores de lesões benignas agressivas correspondente a 8 (40%), observa-se um total de 6 (75%) com excelente e bons resultados e 2 (25%) como regular (1) e falha (1). O paciente número de ordem 4 teve, como antecedente que justifica a infecção, uma cicatriz transversa na face antero-lateral da perna, decorrente da biópsia feita previamente em outro Serviço, obrigando a ressecção da mesma e causando dificuldade para fechamento

primário da ferida cirúrgica, acarretando em tensão dos bordos com exposição parcial do polímero, contaminação e infecção. O paciente número de ordem 10 evoluiu com fratura da placa de reconstrução, por não utilizar o tutor externo conforme orientação. Apesar disso, pode-se observar neoformação óssea, tendo sido realizada uma reosteosíntese. Em virtude de ter sido reoperado, foi considerado regular.

Se por um lado temos a infra-estrutura de um banco de tecidos como algo complexo e de difícil acesso, sobretudo para o Norte-Nordeste do Brasil, por outro, temos o polímero da mamona como um produto de fácil aquisição e com amplas possibilidades de aplicação nas mais diversas situações onde houver necessidade de reconstrução de falhas ósseas. As reconstruções pós-resssecção tumoral são, sem dúvidas, uma das melhores indicações por ter no polímero as propriedades físico-químicas similares as do osso.

A pesquisa permanente, a nível mundial, de biomateriais que possam substituir e/ou estimular o crescimento ósseo tem, no Brasil, o polímero da mamona como sendo um produto oriundo da biomassa, biodegradável e não poluente, tornando-o assim um candidato a preencher muitos dos pré-requisitos de um material ideal de substituição óssea.

CONCLUSÕES

Baseado nos resultados clínicos obtidos a curto e médio prazos, e comparando-os com outros encontrados na literatura, pode-se considerar o polímero da mamona como uma

alternativa viável para reconstrução de falhas ósseas pós ressecção de tumores benignos agressivos e malignos.

Para um julgamento mais adequado da viabilidade de utilização rotineira desse procedimento, sugere-se a continuação do presente estudo no intuito de aumentar a casuística e o tempo de seguimento.

REFERÊNCIAS

1. Allan FG. Bone lengthening. *J. Bone Joint Surg.* 30B:490, 1918. Citado por Paterson, D., 1990.
2. Almeida MBV. Reconstrução com enxerto autólogo não vascularizado de fíbula após ressecção segmentar de lesões ósseas tumorais e pseudotumorais. Tese de

mestrado. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. 1997

3. Athanasian EA, Bishop AT, Amadio PC. Autogenous fibular graft and silicone implant arthroplasty following resection of giant cell tumor of the metacarpal: a study of two cases. *J Hand Surg.* 1997; 22: 504-507.
4. Bagnoli G, Paley D. *The Ilizarov method.* B.C. Decker Inc. 1990.
5. Bakker D, Blitterswijk CA, Hesselink SC, Koerten HK, Kuijpers W, Grote JJ. Biocompatibility of a polyether urethane, polypropylene oxide, and a polyether polyester copolymer: a qualitative and quantitative study of three alloplastic tympanic membrane materials in the rat middle ear. *J. Biomedical Mat. Research.* 1990; 24: 489-515.
6. Barrows TH. Degradable implant materials: a review of synthetic absorbable polymers and their applications. *Clin Mater* 1986; 1: 233-257.
7. Beiser IH, Kanat IO. Bioabsorbable internal fixation. A literature review. *J. Am Podiatr Med Assoc* 1990; 80: 72-75.
8. Black J. Does corrosion matter? *J Bone Joint Surg* 1988; 70: 517-520.
9. Blasler RD, Bucholz R, Cole W, Jonson LI, Makela EA. Bioresorbable implants: applications in orthopedic surgery. *Instr Course Lect* 1997; 46 :531-546.
10. Boer HH. The history of bone grafts. *Clin Orthop* 1988; 226 :292-298.
11. Bolander ME, Balian G. The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects. *J Bone Joint Surg* 1986; 68:1264-1274.
12. Böstman O, Vainionpää S, Hirvensalo E. Biodegradable internal fixation for malleolar fractures: a prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg* 1987; 69: 615-619.
13. Böstman OM. Current concepts review-Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surg.* 1991; 73: 148-153.
14. Brettle J. A survey of the literature on metallic surgical implants. *Injury* 1970; 2:26-39.
15. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 1983; 174:28-42.

16. Burger M, Sterman BS, Sobel, A.E.: Observations of the influence of the chondroitin sulphate on the rates of bone repair. *J. Bone Joint Surg.* 44(B):675, 1962.
17. Carvalho TL, Teofilo JM, Araújo CA, Brentegani LG. Chronology of alveolar healing following immediate implantation of ricinus communis polyurethane resin: histometric analysis in rats. *J Biomed Mater Res* 1997; 37: 449-452.
18. Cavalieri I. Estudo do processo de reparação óssea entre os implantes de polímero de mamona, resina acrílica termicamente ativada e cimento ósseo, em tibia de coelhos. Tese de mestrado. Faculdade de Odontologia de São José dos Campos-UNESP, São Paulo, 2000.
19. Chalmers J, Sissons HA. An experimental comparison of bone grafting materials in the dog. *J. Bone Joint Surg.* 41(B):209, 1959.
20. Chapman PG, Villar RN. The bacteriology of bone allografts. *J Bone Joint Surg* 1992; 74:398-399.
21. Chase SW, Herndon CH. The fate autogenous and homogenous bone grafts. A historical review. *J. Bone Joint Surg* 1955; 37: 809-841.
22. Claro Neto, S.: Caracterizações físico-químicas de um poliuretano derivado de óleo de mamona utilizado para implantes ósseos (Tese de Doutorado). São Carlos, São Paulo-Brasil. Instituto de Química-USP. 1997.
23. Clark, K.: A case of replacement of the upper end of the humerus by a fibular graft reviewed after twenty-nine years. *J. Bone Joint Surg.* 41(B):365-368, 1959.
24. Compere, E.L.: Indications for and against the leg lengthening operation: use of the tibial bone graft as a factor in preventing delayed union, non union or late fractures. *J Bone Joint Surg* 1986; 68: 545.
25. Croci AT, Camargo OP, Campos Filho R, Oliveira NRB. Emprego do composto trifosfato de cálcio e hidroxiapatita na cirurgia das lesões ósseas cavitárias benignas não agressivas: Resultados preliminares. *Rev Bras Ortop* 1992; 27: 849-852.
26. Curtiss Jr PH, Powell AE, Herndon CH. Immunological factors in homogenous bone transplantation. III: The inability of homogenous rabbit bone to induce circulating antibodies in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1959; 41:1482-1488.

27. Deaver JB. Secondary bone implantation by a modification of Seen's method. *Med. News.* 1889; 55:714.
28. Dell PC, Burchardt H, Glowczewskie Jr FP. A roentgenographic biomechanical and histological evaluation of vascularized and non vascularized segmental fibular canine autografts. *J Bone Joint Surg* 1985; 67:105-112.
29. Dick HM, Malinin TI, Mnaymneh WA. Massive allograft implantation following radical resection of high-grade tumors requiring adjuvant chemotherapy treatment. *Clin Orthop* 1985; 197:89-96.
30. Eckardt, J.J. et al. In *Limb salvage: Major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions* (ed. Langlais, F. & Tomeno, B.) 585-590. Springer, Berlin, 1991.
31. Edelman, R.; Baldaci, D.: Fibular regeneration. *J Foot Surg* 1992; 31:368-371.
32. Ehrlich A, Smith MK, Patton TC. Castor polyols for urethane foams. *J. Am. Oil Chem. Society* 1959; 39:149.
33. Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Kopman CR, Vigorita VJ. The healing of segmental defects induced by demineralized bone matrix: a radiographic and biomechanical study. *J. Bone Joint Surg* 1984; 66: 274-279.
34. Elias N, Leal DTN, Santos LA. Fixação interna das fraturas do tornozelo com parafusos biodegradáveis. *Rev Bras Ortop* 1997; 32:319-322.
35. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153:106-120.
36. Enneking WF, Eady JL, Burchardt H. Autogenous cortical bone grafts in the construction of segmental skeletal defects. *J Bone Joint Surg* 1980; 62:1039.
37. Enneking WF. Modification of the system for functional evaluation of surgical management of musculoskeletal tumors. In: Enneking WF (ed): *Limb salvage in musculoskeletal oncology*, pp. 626-639. New York:Churchil Livingstone, 1987.
38. Enneking WF, Rathe R, Cornwall G. *Clinical musculoskeletal pathology.* 1997-98. <http://www.medinfo.ufl.edu/cme/mspath>.
39. Frederick Lord C, Gebhardt MC, Tomford WW, Mankin HJ. Infection in bone allografts. *J. Bone Joint Surg.* 1988; 70: 369-376.

40. Friedlander GE, Toss RE, Doganis AC, Kirkwood JM, Barron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. *J Bone Joint Surg* 1984; 66:602.
41. Galante JO, Lemons J, Spector M, Wilson Jr. PD, Wright TM. The biologic effects of implant materials. *J Orthop Res* 1991; 9: 760-775.
42. Gepstein R, Weiss RE, Saba K, Hallel T. Bridging large defects in bone by demineralized bone matrix in the form of a powder. *J Bone Joint Surg.* 1987; 69: 984-981.
43. Gross AE, McKee NA, Pritzker KP, Langer F. Reconstruction of skeletal defects at the Knee *Clin Orthop* 1983; 96:1974.
44. Hackbarth Jr, D.A: Resections and reconstructions of distal radius tumors. *Orthop. Clin. North Am.* 22:49-64, 1991.
45. Hardy JM, Tadlaoui A, Wirotius JM, Saleh M. The sequioa circular fixator for limb lengthening. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:663-675.
46. Heiple KG, Goldenberg VM, Powell AE, Bos GD, Zika JM. Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1987; 18:179-185.
47. Herndon CH, Chase SW. Experimental studies in the transplantation of whole joints. *J Bone Joint Surg.* 1959; 34: 1482-1488.
48. Henning E, John A, Zarnack F, Lemm W, Bucherl ES, Wick G, Gerlach K. Biostability of polyurethane. *Exp Chir Transplant Kunstliche Organe.* 1989; 22:204-220.
49. Holmes RE, Bucholz RW, Mooney V. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in metaphyseal defects: a histometric study. *J. Bone Joint Surg.* 1986; 68:904-911.
50. Ignácio H. Utilização do cimento derivado do polímero da mamona no preenchimento de falha óssea. Estudo experimental em coelhos. Tese de Mestrado. Curso de pós-graduação em ortopedia e traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- U.S.P. 1995.
51. Ignácio H, Mazzer N, Barbieri CH, Chierice GO. Estudo sobre a aplicabilidade médica da poliuretana derivada da mamona. *Resenha Ortopédica. Órgão oficial da*

- área de ortopedia e traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 6, 1966.
52. Jackson DW. The use of autologous fibula for a prop graft in depressed lateral tibial plateau fractures. *Clin Orthop* 1972; 87:110-115.
 53. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissues prosthetics. *Lin. Orthop.* 1981; 157:259-278.
 54. Janowski EMED. Comparação entre o enxerto ósseo autólogo convencional, vascularizado e vascularizado com oclusão venosa: estudo experimental em coelhos. Dissertação de mestrado-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto, 1991.
 55. Jesus-Garcia R. Abordagem clínica para o diagnóstico dos tumores ósseos e sarcomas de partes moles. In: Jesus-Garcia, R., Tumores ósseos: uma abordagem ortopédica ao estudo dos tumores ósseos. Universidade Federal de São Paulo e Escola Paulista de Medicina, 1996.
 56. Katoh T, Sato K, Kawamura M, Iwata H, Miura T. Osteogenesis in sintered bone combined with bovine morphogenetic protein. *Clin. Orthop.* 1993; 287: 266-275.
 57. Kawamura M, Iwata H, Sato K, Miura T. Chondroosteo-genetic response to crude bone matrix proteins bound to hydroxyapatite. *Clin. Orthop.* 217:281, 1987.
 58. Kenley RA, Yim K, Abrams J, Roan E, Turek T, Marden LJ, Hollinger JO. Biotechnology and bone graft substitutes. *Pharmaceutical Research* 1993; 10: .
 59. Kfuri Jr. M, Paccola CAJ, Chierie GO., Shimano AC. Comparação entre pinos absorvíveis de poliparadiioxanona e depoliuretana de mamona na fixação de segmentos osteocondrais do fêmur distal de coelhos. *Rev Bras Ortop* 2001; 36: 125-131.
 60. Kharmandayan P. Estudo da interface de contato entre osso e implantes de poliuretano com e sem carbonato de cálcio, empregando microscopia de luz e eletrônica de varredura, em coelhos. Tese de doutoramento, Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1977.
 61. Klawitter JJ, Hulbert SF. Application of porous ceramics for the attachment of load bearing internal orthopaedic applications. *J Biomed. Mater Res* 1971; 2: 161.

62. Korhonen K, Oikarinen J. Repair of bone defects by bone inductive material. *Act. Orthop. Scandinavica* 1979; 50:21-26.
63. König Jr. B, Forger SE, Mascaro MB, Beck TJ. Biocompatibility of the castor bean inserted into the alveolar bone of the dog. *Anat. Anaz* 1999; 181:581-584.
64. Kotz R, Schiller C, Windhager R, Ritschl P. in *Limb salvage: Major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions* (ed. Langlais, F. & Tomeno, B.) 591-599. Springer, Berlin, 1991.
65. Kotz R, Windhager R, Dominkus M, Robioneck B, Muller-Daniels H. A self extending paediatric leg implant. *Nature*. 2000; 406:143-144.
66. Kristensen G, Albrecht-Olsen P, Jorgensen U, Torholm C. Biofix meniscus tacks versus inside-out suturing technique in the treatment of bucket-handle lesions: a randomized study. *Acta Orthop. Scand.* 1994; 65:17.
67. Lexer E/ Joint transplantation and arthroplasty. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1925; 40:782-809.
68. Lewis MM, Spires Jr WP, Bloom N. In *Limb salvage in musculoskeletal oncology* (el. Enneking, W.F.) 52-60. Churchill Livingstone, New York, 1987.
69. Macewen W. Observations concerning transplantation on bone. *Proc. R. Soc. Lond.* 32:232, 1981. Citado por Boer, 1988.
70. Magro Filho ° Implante de polímero de mamona em cavidades cururgicas experimentais realizadas em tibia. Estudo histológico em ratos. *Ver. Innovations Magazine.* 2:10-14, 1998.
71. Maiocchi AB, Aronson J. *Operative principle of Ilizarov.* Williams & Wilkins, 1991.
72. Makela EA, Vainionpaa S, Vihtonen K. The effect of a penetrating biodegradable implant on the growth plate: an experimental study on growing rabbits with special reference to polydioxanone. *Clin. Orthop* 1989; 241:300-308.
73. Mandarino MP, Salvatore JE. Polyurethane Plymer (OSTAMER): It's use in fractured and diseased bones. *Surg. Forum.* 1958; 9:762.

74. Mankin HJ, Fogelson FS, Thrasher AZ, Jaffer F. Massive resection and allograft replacement in the treatment of malignant bone tumors. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294:1247.
75. Mankin HJ, Schachar N S. The role of allograft transplantation in the treatment of malignant bone tumors. Annual meeting (Boston) of the musculoskeletal council of the American association of tissue banks. Rockville, Maryland, pp. 95-107, 1977.
76. Mankin HJ, Doppelt SH, Sullivan TR, Tomford WW. Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone. *Cancer.* 50:613, 1982.
77. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft Implantation- the first ten years. *Clin Orthop* 1983; 174:69-86.
78. Mankin HJ, Gebhardt MC. Advances in the management of bone tumors. *Clin. Orthop* 1985; 200:73-84, 1985.
79. Martelo VP, Franco JS, Malcher EC, Couto PHM, Monteiro JAN. Substituição do rádio distal por perônio em tumor de células gigantes. *Rev. Bras. Ortop.* 1985; 20:121-127.
80. Mendicino SS. Giant cell tumor of the first metatarsal bone *en bloc* resection resection with autogenous middle fibular strut graft. *Foot Ankle.* 1993; 32:405-410.
81. Mnaymneh W, Malinin TI, Makley JT, Dick HM. Massive osteoarticular allografts in the reconstruction of extremities following resection of tumors not requiring chemotherapy and radiation. *Clin. Orthop.* 1985; 197:76-87.
82. Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H. *Manual de Osteosintese.* Sao Paulo, Editora Manole, 1993.
83. Nather A, Goh JCH, Lee JJ. Biomechanical strength of non vascularized and vascularized diaphyseal bone transplants: na experimental study. *J. Bone Joint Surg.* 1990; 72:30-35.
84. Nade S, Burwell RG. Decalcified bone as a substrate for osteogenesis: an appraisal of the interrelation of bone and marrow in combined grafts. *J. Bone Joint Surg.* 1977; 59: 189.

85. Nilsson OS, Urist MR, Dawson EG, Schmalzried TP, Finerman GAM. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defects in dogs. *J. Bone Joint Surg.* 1986; 68:635-642.
86. Ohara GH, Kojima KE, Rossi JC. Estudo experimental da biocompatibilidade do polímero da mamona implantada em coelhos. *Acta Ortop Bras.* 1995; 3: 62-68, 1995.
87. Ohya T, Yagi M, Takenaka K, Fujioka Y. Secondary reconstruction of the alveolar process after correction of mandibular discontinuity defects. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1990; 48:34-37.
88. Oliveira MF, Ueda JK, Rezende D, Scarso Filho J. Estudo comparativo entre a reparação de um biomaterial baseado em poliuretano derivado do óleo de mamona e do osso autógeno implantados em sítios realizados na calvária de coelhos. In: Jornada acadêmica de Araraquara, 1995, Araraquara. Anais.... Araraquara (SP), 1995.
89. Ota K. Towards an ideal polyurethane graft for hemodialysis. *J. Biomater Appl.* 1989; 4:141-157.
90. Ottolenghi CE. Massive osteo and osteoarticular bone grafts: technique and results of 88 cases. *Clin Orthop.* 1972; 7:156-164.
91. Parrish FF. Treatment of bone tumors by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts. *J. Bone Joint Surg.* 1966; 48:968-990.
92. Parrish FF. Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor. *J. Bone Joint Surg.* 1973; 55:1-15.
93. Partio EK, Hirvensalo E, Partio E. Talocrural arthrodesis with absorbable screws: 12 cases followed for 1 year. *Acta Orthop. Scand.* 1992; 63:170-172.
94. Paterson D. Leg lengthening procedures: a historical review. *Clin. Orthop.* 1990; 250:27-33.
95. Quick D, Cutler M. Neurogenic sarcoma, a clinical and pathological study. *Ann. Surg.* 1927; 86:810.
96. Ray RD, Holloway JA. Bone implants: preliminary report of an experimental study. *J. Bone Joint Surg.* 1957; 39:1119.

97. Reddi AH, Huggins CB. Lactic/Malic dehydrogenase quotients during transformation of fibroblasts into cartilage and bone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1971; 137:127.
98. Ritschl P, Kotz R. Fractures of the proximal femur in patients with total hip endoprostheses. *Arch. Orthop. Traum. Surg.* 1986; 104:392.
99. Ritschl P, Capanna R, Helwig U, Campanacci M, Kotz R. Modulares Tumorendoprothesensystem für die untere Extremität KMFTR. *Z. Orthop.* 1992; 130:290-293.
100. Rossi JC, Telles ML, Soares TC.: Estudo experimental da biocompatibilidade do polímero poliuretano da mamona implantada intraóssea e intraarticular em coelhos. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, Salvador, 1994.
101. Ruedi TP, Murphy WM. *AO Principles of fracture management.* AO Publishing 2000.
102. Sanderson PL, Ryan W, Turner PG. Complications of metalwork removal. *Injury.* 1992; 23:29-30.
103. Saunders JH, Frisc KC. *Polyurethanes Chemistry and Technology,* Robert E. Krieger Publishing Co. Malabar, Florida, 1987.
104. Scales JT, Sneath RS, Wright, KWJ. in *Limb salvage in musculoskeletal oncology* (ed. Enneking, W.F.) 52-60. Churchill Livingstone, New York, 1987.
105. Schachar NS, Tomford WW, Mankin HJ. The effect of cryopreservative agents on the viability of frozen human articular cartilage. Annual meeting of the musculoskeletal council for the American association of tissue banks, Rockville, Maryland 1977; 108-109.
106. Schachar NS, Henry W, Wasdsworth PL, Castranova FP, Mankin HJ. A feline model for the study of osteoarticular allografts. I: Quantitative assessment of cartilage viability and bone healing. *Trans. Orthop. Res. Soc.* 3:130, 1978.
107. Schliephake H, Neukam FW, Hutmacher D, Wustefeld H. Experimental transplantation of hydroxylapatite-bone composite grafts. *J. Oral Maxillofac Surg.* 1995; 53:46-51.

108. Schmitt-Fournier JA, Sertl GO, Skondia V. The use of a biocompatible orthopaedic polymer in the treatment of loose total hip prostheses. *J. Med. Research.* 1989; 17:254-261.
109. Seen N. On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone. *Am. J. Med. Sciences.* 98:219, 1889. Citado por Nade & Burwell, 1977.
110. Shinjo K, Asai T, Saito S, Tukamoto M. Clinical application of hydroxyapatite fillers for pyogenic osteomyelitis. (anexo 11)
111. Silva MJA. Estudo radiografico das imagens convencionais e digitalizadas do comportamento do tecido ósseo frente ao implante do polímero de mamona em coelhos. Tese de mestrado. Faculdade de Odontologia / USP, Bauru (SP), 1997.
112. Slósarczyk A, Stobierska E, Paszkiewicz Z, Stankiewicz K, Krzykwa B. Evaluation of hydroxyapatite cytotoxicity in fibroblasts cultured in vitro. Fourth World Biomaterials Congress. April, 1992. Berlin, Germany. (anexo 17)
113. Sofield HA, Blair SJ, Millar EA Leg lengthening: a personal follow up of 40 patients some 20 years after the operation. *J. Bone Joint Surg.* 1991; 40:331, 1958,. Citado por Hardy et al, 1991.
114. Springfield DS. Massive autogenous bone graft. *Orthop. Clin. North Am.* 1987; 18:249-256.
115. Springfield DS. Introduction to limb salvage surgery for sarcomas. *Orthop. Clin. North Am.* 1991; 22:1-5.
116. Springfield DS. Autograft reconstructions. *Orthop. Clin. North Am.* 1996; 27:483-492.
117. Taylor GI, Miller GDH, Ham FJ. The free vascularized bone graft: a clinical extension of microvascular techniques. *Plast. and reconstructive Surg.* 1975; 55:533-544.
118. Texeira HM, Vilarinho RH, Ramalho LTO. Reacao à resina de mamona no processo de reparo ósseo induzido no corpo da mandíbula. In: Reunião da SBPQO, 13, 1996, São Pedro, (SP). Anais.... São Pedro (SP), 1996.

119. Tomford WW, Fredericks GR, Mankin HJ. Cryopreservation of isolated chondrocytes. *Trans. Orthop. Res. Soc.* 1981; 6:100, 1981.
120. Tomford WW, Fredericks GR, Mankin HJ. Cryopreservation of intact articular cartilage. *Trans. Orthop. Res. Soc.* 1982; 7:176.
121. Tonino AJ, Davidson CL, Klopper PJ, Linclau LA. Protection from stress in bone and its effects: experiments with stainless steel and plastic plates in dogs. *J. Bone Joint Surg.* 1976; 58:107-113.
122. Turk AE, Ishida BSK, Jensen JA, Wollman JS, Miller TA. Enhanced healing of large cranial defects by osteoinductive protein in rabbits. *Plast. Reconst. Surg.* 1993; 92:593-600.
123. Ueda JK. Implante de resina de poliuretana vegetal na câmara anterior do olho de camundongo. Estudo histológico. In: Reunião da SBPQO, 13, 1996, São Pedro (SP). *Anais...* São Pedro (SP), 1996.
124. Uchida A, Nade SML, Mc Cartney ER, Ching W. The use of ceramics for bone replacement. *J. Bone Joint Surg.* 1984; 66:269-275.
125. Uchida A, Shinto N, Araki N, Sugano N, Ono K. Drug delivery system of porous calcium hydroxyapatite ceramic. Fourth World Biomaterials Congress. April, 1992. Berlin, Germany. (anexo 10).
126. Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos. Departamento de Química e Física Molecular. Projeto PADCT- Pesquisa e desenvolvimento de Biomateriais baseados em poliuretanas derivadas de óleo de mamona. Edital SNM02194-04, 1994.
127. Urist MR. Bone formation by osteoinduction. *Science.* 1965; 150:883.
128. Urist MR, Lietze A, Misutani H, Takagi K, Triffitt JT, Amstutz J et al. A bovine low molecular weight bone morphogenetic protein (BMP) fraction. *Clin. Orthop.* 1982; 162:219-32.
129. Vandeweyer E, Gebhart M. Complete fibular regeneration following removal of the fibula for bone grafting. *Acta Chir. Belg.* 96:182-184, 1996.

130. Vilarinho RH, Hetem S, Ramalho LTO. Implante de resina de poliuretana vegetal na câmara anterior do olho de camundongo. Estudo histológico. *Odonto* 2000; 1:25-29.
131. Volkov M. Allotransplantation of joints. *J. Bone Joint Surg.* 1970; 52:49-53,
132. Xavier CAM, Defino HLA: Uso do enxerto cortical autoólogo no tratamento de lesões ósseas benignas. *Rev Bras Ortop* 1986; 21:120-124.
133. Ward JJ, Thornbury DD, Lemons JE, Dunham WK. Metal induced sarcoma: a case report and the literature review. *Clin Orthop.* 1990; 252:299-306, 1990.
134. Weiland AJ, Philips TW, Randolph MA. Bone graft: a radiologic, histologic and biomechanical model comparing autografts, allografts and free vascularized bone grafts. *Plast Reconstruct Surg* 1984; 74:368-379.
135. Weiler A, Windhagen HJ, Raschke MJ, Laumeyer A, Hoffmann RFG. Biodegradable interference screw fixation exhibits pull-out-force and stiffness similar to titanium screws. *Am J Sports Med* 1998; 26:119-128.
136. Windhager R, Robioneck B, Bien M, Muller H, Kotz R. *Medizinisch Orthopadische Technik* 1995; 115:152-154.
137. Whiteman D, Gropper PT, Wirtz P, Monk P. Demineralized bone powder: Clinical applications for bone defects of the hand. *J Hand Surg* 1993; 18: 487-490.
138. Woods G, Saunders JH, Frisch KC. *Polyurethanes Chemistry and technology Part I.* Robert E. Krieger Publishing Co. Malabar, Florida, 1962.
139. Wozney JM. Overview of bone morphogenetic proteins. *Spine.* 15:2-8,2002.
140. Wurtz, A.: *Justus Liebigs. Ann. Chem.* 1849; 71:326.
141. Yadav SS. Dual fibular grafting for massive bone gaps in the lower extremity. *J. Bone Joint Surg* 1990; 72:486-494.
142. Yamamoto T, Onga T, Marui T, Mizuno K. Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours. *J Bone Joint Surg* 2000; 82:1117-1120.
143. Yasko AW, Lane JM, Fellingner EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA. The healing of segmental bone defects induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rh BMP-2). *J Bone Joint Surg* 1992; 74:659-670.

144. Yaw KM, Wurtz LD. Resection and reconstruction for bone tumors in the proximal tibia. Orthop Clin North Am 1991; 22:133-148.
145. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. Journ Orthop Trauma 1989; 3:192-195.

ANEXOS

Anexo 1



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DEPARTAMENTO TÉCNICO NORMATIVO
DIVISÃO DE CORRELATOS

C E R T I F I C A D O

O Diretor do Departamento Técnico-Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária CERTIFICA que o Produto Correlato abaixo indicado, e registrado de acordo com as leis em vigor no Brasil, e, por conseguinte com a sua comercialização autorizada em todo território brasileiro.

EMPRESA : POLIQUIL ARARAQUARA POLIMEROS QUIMICOS LTDA
C : 73.148.843/0001-03

Nome Técnico : Espartaco

Anexo 2

PROTOCOLO BRASILEIRO PARA TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO
OSTEOSSARCOMA PRIMÁRIO NÃO METASTÁTICO

1º Ciclo: Doxorrubicina – $40\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corporal dias 1 e 2.
Cisplatina – $60\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corporal dias 1 e 2.

2º Ciclo: Ifosfamida – $2,7\text{g}/\text{m}^2$ de superfície corporal dias 1, 2 e 3.
Mesna – $900\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corporal hora -1, hora 4 e 6 dias 1, 2 e 3.

Total de 8 ciclos alternados a cada 21 dias sendo 4 pré e 4 pós-operatório

Anexo 3



Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer
Hospital de Câncer de Pernambuco

Fundada em 1945 – C.G.C. 10.894.988/0001-33 – Inscrição Estadual: Isenta
Sede: Av. Cruz Cabugá, 1597 Santo Amaro – Recife/PE – CEP 50.040-000
Fone: (81) 3423.2088 – Fax: (81) 3423.6147

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto de pesquisa apresentado pelo Dr. Antonio Marcelo Gonçalves de Souza, intitulado BIOPOLIMERO DA MAMONA PARA RECONSTRUÇÃO DE FALHAS ÓSSEAS PÓS-RESSECÇÃO TUMORAL: APLICAÇÃO CLÍNICA, a ser desenvolvido no Serviço de Ortopedia Oncológica do

