

**ALEXANDRE BARBIERI MESTRINER**

**INFLUÊNCIA DA DISPLASIA DA TRÓCLEA FEMORAL  
NOS RESULTADOS CLÍNICO-FUNCIONAIS DO  
IMPLANTE AUTÓLOGO DE CONDRÓCITOS EM  
LESÕES CONDRAIS DA ARTICULAÇÃO  
FEMOROPATELAR**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo para  
obtenção de Título de Doutor em Ciências.**

**SÃO PAULO  
2020**

**ALEXANDRE BARBIERI MESTRINER**

**INFLUÊNCIA DA DISPLASIA DA TRÓCLEA FEMORAL  
NOS RESULTADOS CLÍNICO-FUNCIONAIS DO  
IMPLANTE AUTÓLOGO DE CONDRÓCITOS EM  
LESÕES CONDRAIS DA ARTICULAÇÃO  
FEMOROPATELAR**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo para  
obtenção de Título de Doutor em Ciências.**

**Orientador: Prof. Dr. FLÁVIO FALOPPA**

**Coorientadores: Dr. CARLOS EDUARDO DA SILVEIRA FRANCIOZI**

**Dr. LUIZ FELIPE MORLIN AMBRA**

**Orientador Internacional (EUA): ANDREAS H. GOMOLL, M.D.**

**SÃO PAULO  
2020**

Mestriner, Alexandre Barbieri.

**Influência da displasia da tróclea femoral nos resultados clínico-funcionais do implante autólogo de condrócitos em lesões condrais da articulação femoropatelar;** estudo clínico, observacional, retrospectivo, pareado. / Alexandre Barbieri Mestriner. -- São Paulo, 2020.

XIX, 188f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional.

*Study of the influence of trochlear dysplasia on the clinical outcomes of autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage lesions in the patellofemoral joint.*

1. Articulação do Joelho. 2. Articulação Patelofemoral. 3. Cartilagem Articular  
4. Condrócitos. 5. Procedimentos Cirúrgicos Operatórios.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO  
PAULO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIRURGIA TRANSACIONAL



Coordenação: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. LYDIA MASA KO FERREIRA

Orientador: Prof. Dr. FLÁVIO FALOPPA

Coorientadores: Dr. CARLOS EDUARDO DA SILVEIRA FRANCIOZI

Dr. LUIZ FELIPE MORLIN AMBRA

Orientador Internacional (EUA): ANDREAS H. GOMOLL, M.D.

## DEDICATÓRIA

A **DEUS** em primeiro lugar, presente em tudo.

À minha mãe, **CLARA LUCIA**, minha base. Mãe carinhosa, protetora e dedicada. Professora e pesquisadora exemplar, competente e trabalhadora.

Ao meu pai, **LUIZ AURÉLIO**, meu exemplo na ética, moral, humildade, perseverança e lealdade. Sem palavras quanto ao Ortopedista que é.

Ao meu irmão, **MARCOS**, também exemplo de virtudes. Verdadeiro, firme e corajoso.

A todos meus antepassados, em especial minha avó **LEONILDA** (*in memoriam*), exemplo de bondade, generosidade e sabedoria. Sua falta é inestimável, mas sua presença é constante no coração.

À **LARA**, companheira fiel, alegre e paciente. Fundamental na minha vida.

A todos meus pacientes, pelo convívio, confiança e aprendizado diário.

À **ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**, minha segunda casa.

À **AAAPB**, pelos melhores amigos, espírito de competitividade e melhores lembranças.

Às letras e aos solos de guitarra do **MARK KNOPFLER**, companhia em todos os momentos.

## **AGRADECIMENTOS**

A **DEUS** pela saúde e energia para realizar este trabalho.

Aos meus pais, **LUIZ AURÉLIO MESTRINER** e **CLARA LUCIA BARBIERI MESTRINER**, sem palavras por tudo que representam, pela ajuda incondicional e apoio durante o estágio no exterior.

Ao orientador Prof. Dr. **FLÁVIO FALOPPA**, Professor Titular e Livre Docente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (DOT-EPM/UNIFESP), pela oportunidade, confiança e supervisão em todas as etapas da tese.

Ao coorientador no exterior Dr. **ANDREAS H. GOMOLL**, Professor Associado da Weill Cornell Medical College e cirurgião ortopedista pelo Hospital for Special Surgery, New York, Estados Unidos da América (EUA), pela oportunidade, ensinamentos, orientação e amizade. Sem sua prática e esforço em tratar os pacientes este trabalho não existiria.

Ao coorientador Dr. **LUIZ FELIPE MORLIN AMBRA**, Preceptor pela Residência do DOT-EPM/UNIFESP, pela oportunidade me oferecida em continuar o que iniciou com o Dr. Andreas Gomoll e toda ajuda durante a realização deste e de muitos outros trabalhos.

Ao coorientador Dr. **CARLOS EDUARDO DA SILVEIRA FRANCIOZI**, Professor Afiliado e Preceptor responsável pela Residência do DOT-EPM/UNIFESP, fundamental na realização deste trabalho com suas ideias, conhecimento e experiência.

Ao Dr. **JAKOB ACKERMANN**, residente em Ortopedia e Traumatologia pela Universidade de Balgrist, Zurique, Suíça, pela grande amizade, companheirismo, contribuição direta na realização deste estudo e ensinamentos diversos em estatística e metodologia.

Ao Dr. **GERGO MERKELY**, Research Assistant do Cartilage Repair Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, EUA, pela amizade, ajuda em todos os trabalhos e muitas Pálinkas.

Ao Dr. **TAKAHIRO OGURA**, cirurgião ortopedista no Sports Medicine Center Funabashi Orthopedic Hospital Funabashi, Chiba, Japan, pela amizade e oportunidade em ajudar em outros estudos que estão diretamente envolvidos com este.

À secretária **PATRICIA MURPHY** (*in memorian*), que me abriu portas no Brigham and Women's Hospital com suas impecáveis cartas de recomendações e e-mails.

Aos Prof. Dr. **JOÃO CARLOS BELLOTI**, Prof. **MARCEL JUN SUGAWARA TAMAOKI**, Dr. **FABIO MATSUNAGA**, Professores Orientadores e demais docentes e alunos do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP pelos ensinamentos, aprendizado nas aulas e sugestões durante o período de confecção desta tese.

A todos os colegas e amigos do Grupo do Joelho do DOT-EPM/UNIFESP, pelos ensinamentos, oportunidades, amizade e parceria em todas as atividades do grupo.

A todos os membros do DOT-EPM/UNIFESP e residentes pelo apoio, coleguismo, encorajamento e aprendizado constante.

À secretária **ROSELI NAZARÉ PEREIRA PASCHOA** pela paciência e ajuda constante durante todo o trabalho.



*“The first duty of the university is to teach wisdom, not a trade; character, not technicalities. We want a lot of engineers in the modern world, but we do not want a world of engineers.”*

*Winston Churchill*

# SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRA</b> .....	V
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	VI
<b>LISTAS</b> .....	XI
<b>RESUMO</b> .....	XVI
<b>ABSTRACT</b> .....	XVIII
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	13
<b>3. LITERATURA</b> .....	15
3.1. Implante Autólogo de Condrócitos (IAC) – Evolução e Estudos experimentais.....	16
3.2. IAC – Estudos Clínico-funcionais.....	19
3.3. IAC – Estudos Clínicos Comparativos e Revisões Sistemáticas..	28
3.4. IAC na Articulação Femoropatelar.....	36
3.5. IAC no Brasil.....	41
3.6. Questionários Clínico-funcionais.....	42
3.7. Osteotomia de Fulkerson.....	45
3.8. Displasia da Tróclea.....	47
3.9. Demais Estudos.....	52
<b>4. MÉTODO</b> .....	58
<b>5. RESULTADOS</b> .....	82
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	96
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	110
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	112
<b>FONTES CONSULTADAS</b> .....	139
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	140
<b>APÊNDICES</b> .....	141
<b>ANEXOS</b> .....	161

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Fluxograma demonstrando as etapas metodológicas do estudo..... 62
- Figura 2 – Visão artroscópica da biópsia de cartilagem da região superior e lateral do sulco intercondilar..... 65
- Figura 3 – Frasco descongelado contendo a solução de condrócitos para pronta implantação..... 66
- Figura 4 – Defeito de cartilagem na patela antes do desbridamento (A) e após o desbridamento adequado com margens verticais e estáveis (B) ..... 67
- Figura 5 – Molde da lesão utilizando-se de arquétipo de alumínio (direita) para recorte da membrana no formato correto da lesão (esquerda)..... 68
- Figura 6 – Injeção dos condrócitos abaixo da membrana fixada com suturas absorvíveis 6.0..... 69
- Figura 7 – Aspecto final do implante autólogo de condrócitos realizado na patela..... 70
- Figura 8 – Semeadura dos condrócitos diretamente sobre a membrana (A, B e C) até sua completa saturação (D) e implantação (E)..... 70
- Figura 9 – Imagens intraoperatórias mostrando a técnica preferida do autor para a osteotomia de Fulkerson. Incisão de 8 a 10 cm lateral à tuberosidade da tíbia (A); realização do corte da osteotomia utilizando o guia e uma serra oscilante (B); osteótomo utilizado para completar o corte (C); reposicionamento anteromedial do fragmento conforme planejado e fixação com 2 parafusos de 4,5 mm (D)..... 72
- Figura 10 – Radiografia em perfil do joelho demonstrando a aferição do índice de Caton-Deschamps..... 75

Figura 11 – Imagens de cortes axiais de ressonância magnética demonstrando a aferição da distância TA-GT. Garganta da tróclea (A) e ponto central do tendão patelar na tuberosidade da tíbia com a distância TA-GT aferida (B)..... 76

Figura 12 – Fluxograma demonstrando a seleção dos pacientes segundo a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão..... 84

## LISTA DE QUADROS, GRÁFICOS E TABELAS

Quadro 1 – Fatores utilizados para o pareamento dos pacientes submetidos ao IAC com displasia da tróclea (casos) e sem displasia (controle) na ordem de importância .....	78
Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de <i>Dejour</i> (N = 66) .....	85
Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de <i>Lippacher</i> (N = 66) .....	86
Gráfico 3 – Distribuição da localização das lesões patelares (N = 38) .....	88
Gráfico 4 – Distribuição da localização das lesões trocleares (N = 17) .....	89
Tabela 1 – Características demográficas de todos os pacientes da análise primária (N = 46) e dos grupos – com tróclea normal (N = 23) e tróclea displásica (N = 23) .....	87
Tabela 2 – Distribuição e comparação da localização das lesões nos dois grupos, N = número de lesões condrais tratadas .....	88
Tabela 3 – Comparação das médias dos escores clínico-funcionais e da melhora clínica (diferença entre escores pós e pré-operatórios) do IAC entre os pacientes com tróclea normal <i>versus</i> tróclea displásica (23 vs. 23) .....	90
Tabela 4 – Características demográficas de todos os pacientes da análise secundária (N = 38) e dos grupos – com tróclea normal (N = 19) e tróclea displásica de alto grau (N = 19) .....	93
Tabela 5 – Comparação das médias dos escores clínico-funcionais do IAC entre os pacientes com tróclea normal <i>versus</i> tróclea displásica de alto grau (19 vs. 19) .....	94

## LISTA DE ABREVIATURAS

<i>ACI</i>	<i>Autologous chondrocyte implantation</i>
ADM	Arco de movimento
AFP	Articulação femoropatelar
AFT	Articulação femorotibial
<i>AMIC</i>	<i>Autologous matrix-induced chondrogenesis</i>
APJ	Artroplastia parcial do joelho
ATJ	Artroplastia total do joelho
AVD	Atividades de vida diária
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
EUA	Estados Unidos da América
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
GT	Garganta da tóclea em “TA-GT”
IAC	Implante autólogo de condrócitos
ICD	Índice de Caton-Deschamps
<i>ICRS</i>	<i>International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society</i>
IKDC	<i>International Knee Documentation Committee</i>
IMC	Índice de massa corpórea

Kg	Quilograma
KOOS	<i>Knee Injury and Osteoarthritis Score</i>
LCA	Ligamento cruzado anterior
LCP	Ligamento cruzado posterior
<i>MACI</i>	<i>Matrix-induced autologous chondrocyte implantation</i>
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
OA	Osteoartrite
OCD	Osteocondrite dissecante
<i>PFJ</i>	<i>Patellofemoral joint</i>
<i>PROMs</i>	<i>Postoperative patient-reported outcomes measures</i>
QV	Qualidade de vida
RM	Ressonância magnética
<i>STIR</i>	<i>Short tau inversion recovery</i>
TA	Tuberosidade da tíbia em “TA-GT”
TA-GT	Tuberosidade da tíbia – garganta da tróclea
TAT	Tuberosidade da tíbia
TOA	Transplante osteocondral autólogo
TOH	Transplante osteocondral homólogo
<i>Versus</i>	<i>vs.</i>

## RESUMO

**Introdução:** O implante autólogo de condrócitos (IAC) é opção viável para o tratamento das lesões de cartilagem da articulação femoropatelar (AFP). Entretanto, o impacto que a displasia da tróclea femoral exerce nos resultados clínicos do IAC na AFP ainda é desconhecido

**Objetivo:** Avaliar a influência da displasia da tróclea femoral e da sua gravidade nos resultados clínico-funcionais do IAC para as lesões condrais da AFP segundo os escores KOOS, Lysholm, Tegner e IKDC e índice de falha no seguimento mínimo de 2 anos.

**Métodos:** Estudo clínico, observacional, comparativo (pareado) e retrospectivo de 190 pacientes submetidos ao IAC, por um único cirurgião entre 2007 e 2015, para o reparo de lesões de cartilagem da AFP. As características dos pacientes (idade, sexo, índice de massa corpórea - IMC, diagnóstico, cirurgias prévias e concomitantes), das lesões (número, localização e tamanho) e os escores pré e pós-operatórios dos questionários KOOS, Lysholm, Tegner e IKDC foram coletados. Realizaram-se duas análises de imagem sequenciais utilizando radiografias e ressonância magnética (RM) do joelho. A primeira análise excluiu pacientes com alterações na altura patelar ou distância TA-GT. Dois observadores independentes determinaram o grau de displasia da tróclea na segunda análise das imagens, utilizando as classificações de *Dejour* e *Lippacher*. Quarenta e seis pacientes com seguimento médio de  $3,7 \pm 1,9$  anos e média de idade de  $30,1 \pm 8,8$  anos foram selecionados e distribuídos em dois grupos pareados, um com displasia (23 pacientes) e o outro, controle, sem alterações na tróclea (23 pacientes) e a comparação foi estabelecida baseando-se nos questionários e índices de falha. Na análise secundária excluíram-se os pacientes



com displasia de baixo grau (*Dejour* tipo A) e compararam-se dezoito pacientes com displasia de alto grau (*Dejour* tipos B, C e D) com dezoito sem displasia.

**Resultados:** Os índices de confiança interobservador ( $k$ ) foram 0,774 e 0,924 para as classificações de *Dejour* e *Lippacher*, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças estatisticamente significantes nas características demográficas entre os dois grupos após o pareamento (23 pacientes com displasia da tróclea vs. 23 sem displasia). Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos escores (pré e pós-operatórios,  $p > 0,05$ ) e nas taxas de falha entre os grupos ( $p > 0,999$ ). Além disso, a análise secundária não mostrou diferença estatisticamente significativa nos resultados clínico-funcionais entre pacientes com displasia de alto grau e aqueles sem displasia ( $p > 0,05$ ).

**Conclusão:** A ocorrência e a gravidade da displasia da tróclea femoral não influenciaram os resultados clínico-funcionais e nem o índice de falha do IAC para o tratamento das lesões condrais da AFP no seguimento de médio de 3,7 anos. Assim, a displasia troclear não deve ser considerada contraindicação para o IAC na AFP.

## ABSTRACT

**Background:** Autologous chondrocyte implantation (ACI) is a viable treatment option for cartilage lesions in the patellofemoral joint (PFJ). However, the influence of trochlear dysplasia on ACI outcomes in the PFJ remains undetermined.

**Purpose:** to evaluate the influence of trochlear dysplasia on clinical outcomes after ACI for the treatment of cartilage lesions in the PFJ with a minimum of 2 years follow-up.

**Methods:** A retrospective review of 190 patients submitted to cartilage repair with ACI for focal cartilage defects in the PFJ by a single surgeon was performed. Patient factors, lesion morphology, and pre- and postoperative patient-reported outcomes measures (PROMs) including KOOS, Lysholm, Tegner and IKDC scores were collected. Two imaging analyzes, using knee radiography and MRI, were performed. The first analysis excluded patients with alteration in patellar height or TT-TG distance. Two independent observers determined the presence and grade of trochlear dysplasia in the second image analysis, based on Dejour and Lippacher classifications. Forty-six patients with a mean follow-up of  $3.7 \pm 1.9$  years and mean age of  $30.1 \pm 8.8$  were then stratified into two matched groups based on the presence or absence of trochlear dysplasia (23 vs. 23) and a comparison was established based on PROMs and failure rates. A secondary analysis excluded patients with low-grade dysplasia (Dejour type A) and established a comparison between nineteen patients with high-grade dysplasia (Dejour types B, C and D) and nineteen without trochlear dysplasia.

**Results:** Interobserver reliability ( $k$ ) was 0.774 for the Dejour and 0.924 for the Lippacher classification ( $p < 0.001$ ). There were no statistically significant differences in demographic characteristics between both groups (23 patients with trochlear dysplasia vs. 23 without dysplasia). PROMs at final follow-up did not differ between control and trochlear dysplasia group ( $p > 0.05$ ). No difference was seen regarding failure rates between both groups ( $p > 0.999$ ). Additionally, no differences in clinical outcomes were seen between patients with high-grade dysplasia (Dejour types B, C and D) and patients without dysplasia ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Trochlear dysplasia presence and severity did not influence ACI clinical outcomes in the PFJ at 3.7 years of follow-up. This study suggests that trochlear dysplasia should not be considered as a contra-indication to cartilage repair with ACI in the PFJ.

## **INTRODUÇÃO**

## 1. Introdução

Relatos históricos primordiais sobre o tecido cartilaginoso datam do 4º século A.C. com Aristóteles (384-322 A.C.) que afirmou: "A cartilagem é encontrada onde é uma vantagem que a estrutura sólida seja flexível e gelatinosa para o benefício da carne que a cerca." Entretanto, não tinha ciência da cartilagem articular hialina, sendo essa brevemente descrita por Galeno (130-215 D.C.) em 175 D.C.: "Cartilagens estão espalhadas em algumas partes deles [ossos], como as articulações, para torná-las suaves e a natureza também utiliza cartilagens ocasionalmente como corpos moderadamente complacentes. A cartilagem serve como graxa para as articulações" (BENEDEK, 2006).

O melhor entendimento da composição e da organização da cartilagem hialina surgiu somente no século XVIII com HUNTER (1793) que foi pioneiro ao descrever, de forma detalhada à sua época, utilizando método científico moderno, as características da cartilagem. Observou ainda a baixa capacidade de regeneração do tecido: "uma cartilagem ulcerada é universalmente aceita como uma doença muito problemática que admite uma cura com mais dificuldade do que um osso cariado e que, quando destruída, nunca é recuperada." (HUNTER, 1793).

A cartilagem articular hialina é um tecido orgânico altamente diferenciado e organizado, com propriedades biomecânicas complexas e com grande durabilidade. Possui arquitetura funcional única que suporta ampla variedade de condições de carga axial, incluindo forças de compressão, tensão e de cisalhamento (BUCKWALTER & MANKIN, 1998; WONG & CARTER, 2003). Quando na ausência de lesões e submetida a condições fisiológicas dentro da "zona de homeostase", a cartilagem articular permite a movimentação articular com baixíssimo coeficiente de atrito e indolor de forma vitalícia (DYE, 1996; BUCKWALTER, MANKIN & GRODZINSKY, 2005). A estrutura da cartilagem é basicamente composta por água, colágeno e proteoglicanos e é um

tecido aneural, avascular e hipocelular. Estas características determinam uma capacidade intrínseca de cicatrização bastante limitada, o que torna a abordagem de suas lesões um problema clínico e cirúrgico desafiador (MANKIN, 1982, GRACITELLI et al., 2016).

A lesão focal da cartilagem articular hialina é causa frequente de dor e de limitação funcional em pacientes jovens e ativos (MANKIN, 1982; CHU et al., 2012). A etiologia da lesão é diversa e sua determinação é importante pois diferentes causas determinam tratamentos e prognósticos distintos. Pode ter origem metabólica, genética, vascular ou traumática. Essa última pode ser o resultado de um único episódio de trauma articular direto e de alta energia ou como consequência de múltiplos episódios cíclicos de microtrauma (CARTER et al., 2004; CHU et al., 2012). Além disso, o acometimento conjunto do osso subcondral (lesão osteocondral) é mais comum em certas etiologias (ex.: osteocondrite dissecante (OCD), traumas de alta energia) e deve ser diferenciado de uma lesão condral de superfície pois também influencia na escolha do tratamento e no prognóstico (GRACITELLI et al., 2016, HINCKEL et al., 2020).

A capacidade regenerativa limitada e na ausência de tratamento adequado fazem com que as lesões de cartilagem tendam a aumentar em diâmetro e profundidade com o passar do tempo, levando à degeneração articular. Este processo torna-se ainda mais dramático nas articulações de carga (quadril, joelho e tornozelo), constantemente submetidas a grande estresse mecânico quando comparadas a outras articulações (BUCKWALTER, MANKIN & GRODZINSKY, 2005; CHU et al., 2012). A osteoartrite (OA), consequência final de muitas das lesões condrais, causa grande impacto na sociedade. Além disso, gera um fardo econômico e social que, somente nos Estados Unidos da América (EUA), atingiu mais de 27 milhões de pessoas em 2009 e um custo anual estimado para o seu tratamento de mais de 89 bilhões de dólares (BITTON, 2009).

A articulação do joelho é frequentemente envolvida em lesões sintomáticas em especial a articulação femoropatelar (AFP). Meta-análise recente demonstrou,

com base em estudos de imagens de ressonância magnética (RM), que até 52% dos pacientes com dor apenas ou com OA definida e sintomática dos joelhos apresentam comprometimento da cartilagem femoropatelar caracterizado por dor, rigidez e limitações funcionais (DUNCAN et al., 2009; HART et al., 2017). O mecanismo patogênico das lesões condrais femoropatelares – e consequente OA – geralmente é multifatorial e pode incluir microtrauma crônico repetitivo por distúrbio de alinhamento do mecanismo extensor (excursão patelar anormal) ou trauma agudo, mais comumente relacionado às luxações patelares que estão associadas às lesões de cartilagem em até 95% dos pacientes (NOMURA et al., 2003; GOMOLL et al., 2014).

A abordagem das lesões condrais da patela e da tróclea é um desafio em consequência da biomecânica articular complexa e considerável transmissão de cargas sobre as superfícies condrais durante as atividades de suporte do peso corporal (DRAPER et al., 2011; STRAUSS et al. 2013; MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018). Durante atividades simples de vida diária a AFP está sujeita a forças de alta magnitude. Os esforços de subir ou descer escadas e dos exercícios de agachamento, por exemplo, podem gerar forças de reação articular que chegam a 3,3 e 7,6 vezes o peso corporal, respectivamente (REILLY & MARTENS, 1972; KAUFFMAN et al., 1991; BESIER et al., 2005).

A conduta conservadora permanece como primeira linha do tratamento das lesões condrais femoropatelares, mesmo considerando todas as peculiaridades da AFP. De forma genérica, tem como objetivo o alívio da inflamação e o controle da dor para permitir a recuperação funcional articular, o que pode ser obtido com analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais e infiltrações intra-articulares (MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018; SCOTT & INSALL, 2018). Além disso, incentiva-se a redução de peso corporal para aliviar a sobrecarga articular, o fortalecimento muscular para a melhor absorção de cargas fisiológicas sobre o joelho e a modificação das atividades físicas e de vida diária para prevenir o agravamento dos sintomas (ex.: dor) (STRAUSS et al., 2011; DRAPER et al.,

2011; CHIU et al., 2012). O tratamento conservador dos pacientes com dor anterior no joelho deve ser estendido por pelo menos 3 meses antes de se considerar a intervenção cirúrgica, pois a maioria vai apresentar alívio da dor com a associação da fisioterapia, evitando-se assim um procedimento invasivo (WERNER, 2014; MOSIER et al., 2016).

O tratamento cirúrgico da cartilagem com diversas formas de reparo é, portanto, indicado após esgotadas todas as medidas conservadoras para a melhora clínico-funcional. Para aqueles pacientes que apresentam diagnóstico mais preciso da origem da lesão condral, inclusive com história evidente de traumas agressivos (ex.: luxações femoropatellares, antecedente de fraturas articulares, torções ou contusões), a abordagem cirúrgica pode ser indicada mais precocemente. Ao tratamento específico da lesão condral podem ser associadas eventuais correções dos desvios anatômicos e de outras lesões associadas (ex.: ruptura do ligamento femoropatelar medial, retirada de corpos livres, etc.) (DEJOUR et al., 1994; DEJOUR & LOCATELLI, 2001).

Os primeiros relatos sobre a cartilagem articular são bastante antigos, conforme já exposto anteriormente, mas o reparo direto de suas lesões apenas evoluiu de forma substancial no século XX, muito em virtude de suas características singulares (BENEDEK, 2006). As opções de tratamento cirúrgico disponíveis para as lesões focais de cartilagem no joelho, em especial para a AFP incluem: desbridamento simples, procedimentos de estímulo direto da medula óssea subcondral (ex.: microfratura ou *drilling*) com ou sem *augmentation* (ex.: *autologous matrix-induced chondogenesis–AMIC*), transplante osteocondral autólogo (TOA), transplante osteocondral homólogo (TOH), cartilagem articular particulada autóloga ou homóloga e implante autólogo de condrocitos (IAC) (GRACITELLI et al., 2016; MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018).

A escolha da técnica mais adequada depende das características morfológicas e etiológicas da lesão condral, além do tipo do paciente. Quanto às características da lesão, consideram-se: a articulação do joelho envolvida –



femorotibial (AFT) ou AFP; a localização na superfície articular – facetas lateral ou medial da patela ou da tróclea, ainda se mais proximal ou distal na referida superfície; o tamanho da área medida em cm<sup>2</sup>; a profundidade – lesões de espessura condral parcial ou total da cartilagem; com ou sem envolvimento do osso subcondral; se as lesões são contidas – possuem cartilagem saudável em suas margens – ou não contidas. A etiologia da lesão também é importante, pois muitas vezes determina o prognóstico (ex.: OCD juvenil vs. OCD do adulto, lesão traumática vs. degenerativa), a presença de possíveis alterações anatômicas (ex.: instabilidade femoropatelar) ou outras lesões associadas (ex.: luxação femoropatelar traumática). Quanto às características dos pacientes, avaliam-se: a idade, o índice de massa corpórea (IMC), o alinhamento do membro e do mecanismo extensor. Atenção também deve ser dada a possíveis comorbidades clínicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e obesidade. Considera-se também o nível de atividade física do paciente (PAREEK et al., 2016; KRILL et al., 2018).

O IAC é uma técnica de reparo de cartilagem articular que vem se desenvolvendo há mais de 25 anos. Apesar de as pesquisas com relação ao IAC terem evoluído, o princípio da técnica permanece, ou seja, é realizada em dois tempos cirúrgicos: biópsia artroscópica da cartilagem articular saudável no primeiro tempo, expansão dos condrócitos *in vitro* e implantação dos condrócitos no segundo tempo cirúrgico sob uma membrana biológica utilizada para cobertura e estabilização das células. O IAC foi introduzido no Brasil apenas recentemente em protocolos de pesquisa específicos, mas sua utilização vem crescendo em alguns hospitais da cidade de São Paulo e os pacientes vêm apresentando bons resultados (COHEN et al., 2008; GOBBI et al., 2010; NERY et al., 2010).

A membrana biológica utilizada no IAC de primeira geração foi o periósteo, retirado da região anteromedial proximal da tíbia do próprio paciente (BRITTBERG et al., 1994). Entretanto, esta primeira geração mostrou maior risco

de hipertrofia da membrana periosteal causando sintomas mecânicos (osteófito intralesional) com resultados clínicos insatisfatórios – maior taxa de reoperação e piores escores funcionais – quando comparada com gerações posteriores e foi gradativamente substituída por membrana de colágeno –*scaffolds* sintéticos biodegradáveis de dupla camada para crescimento de condrócitos (IAC de segunda geração) (JUNGMANN et al., 2012; NIEMEYER et al., 2014). Além disso, alguns *scaffolds* apresentam potencial para condroindução e condrocondução *in vivo* (FILARDO et al., 2013). A atual terceira geração do IAC, também chamada de implantação de condrócitos autólogos induzidos por matriz (*matrix-induced autologous chondrocyte implantation–MACI*) considera ainda a cultura *in vitro* dos condrócitos, mas a sua replicação ocorre dentro de uma membrana de colágeno tridimensional que será implantada (HINCKEL & GOMOLL, 2017). Embora envolva os mesmos potenciais associados aos *scaffolds*, a aplicação do *MACI* simplifica a cirurgia, excluindo o passo da injeção dos condrócitos sob a membrana biológica e elimina a preocupação quanto à vedação à prova d'água para garantir a contenção de condrócitos na lesão. Os estudos com a utilização de membranas sintéticas (segunda e terceira gerações) mostram taxas menores de reoperação em relação ao IAC periosteal (20% vs.30%, em média), melhores escores funcionais (Lysholm, 82 vs.75; IKDC, 76 vs.68), mas ainda há necessidade de mais estudos comparativos para demonstrar alguma superioridade da terceira geração frente à anterior (NIEMEYER et al., 2010; NIEMEYER et al., 2014; GILLE et al., 2016; GOMOLL et al., 2017).

O IAC é indicado mais precisamente para lesões condrais de espessura total, maiores que 3 a 4 cm<sup>2</sup>e pode ser realizado tanto na AFT quanto na AFP, embora para esta última normalmente a técnica passa a ser considerada em lesões a partir de 2 cm<sup>2</sup>(MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018). A avaliação pré-operatória da condição do osso subcondral com o auxílio de imagens de RM do joelho é imperativa. Lesões que mostram alterações da placa

subcondral podem necessitar de enxerto ósseo concomitante ao IAC (técnica “sanduíche”) ou do transplante osteocondral (TOA ou TOH) (BARTLETT et al., 2005; VIJAYAN et al., 2012; GRACITELLI et al., 2016 MINAS et al., 2018). A técnica deve ser evitada em pacientes previamente submetidos aos procedimentos de estimulação da medula óssea (ex.: microfratura) e com alterações subcondrais significativas tais como degenerações císticas e edema subcondral extenso (MINAS et al., 2009; JUNGSMANN et al., 2012). A contenção adequada oferecida pela lesão com cartilagem saudável em todas as margens deve ser observada. Isso deve ser considerado para que exista uma boa situação de ancoragem da membrana biológica, feita por meio da sutura com fios absorvíveis e/ou uso da cola de fibrina para que não ocorra o extravasamento com perda dos condrócitos. As lesões ideais, contidas para o IAC, podem ser um desafio específico em relação à AFP devido à maior irregularidade anatômica observada em suas superfícies articulares em comparação à AFT. Assim, frente a lesões condrais femoropatelares complexas, a associação de outros procedimentos de cartilagem ao IAC pode ser necessária. Uma lesão não contida, por exemplo, pode necessitar de um TOA em suas margens para torná-la contida e permitir a ancoragem do IAC (DUIF et al. 2015).

As contraindicações para o IAC incluem as artrites inflamatórias, obesidade grau III, tabagismo e pacientes incapazes (ex.: déficits cognitivos ou neuromusculares) ou não dispostos a cumprir o longo processo de reabilitação e de restrições de atividades durante a recuperação pós-operatória (KRILL et al., 2018). As lesões bipolares – em ambas as superfícies articulares, patela e tróclea – foram, de início, consideradas uma contraindicação para o IAC de forma primária, entretanto mais recentemente o procedimento tem exibindo resultados encorajadores mesmo nestes casos, com melhora de 50 a 75% no escore WOMAC e diminuição média de 73% nos níveis de dor (MINAS et al, 2010; OSSENDORF et al., 2011; MINAS et al., 2014; OGURA et al., 2019).

O custo final total a curto prazo do IAC é um dos maiores problemas relacionados ao procedimento, podendo alcançar dezenas de milhares de dólares. Mesmo assim, a relação custo-benefício parece estar dentro da faixa de outros procedimentos relacionados à cartilagem quando se considera o longo prazo (acima de 10 anos) e o potencial adiamento expressivo da necessidade de condutas mais agressivas e dispendiosas como as artroplastias parciais (APJ) ou totais do joelho (ATJ) (PAREEK et al., 2016; MISTRY et al., 2017; OGURA et al., 2017).

Os resultados do IAC na AFP vêm sendo extensivamente estudados na literatura há algum tempo. Relatos primordiais dos desfechos do IAC para a AFP foram inicialmente desapontadores, principalmente quando comparados aos da AFT. O primeiro relato de 1994 demonstrou bons e excelentes resultados apenas em 28% dos casos contra 87% do IAC na AFT (BRITTBURG et al., 1994). O desenvolvimento mais aprimorado da técnica e a melhor compreensão da biomecânica femoropatelar permitiram a identificação mais precisa das alterações anatômicas (ex.: excursão patelar anormal). Assim, os respectivos tratamentos puderam ser indicados de forma concomitante e com isso os resultados tornaram-se satisfatórios nos últimos anos com bons e excelentes por volta de 70 a 80%, porém ainda ligeiramente abaixo dos bons resultados da AFT que estão entre 85 e 90%. (MINAS & BRYANT, 2005; MANDELBAUM et al., 2007; GOBBI et al., 2009; VANLAUWE et al., 2012; FILARDO et al., 2014; NAWAZ et al., 2014).

A cobertura de grandes lesões (maiores que 10 a 15 cm<sup>2</sup>) e a facilidade de se adaptar aos contornos mais complexos da AFP tornaram o IAC uma das técnicas de reparo de cartilagem de escolha para o tratamento das lesões condrais mais extensas da articulação. Recente meta-análise mostrou que, nos EUA e na Europa, o IAC foi utilizado como primeira opção de tratamento de lesões condrais para a AFP em 65,7% dos casos (GOBBI et al., 2015; MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018; HINCKEL et al., 2020). Em estudo

multicêntrico americano, GOMOLL et al. (2014) demonstraram bons e excelentes resultados clínico-funcionais em 86% dos pacientes submetidos ao IAC na patela, com taxa de falha (necessidade de revisão por novo procedimento) de 8% em seguimento médio de 4 anos (GOMOLL et al., 2014). Resultados similares foram obtidos por VON KEUDELL et al. (2017) que observaram resultados clínico-funcionais bons e excelentes em 83% para as lesões condrais da patela e taxa de falha de 10% em seguimento médio de 15 anos (VON KEUDELL et al., 2017).

A distribuição da carga intra-articular pode ser influenciada por vários fatores dada a biomecânica complexa da AFP. Assim, anormalidades anatômicas como mau alinhamento do mecanismo extensor, altura patelar alterada, displasia troclear, anteversão aumentada do colo femoral, entre outros fatores, podem levar ao aumento das forças de contato e conseqüentemente à lesão condral (VAN HAVER et al., 2015; MEHL et al., 2016; FRANCIOZI et al., 2017; FRANCIOZI et al., 2019). Portanto, a identificação e a correção desses fatores muitas vezes se fazem necessárias para maximizar os resultados clínico-funcionais após o reparo condral femoropatelar. O efeito deletério que algumas alterações anatômicas exercem nos resultados das cirurgias de reparo da cartilagem articular foi demonstrado em diversos estudos (PASCUAL-GARRIDO et al., 2009; VASILIADIS et al., 2011; MEHL et al., 2019; HINCKEL et al., 2020). Pacientes com mau alinhamento do mecanismo extensor, por exemplo, são normalmente submetidos a cirurgia de realinhamento femoropatelar concomitantemente ao reparo de cartilagem (TRINH et al., 2013).

A osteotomia de Fulkerson é um procedimento comumente utilizado em combinação com o IAC femoropatelar, pois ao anteromedializar a tuberosidade da tíbia (TAT) promove a redistribuição e redução das cargas nas superfícies articulares, além de atuar sobre os distúrbios primordiais que são a excursão patelar anormal e a instabilidade femoropatelar (FULKERSON, 1983; FULKERSON et al., 1990). Esse mesmo procedimento possibilita ainda a

eventual correção da altura patelar, com o destaque completo da TAT para deslocamento distal no mesmo tempo cirúrgico (SHERMAN et al., 2014), otimizando assim os resultados clínico-funcionais das técnicas específicas para a cartilagem femoropatelar. Estudos prévios compararam o IAC femoropatelar realizado com e sem a osteotomia e mostraram a expressiva melhora que o procedimento realizado com osteotomia proporcionou aos resultados clínico-funcionais do reparo de cartilagem na AFP, aumentando sua sobrevida, melhorando sintomas residuais e elevando os bons e excelentes resultados de 30 para 80% em média. Atualmente é amplamente indicada de forma concomitante ao IAC femoropatelar, auxiliando no tratamento da instabilidade femoropatelar quando presente e, em especial, quando se consideram as lesões condrais da região lateral e distal da superfície articular patelar (PIDORIANO et al., 1997; HENDERSON et al., 2006; TRINH et al., 2013; GILLOGLY & ARNOLD, 2014; OGURA et al., 2019). Mesmo com todas as vantagens biomecânicas e clínicas proporcionadas pelos procedimentos concomitantes ao reparo de cartilagem, a exemplo da osteotomia de Fulkerson, a correção de outras alterações anatômicas apresenta um grau de dificuldade maior e sua utilização ainda é controversa.

A displasia troclear quando presente é responsável por alterar as pressões intra-articulares, elevando o risco de lesões condrais e contribui para a instabilidade femoropatelar (DEJOUR et al., 1994; VAN HAVER et al., 2015; MEHL et al., 2016; DURAN et al., 2017; AMBRA et al., 2019). Apresenta-se ainda como um desafio durante a abordagem das lesões condrais femoropatelares. As cirurgias de correção da displasia troclear como a trocleoplastia têm apresentado resultados promissores, mas suas indicações são bastante discutíveis e objetivam principalmente o tratamento da instabilidade femoropatelar comumente presente nestes casos. Entretanto, ela não engloba todos os tipos da displasia da tróclea com seus respectivos graus de gravidade. As trocleoplastias são ainda tecnicamente exigentes, difíceis e consideradas agressivas. As avaliações dos pacientes são bastante heterogêneas entre os estudos o que tornam

complicadas as possíveis comparações e as meta-análises (NTAGIOPOULOS, BYN & DEJOUR, 2013; VAN SAMBEECK et al., 2018). Além disso, demonstra-se que a longo prazo (acima de 10 anos) as trocleoplastias não previnem a OA da AFP e taxas de conversão para artroplastia podem chegar a 20% (ROUANET et al., 2015). Deste modo, opta-se muitas vezes por realizar o procedimento de reparo da cartilagem femoropatelar, por exemplo o IAC, mesmo na presença da displasia troclear, corrigindo apenas as outras alterações anatômicas encontradas como a altura patelar, lateralização do mecanismo extensor, etc. Até o presente momento a literatura apresenta-se escassa acerca da real influência da displasia da tróclea femoral nos resultados clínico-funcionais do IAC e apenas um estudo recente avaliou a possível influência da displasia troclear nos resultados do IAC na superfície articular da patela (MEHL et al., 2019). Não há conhecimento, até o presente momento, de nenhum estudo comparativo que avaliasse o impacto da ocorrência, de forma isolada, da displasia da tróclea e de seus diferentes graus nos resultados clínico-funcionais do IAC.

O presente estudo propõe-se avaliar a influência da displasia da tróclea femoral nos resultados clínico-funcionais do IAC para o tratamento de lesões condrais femoropatelares. A hipótese aventada é que a presença e o grau da displasia troclear poderiam afetar negativamente os resultados clínico-funcionais do IAC na AFP.

## **OBJETIVOS**



## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Primário**

Avaliar a influência da displasia da tróclea femoral nos resultados clínico-funcionais do implante autólogo de condrócitos (IAC) para as lesões condrais da articulação femoropatelar (AFP) segundo os escores KOOS, Lysholm, Tegner e IKDC e índice de falha no seguimento mínimo de 2 anos.

### **2.2 Objetivo Secundário**

Avaliar a influência do grau da displasia da tróclea femoral nos resultados clínico-funcionais do IAC para as lesões condrais da AFP segundo os escores KOOS, Lysholm, Tegner e IKDC e índice de falha no seguimento mínimo de 2 anos.

### **2.3 Hipótese**

A displasia da tróclea femoral, em especial as de alto grau, exercem influência negativa nos resultados clínico-funcionais do IAC para o tratamento das lesões condrais da AFP.

**LITERATURA**

### 3. Literatura

#### 3.1 Implante Autólogo de Condrócitos (IAC) – Evolução e Estudos Experimentais

CAMPBELL et al. (1963), CHESTERMAN & SMITH (1968), GREEN (1977) e HIRASAWA et al. (1978) realizaram estudos experimentais em animais nos quais foram realizados reparos de cartilagem articular por meio de transplantes homólogos de cartilagem articular ou condrócitos isolados de sua matriz extracelular. Em seus artigos demonstram a viabilidade inicial dos tecidos transplantados, porém, com alterações degenerativas tardias e dificuldade de integração ao tecido adjacente. (CAMPBELL et al., 1963; CHESTERMAN & SMITH., 1968; GREEN, 1977; HIRASAWA et al., 1978);

MALEJCZYK & MOSKALEWSKI (1988) e SKAWABE & YOSHINAO (1991) em estudos em animais de pequeno porte demonstraram o envolvimento da resposta imunológica na rejeição e conseqüente falha do reparo de lesões condrais de espessura total tratadas com cartilagem articular homóloga, além do risco de transmissão de doenças infecciosas (MALEJCZYK & MOSKALEWSKI, 1988; KAWABE & YOSHINAO, 1991).

O'DRISCOLL, KEELEY & SALTER (1986) em estudo experimental com coelhos evidenciaram a importância da cobertura dos defeitos de cartilagem articular pela utilização de membrana de perióstio autólogo. O grupo em que a cobertura do defeito da cartilagem foi realizada com membrana biológica apresentou melhor preenchimento da articulação, além da melhor qualidade do tecido regenerado em comparação ao efeito observado no grupo controle (O'DRISCOLL, KEELEY & SALTER, 1986). Esses autores, em segundo estudo experimental em coelhos, demonstraram a importância da movimentação

articular passiva pós-operatória para a maturação tecidual após procedimentos com cartilagem. Os resultados mostraram que o grupo submetido ao protocolo de movimentação passiva apresentou melhor maturação do regenerado articular, além da menor evolução das lesões articulares degenerativas, quando comparado ao grupo que havia sido mantido imobilizado (O'DRISCOLL, KEELEY & SALTER, 1988).

GRANDE et al. (1989) realizaram um estudo modelo pioneiro do IAC utilizando coelhos. Esses autores compararam a capacidade intrínseca de cicatrização de lesões de cartilagem sem nenhum tratamento específico aplicado (controle) ao do tratamento com o transplante autólogo de condrócitos com cobertura de perióstio. A análise foi qualitativa e quantitativa utilizando-se microscopia de luz. Em média 82% dos defeitos de cartilagem tratados com o transplante foram reconstituídos contra 18% do grupo controle. Macroscopicamente, no grupo tratado foi demonstrada a diminuição da sinovite reacional e das alterações degenerativas da articulação. Apesar de publicado no ano de 1989, este estudo foi iniciado em 1984 e foi largamente discutido na Europa, conforme demonstra MENCHE, PITMAN & PETERSON (1984) no Primeiro Congresso Europeu de Cirurgia do Joelho e Artroscopia (GRANDE et al., 1989; MENCHE, PITMAN & PETERSON, 1984).

CAPLAN (1991) realizou extensa revisão literária de estudos experimentais sobre terapia celular, além de compilar estudos próprios anteriores, e denomina o termo “células mesenquimais” para as células pluripotentes de origem mesodérmica obtidas da medula óssea. Em seu trabalho desenvolveu vários protocolos visando à diferenciação das células pluripotentes em diferentes tecidos (osso, cartilagem, etc.). Em sua discussão ele aventa a possibilidade da expansão e diferenciação celular *in vitro* e posterior autotransplante, otimizando e tornando realidade a terapia celular com transplantes autólogos. (CAPLAN, 1991).

BRITTBURG et al. (1996) demonstraram em coelhos a superioridade do reparo de lesões condrais de espessura total na superfície patelar do joelho utilizando periósteo e condrócitos expandidos *in vitro* por duas semanas quando comparado ao grupo controle tratado apenas com periósteo. Todos os escores histológicos melhoraram no grupo tratado com o IAC e os autores demonstraram ainda que nesse grupo a maturação hialina do tecido neoformado ocorreu mesmo após um ano do reparo (BRITTBURG et al., 1996).

BREINAN et al. (1997) compararam as características histomorfométricas do reparo de cartilagem em três grupos de cães com lesões condrais do joelho tratados de forma distinta: 1) IAC com periósteo; 2) cobertura da lesão apenas com periósteo; 3) lesão sem tratamento (grupo controle). Curiosamente, diferente dos resultados de estudos experimentais prévios, esses autores não encontraram diferença estatisticamente significativa para nenhum parâmetro qualitativo avaliado entre os grupos. Os resultados obtidos, de acordo com os autores, podem ser atribuídos a diferenças intrínsecas do modelo utilizado, como a espessura da cartilagem, os padrões de suporte de carga no pós-operatório, o local dos defeitos ou mesmo a idade mais avançada dos animais (BREINAN et al., 1997).

RAPKO et al. (2010) publicou o protocolo para correta identificação das células de condrócitos e de sinoviócitos das amostras de cartilagem. Este estudo descreve também a normativa da expansão celular de forma mais detalhada (RAPKO et al., 2010).

BIANT et al. (2017) em estudo laboratorial controlado compararam a viabilidade celular do IAC de terceira geração (*Matrix-induced autologous chondrocyte implantation – MACI*) em joelhos de cadáveres humanos realizado de forma aberta ou por artroscopia. Foram utilizados oito joelhos em cada grupo,

demonstrando-se que a viabilidade dos condrócitos chega a ser 16 vezes maior nos implantes de joelhos operados de forma aberta comparada à dos pacientes operados por artroscopia (37,34% de células viáveis no grupo de cirurgia aberta versus 3,62% no grupo de cirurgia artroscópica). Na discussão afirmam que este fenômeno provavelmente ocorre devido ao maior tempo de manipulação do implante quando realizado por artroscopia, além do uso dos instrumentais do artroscópio para o seu posicionamento através dos portais e no leito da lesão. Os autores recomendam ainda que a técnica aberta com mini incisão deve ser utilizada até que estudos comparativos a longo prazo estejam disponíveis (BIANT et al., 2017).

FRANCIOZI et al. (2017) utilizaram um novo *scaffold* composto do polímero parileno para o tratamento de lesões condrais induzidas nos joelhos bilaterais de ratos. O tratamento com o *scaffold* foi realizado em um joelho e o lado contralateral serviu de controle. Os autores demonstraram maior expressão de colágeno tipo II, melhores escores histológicos e menor inflamação nos joelhos tratados comparados aos controles (FRANCIOZI et al. 2017).

### **3.2 IAC – Estudos Clínico-funcionais**

BRITTBERG et al. (1994) publicaram a primeira série de casos de pacientes submetidos ao IAC para lesões profundas de cartilagem no joelho. No total 23 pacientes, 16 com lesões femorais e 7 patelares, foram submetidos ao IAC. No pós-operatório os pacientes foram avaliados clinicamente e por dois exames artroscópicos seriados com biópsia (3 meses e 12 a 46 meses após o procedimento inicial). Após acompanhamento médio de 2 anos, os resultados clínicos foram bons ou excelentes em 14 dos 16 transplantes condilares (88%). Dois pacientes necessitaram de uma segunda cirurgia devido à grave deterioração do transplante. Pelo resultado da biópsia aspecto de cartilagem hialina foi mostrado em 11

transplantes. Nos 7 pacientes submetidos ao transplante patelar, com acompanhamento médio de 3 anos, os resultados apresentados foram: 2 bons ou excelentes (29%), 3 regulares e 3 ruins. Destes, 2 necessitaram de uma reabordagem cirúrgica devido à evolução para condromalácia grave. Apenas um transplante apresentou aspecto de cartilagem hialina ao exame de biópsia. Considerado um dos estudos pioneiros mais importantes do IAC, além de apresentarem o preparo e técnica cirúrgica, os autores concluem que o IAC pode ser utilizado para o reparo de lesões profundas da articulação femorotibial (AFT). (BRITTBURG et al., 1994).

MINAS (1999) publicou artigo de revisão sobre a utilização do IAC para o tratamento de lesões focais de cartilagem do joelho. Neste artigo discute mais detalhadamente aspectos técnicos do procedimento, além de apresentar os resultados clínicos dos trabalhos até o momento (MINAS, 1999).

PETERSON et al. (2000) em estudo retrospectivo analisaram os resultados clínicos, artroscópicos e histológicos de 101 pacientes com lesões condrais no joelho tratados com o IAC. O acompanhamento pós-operatório variou de 2 a 9 anos. Os autores utilizando escores funcionais encontraram resultados clínicos bons a excelentes-- em: 92% das lesões femorais condilares isoladas; 89% das lesões por osteocondrite dissecante; 75% das lesões femorais condilares com reparo do ligamento cruzado anterior (LCA) concomitante; 67% das lesões múltiplas; 65% das lesões patelares. A análise artroscópica (por meio do sistema de pontuação de Brittberg) de 53 pacientes demonstrou boa cobertura dos defeitos, boa aderência ao osso subjacente, integração adequada à cartilagem adjacente e rigidez próxima à cartilagem saudável nesses pacientes. A análise histológica de 37 biópsias evidenciou proporção de tecido hialino na maioria das amostras obtidas. Os autores ainda documentaram resposta hipertrófica do periósteo em 26 das artroscopias realizadas, além da ocorrência de 7 falhas

durante o período avaliado. Novamente, piores resultados do IAC foram demonstrados na articulação femoropatelar (AFP). No entanto, em sua discussão, os autores afirmam a importância dos procedimentos de realinhamento patelar para a otimização dos resultados do IAC. Demonstram ainda que, em sua série, 14 pacientes necessitaram de algum procedimento de realinhamento patelar, elevando as taxas de sucesso do IAC na AFP de 29% para 79% (PETERSON et al., 2000).

PETERSON et al. (2002) avaliaram biomecânicamente 11 pacientes do total de 61 submetidos ao IAC com acompanhamento médio de 7,4 anos (variação de 5 a 11 anos). Durante o exame de artroscopia subsequente, por meio de identificação eletromecânica esses autores verificaram que a rigidez do tecido formado na região do implante equivalia a 90% ou mais da rigidez da cartilagem normal em 8 pacientes. Realizaram também a biópsia de 12 amostras do tecido e mostraram, por meio de preparos histológicos com marcadores, tecido com características hialinas em 8 amostras. Neste artigo, os autores também realizaram a análise clínica de sua coorte original e demonstraram a durabilidade dos resultados clínicos do IAC em até 11 anos (PETERSON et al., 2002).

PETERSON et al. (2003) demonstraram bons resultados a médio prazo (acompanhamento médio de 5,6 anos) após a utilização do IAC para o tratamento de osteocondrite dissecante. Em sua série de 58 pacientes mostraram a melhora de todos os escores funcionais e da dor, além de excelentes resultados macroscópicos do implante avaliados por meio de exame de artroscopia pós-operatória. Apenas 2 pacientes apresentaram falha ao final do tempo de acompanhamento (PETERSON et al., 2003).

ROSENBERGER et al. (2008) avaliaram clinicamente uma série de pacientes com mais de 45 anos submetidos ao IAC para o tratamento de lesões condrais



focais de espessura total no joelho. Foi feita a autoavaliação em 72% dos pacientes com resultados excelentes ou bons. Em relação ao pré-operatório 78% melhoraram e 81% escolheriam o IAC como opção de tratamento. Neste estudo demonstraram que mesmo pacientes mais idosos podem ser submetidos ao tratamento com o IAC e que seus resultados eram comparáveis aos de grupos de pacientes mais jovens. A necessidade de cirurgias subsequentes para correção da hipertrofia do implante e liberação de aderências mostrou que a proporção parece ser comparável à dos outros grupos. Os pacientes submetidos ao IAC na AFP, em sua maioria, receberam algum tipo de correção do alinhamento extensor para otimização dos resultados clínicos (ROSENBERGER et al., 2008).

GOMOLL et al. (2009) realizaram uma coorte prospectiva e multicêntrica para avaliar as taxas de falha e reoperação dos pacientes tratados com o IAC com membrana biológica de colágeno (IAC de segunda geração), produto *off-label* à época de realização do estudo. Com total de 101 pacientes submetidos ao IAC de segunda geração e 300 pacientes submetidos ao IAC com periósteo (IAC de primeira geração) demonstraram uma taxa de reoperação menor no primeiro grupo (5% vs. 25,7%,  $p < 0,0001$ ) e taxa de falha comparáveis em ambos os grupos (5% vs. 2,3%,  $p = 0,2$ ). A grande maioria dos pacientes com IAC de primeira geração foi reabordada devido à hipertrofia do implante, conforme já demonstrado em estudos anteriores (GOMOLL, et al., 2009).

ZASLAV et al. (2009) publicaram uma coorte prospectiva multicêntrica com seguimento de 2 anos. Todos os 126 pacientes que completaram o protocolo haviam sido submetidos ao IAC após a falha de outro procedimento de cartilagem prévio para a mesma lesão. Apesar de encontrar um índice de sucesso de 76%, considerado inferior quando comparado com outras séries de IAC como tratamento primário, os autores mostraram que o IAC ainda assim é uma opção viável e que apresenta bons resultados para o tratamento de reparos de cartilagem

com falhas prévias. Os autores ainda atentaram para o fato de uma alta taxa de reoperação de 49% nesse tipo de paciente, sendo os principais motivos a artrofibrose e a hipertrofia do implante (ZASLAV et al., 2009).

MINAS et al. (2009) em uma ampla coorte prospectiva de 321 pacientes evidenciaram o impacto negativo de procedimentos estimulantes da medula óssea (*drilling* e microfratura) realizados em cirurgia previa no leito de implantação do IAC. Comparando os índices de falha, demonstraram que no grupo em que se realizou algum procedimento prévio no osso subcondral o índice de falha foi 3 vezes maior comparado ao do grupo sem cirurgia prévia (26% versus 8% nos índices de falha). Este trabalho foi importante pois provou a relevância de o osso subcondral estar intacto no leito da lesão em que será realizado o IAC. Além disso, concluíram que os procedimentos estimulantes da medula óssea - *drilling* e microfratura – devem ser indicados com cautela em lesões de cartilagem grande passíveis de realização de um segundo procedimento como o IAC no futuro (MINAS et al., 2009).

PETERSON et al. (2010) e BERIS et al. (2012) publicaram os resultados clínicos do IAC a longo prazo (entre 10 e 20 anos de acompanhamento). Os dois grupos mostraram que bons níveis de todos os escores funcionais avaliados foram mantidos e em patamares mais elevados do que os escores pré-operatórios. Também foram concordantes em demonstrar resultados bons a excelentes em mais de 80% dos pacientes com índices de falha e reoperação menores que 10% e de 10 a 15%, respectivamente, no final do tempo de seguimento (PETERSON et al., 2010; BERIS et al., 2012).

MINAS et al. (2010) e OSSENDORF et al. (2011) demonstraram bons resultados do uso do IAC para o tratamento de lesões mais complexas de cartilagem, incluindo lesões grandes (maiores que 10 cm<sup>2</sup>), bipolares, múltiplas e pré-

artríticas. Apesar de resultados inferiores quando comparados ao IAC realizado para lesões focais, o IAC nesses casos pode ser realizado como procedimento de salvação da articulação, evitando procedimentos mais agressivos e limitantes como as artroplastias (MINAS et al., 2010; OSSENDORF et al., 2011).

NIEMEYER et al., (2010) realizaram uma coorte prospectiva de pacientes submetidos ao IAC de segunda geração (membrana de colágeno) para o tratamento de diferentes tipos de lesões focais de cartilagem no joelho. Demonstraram bons resultados a curto prazo, com melhora dos escores funcionais e índice de falha de 5,9% (NIEMEYER et al, 2010).

STRAUSS et al. (2011) revisaram a literatura sobre a avaliação e abordagem de lesões focais de cartilagem do joelho, com destaque principalmente à utilização do IAC como forma de tratamento (STRAUSS et al., 2011).

JUNGMANN et al. (2012) em uma coorte extensa de 413 pacientes submetidos ao IAC (primeira, segunda e terceira geração) determinaram fatores preditivos da necessidade de reintervenção após o tratamento com a técnica de reparo de cartilagem. Os dados demonstraram que o sexo feminino, cirurgias prévias realizadas no joelho, procedimentos prévios de estimulação da medula óssea subcondral (ex.: microfratura) e IAC de primeira geração (periósteo) apresentavam risco relativo elevado de realização de cirurgia de revisão após o IAC (JUNGMANN et al., 2012).

FILARDO et al. (2013) realizaram uma revisão acerca do tratamento das lesões de cartilagem utilizando *scaffolds*, incluindo o IAC. Apresentam resultados clínicos de diversos trabalhos, além de detalhes técnicos das diferentes modalidades de tratamento. Concluem, entretanto, que até o momento presente

da revisão a literatura é escassa de trabalhos comparativos, com melhores desenhos e de maior impacto (FILARDO et al., 2013).

NIETHAMMER et al. (2014) evidenciaram, por meio de estudo de imagens de RM do joelho, o tempo prolongado de maturação do IAC. Analisando casos de 13 pacientes demonstraram que a maturação tecidual é de 1 a 2 anos (NIETHAMMER et al., 2014).

MINAS et al. (2014) demonstraram os resultados do IAC a longo prazo em uma série de casos com o seguimento mínimo de 10 anos (12 anos em média). A sobrevida total do implante no período foi de 71% e 75% dos pacientes apresentaram função aprimorada ao final do seguimento. Pacientes com história de procedimentos prévios estimulantes da medula óssea subcondral (ex.: microfratura) e/ou com defeitos de cartilagem muito grandes apresentaram risco aumentado de falha do procedimento (MINAS et al., 2014).

NAWAZ et al. (2014) analisaram resultados de médio a longo prazo de 827 casos de IAC realizados em diferentes localizações do joelho. Confirmando dados de trabalhos prévios demonstraram sobrevida global de 78,2% e 50,7% em 5 e 10 anos, respectivamente. Interessantemente, não encontraram diferenças de sobrevida entre as diferentes gerações (primeira, segunda e terceira) de IAC avaliadas. Pacientes submetidos a procedimentos de cartilagem previamente ao IAC apresentaram índice de falha 5 vezes maior comparados aos que não receberam tratamento prévio (NAWAZ et al., 2014).

DUIF et al. (2015), por meio de revisão da literatura, demonstraram que a combinação de diferentes procedimentos de reparo de cartilagem pode ser necessária para o tratamento de casos complexos de lesões condrais. A realização de um transplante osteocondral autólogo (TOA) pode ser necessária para

transformar um defeito previamente não-contido em contido, para então possibilitar a execução de um IAC no mesmo tempo cirúrgico. Relatos de casos da literatura demonstram bons resultados nesses tratamentos conjugados (DUIF et al., 2015).

GILLE et al. (2016) demonstraram bons resultados do MACI a longo prazo em 15 pacientes com seguimento médio de 16 anos. Houve melhora de três escores funcionais avaliados: Lysholm, IKDC e Tegner (GILLE et al., 2016).

OGURA et al. (2017) publicaram recentemente a primeira série de casos de pacientes submetidos ao IAC com mais de 20 anos de seguimento. Com 23 pacientes avaliados seus resultados demonstraram taxa de sobrevivência do implante de 63% em 20 anos. O joelho nativo foi mantido em 79% dos pacientes e 4 necessitaram de conversão para artroplastia total do joelho (ATJ). De todos os escores funcionais avaliados, apenas o WOMAC e o SF-36 não sustentaram melhora estatisticamente significativa após 20 anos em comparação com o pré-operatório (OGURA et al., 2017).

HINCKEL & GOMOLL (2017) realizaram recente estudo de revisão da literatura sobre o ACI e o *MACI* (terceira geração de ACI). Neste artigo discutem as técnicas de reparo de cartilagem e os resultados clínicos de ambas (HINCKEL & GOMOLL, 2017).

AMBRA et al. (2017) publicaram artigo de revisão sobre intervenções cirúrgicas atualmente disponíveis para o reparo de lesões de cartilagem incluindo o IAC. Discutiram também tecnologias que futuramente podem ser implementadas para os tratamentos (AMBRA et al., 2017).

ACKERMANN et al. (2018) demonstraram que a saúde mental pré-operatória possui forte associação com as pontuações dos escores autoaplicáveis (KOOS, Lysholm, Tegner e IKDC) em pacientes submetidos ao reparo de cartilagem com o IAC (ACKERMANN et al., 2018).

FARR & GOMOLL (2018) publicaram a segunda edição do livro sobre procedimentos de reparo da cartilagem articular. Neste apresentam capítulos completos e atualizados sobre as diversas técnicas cirúrgicas, incluindo o IAC. Dedicam alguns capítulos especificamente para a AFP e suas peculiaridades (FARR & GOMOLL, 2018).

KRILL et al. (2018) realizaram revisão extensa sobre o IAC, incluindo indicações, técnicas e resultados sobre o assunto (KRILL et al., 2018).

ACKERMANN et al. (2018) validaram o Índice de Risco para a Artroplastia do Joelho de Oswestry (*Oswestry Risk of Knee Arthroplasty Index* - ORKA-1). Originalmente o ORKA-1 foi criado para estimar o risco de um paciente submetido ao IAC evoluir para artroplastia total do joelho, considerada a falha do implante. Nesse estudo os autores ampliam as definições de falha do IAC, incluindo a necessidade de outros procedimentos para a revisão cirúrgica do IAC e estimam o risco dos pacientes evoluírem para a nova definição de falha. O estudo é interessante pois discute a não padronização atual dos critérios de falha do IAC encontrados na literatura e propõe uma definição de falha que é utilizada no presente estudo (ACKERMANN et al., 2018).

ACKERMANN et al. (2019) demonstraram que a qualidade da amostra laboratorial a ser utilizada no IAC está relacionada à sobrevida do implante e qualidade de integração por meio do escore MOCART na RM. A qualidade da amostra é medida pelo seu índice de pureza avaliado a partir da relação dos

condrócitos e sinoviócitos calculada pela expressão gênica das duas populações celulares. Quanto maior for a relação condrócitos/sinoviócitos da amostra do IAC, maior é a sobrevida do implante, assim como a qualidade de preenchimento do defeito e sua integração com a cartilagem no entorno (ACKERMANN et al., 2019).

ACKERMANN et al. (2020) demonstraram que pacientes sujeitos a cirurgias prévias ao primeiro tempo do IAC (biópsia de cartilagem) apresentaram qualidade diminuída da cartilagem enviada para a expansão celular, quando comparados aos pacientes que não sofreram nenhuma intervenção prévia. Evidenciaram que a pureza da amostra nestes pacientes é menor, exibindo maior expressão gênica de células sinoviais e fibroblastos (ACKERMANN et al. 2020).

### **3.3 IAC – Estudos Clínicos Comparativos e Revisões Sistemáticas**

HORAS et al. (2003) realizaram trabalho comparativo, prospectivo e randomizado entre o IAC e o transplante osteocondral autólogo (TOA). Ambos os grupos, com 20 pacientes, foram clinicamente e histologicamente (biópsias) avaliados com acompanhamento médio de 2 anos. Seus resultados demonstraram que ambos os tratamentos foram igualmente eficazes na melhora dos sintomas. Entretanto, a recuperação dos pacientes tratados com o IAC foi relativamente mais lenta quando comparada à do grupo do TOA. Além disso, o grupo do IAC apresentou o preenchimento do defeito com fibrocartilagem, enquanto no grupo do TOA o preenchimento do defeito se manteve com o aspecto hialino do enxerto inicialmente transplantado. As limitações deste trabalho são o curto tempo de acompanhamento (2 anos), grupos com pequeno número de pacientes, além da ausência de um grupo controle (HORAS et al., 2003).

BENTLEY et al. (2003) compararam o IAC com a mosaicoplastia em um estudo prospectivo e randomizado. Com acompanhamento médio de 19 meses, seus resultados demonstraram a superioridade clínica do IAC com 88% de excelentes ou bons resultados versus 69% do grupo submetido à mosaicoplastia. Para a AFP os autores encontraram 85% de bons resultados com o IAC contra 60% com a mosaicoplastia. O resultado macroscópico, por meio de exame artroscópico subsequente, também demonstrou a superioridade do IAC (82% de bons ou excelentes resultados com o IAC versus 34% com a mosaicoplastia). Ocorreram 7 falhas durante o estudo, todas no grupo da mosaicoplastia,, das quais 5 na AFP (BENTLEY et al, 2003).

KNUTSEN et al. (2004) realizaram uma série de três estudos comparativos, prospectivos e randomizados entre IAC e microfratura para o tratamento de lesões condrais nos côndilos femorais no curto, médio e longo prazos (2, 5 e 15 anos de acompanhamento, respectivamente). Seus resultados demonstraram não haver diferenças clínico-funcionais entre as técnicas, mesmo a longo prazo, além de ambas não adiarem a evolução para osteoartrite ou mesmo evitar novas abordagens cirúrgicas. Nenhuma análise de tratamento de lesões condrais na AFP foi realizada nestes estudos (KNUTSEN et al., 2004; KNUTSEN et al., 2007; KNUTSEN et al., 2016).

FU et al. (2005) realizaram uma coorte retrospectiva com um mínimo de 3 anos de acompanhamento em que compararam os resultados clínicos do IAC com os do debridamento para o tratamento de lesões condrais de espessura total do fêmur distal. Com 54 pacientes submetidos ao IAC e 42 ao debridamento, sua análise demonstrou melhores resultados clínicos do IAC: 88% de melhora em 5 pontos contra 60% de melhora em 2 pontos no escore de Cincinnati no grupo do debridamento, além de melhora na dor e edema no grupo do IAC. Não houve diferença estatisticamente significante na taxa de falha entre os dois



procedimentos (4 falhas do IAC e 3 falhas do debridamento em 3 anos) (FU et al., 2005).

BARTLETT et al. (2005) realizaram estudo prospectivo e randomizado em que compararam o IAC de segunda geração (membrana de colágeno) e terceira geração (*MACI*) a curto prazo. Seus resultados clínicos e histológicos demonstraram não haver diferença entre as gerações ao final de um ano. Os autores sugeriram ainda a necessidade de estudos comparativos com tempos maiores de seguimento (BARTLETT et al., 2005).

BARTLETT et al. (2005), VIJAYAN et al. (2012) e MINAS et al. (2018) publicaram estudos sobre a técnica do ACI em “sanduíche” utilizada para o tratamento de lesões osteocondrais (ex.: osteocondrite dissecante). Nesta técnica, uma membrana biológica é posicionada para a contenção do enxerto ósseo (utilizado para o preenchimento do defeito subcondral) e uma segunda membrana é posicionada acima da primeira para a contenção da solução dos condrócitos que é então injetada entre as membranas (sanduíche). Resultados satisfatórios foram obtidos com a técnica, porém ligeiramente inferiores quando comparados aos do IAC utilizado no tratamento para lesões condrais de superfície (BARTLETT et al., 2005; VIJAYAN et al., 2012; MINAS et al., 2018).

GOODING et al. (2006) desenvolveram o primeiro estudo comparativo, prospectivo e randomizado entre IAC realizado com periósteo e IAC coberto com membrana de colágeno tipo I/III (IAC de primeira geração versus IAC de segunda geração). Embora realizada em curto prazo, a comparação envolveu avaliação clínica, funcional, artroscópica e histológica por meio de biópsia. Os resultados evidenciaram melhora clínica e funcional de ambos os grupos no pós-operatório. O grupo que recebeu a membrana de colágeno apresentou 74% de resultados excelentes ou bons e o grupo do IAC coberto com periósteo 67% ao final de 2

anos de acompanhamento sem, no entanto, haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p>0,05$ ). Na artroscopia realizada 1 ano após o procedimento de reparo da cartilagem 36,4% dos pacientes submetidos ao IAC com periósteo apresentaram hipertrofia do implante, necessitando de debridamento, enquanto nenhum membro do grupo tratado com a membrana de colágeno exibiu tal complicação. Este estudo evidencia este recorrente problema na primeira geração de IAC e em contrapartida demonstra a ausência da hipertrofia do implante com o uso de membrana de colágeno (segunda geração do IAC) (GOODING et al., 2006).

MANFREDINI et al. (2007), FERRUZZI et al. (2008) e EDWARDS et al. (2014) em estudos comparativos avaliaram os resultados do IAC realizado de forma aberta ou artroscópica para o tratamento de lesões condrais no joelho. Com diferentes metodologias, gerações de IAC e acompanhamento entre os estudos, os resultados destes trabalhos demonstraram não haver diferença clínica, funcional ou na maturação do implante visibilizada pela ressonância magnética no pós-operatório. Por outro lado, demonstraram menor tempo de hospitalização, maior estabilidade do implante e menor índice de desdiferenciação celular com a técnica artroscópica (MANFREDINI et al., 2007; FERRUZZI et al., 2008; EDWARDS et al., 2014).

KON et al. (2009) em uma coorte prospectiva com 5 anos de acompanhamento, compararam o IAC de segunda geração e a microfratura para o reparo da cartilagem articular do joelho. Demonstraram melhores escores objetivos e subjetivos pelo *International Knee Documentation Committee* (IKDC) nos pacientes tratados com o IAC em comparação ao tratamento com a microfratura (90% versus 75% e 80,2 versus 70,2, respectivamente) após 5 anos de acompanhamento. O retorno ao esporte foi semelhante em ambos os grupos 2 anos após os procedimentos (KON et al., 2009).

KON et al. (2011) compararam em uma coorte prospectiva os resultados funcionais e retorno ao esporte do IAC de segunda geração e a microfratura em jogadores de futebol de alto nível. Em acompanhamento médio de 7,5 anos (mínimo de 4 anos) demonstraram que o retorno ao esporte foi similar em ambos os grupos, sendo de 80% e 85% para a microfratura e o IAC, respectivamente. No entanto, o retorno ao esporte no grupo da microfratura foi mais precoce (8 meses versus 12,5 meses;  $p = 0,009$ ) enquanto os resultados funcionais (IKDC) do IAC foram mais duradouros ao final do acompanhamento (91.0 versus 79.0;  $p=0,005$ ) (KON et al., 2011).

BENTLEY et al. (2012) realizaram novo estudo comparativo entre o IAC e a mosaicoplastia com os mesmos pacientes de seu estudo inicial em 2003. Com acompanhamento mínimo de 10 anos, em que ocorreram apenas 6 perdas, demonstraram taxa de falha de 17% do IAC contra 55% da mosaicoplastia. O grupo do IAC demonstrou ainda melhores escores funcionais (Escore de Cincinnati) do que o grupo da mosaicoplastia. Apesar de apresentar certas limitações quando comparado com o estudo inicial de 2003 (ausência de análise histológica, distinta forma de análise clínica), este estudo possui um peso considerável por demonstrar os bons resultados do IAC o no médio e longo prazo (BENTLEY et al., 2012; BENTLEY et al., 2003).

LIM et al. (2012) compararam os resultados funcionais e os aspectos nos exames de RM e artroscopia no pós-operatório do IAC, TOA e da microfratura. Com acompanhamento médio de 5 anos (mínimo de 3 anos), os autores não encontraram diferenças funcionais e nos resultados da RM entre os três métodos de tratamento. A artroscopia, realizada 1 ano após o procedimento inicial, mostrou resultados excelentes ou bons em 80%, 82% e 80%, respectivamente, dos pacientes tratados com microfratura, TOA e IAC, não evidenciando assim a

superioridade de nenhum dos tratamentos avaliados. Este estudo foi pioneiro na comparação clínica de mais de 2 métodos de tratamento das lesões de cartilagem envolvendo o IAC, porém foi composto por pequeno número de pacientes (LIM et al., 2012).

MCCARTHY & ROBERTS (2013) realizaram estudo histológico comparativo entre pacientes tratados com o IAC de primeira ou segunda gerações. Por meio de biópsias realizadas durante o seguimento de pacientes submetidos ao IAC demonstraram superioridade histológica no uso de membranas biológicas de colágeno. Seus resultados evidenciaram escores superiores para morfologia celular, melhor morfologia de superfície e proporção maior de formação de cartilagem hialina com o IAC de segunda geração. Apesar da comparação de resultados clínicos também ter sido realizada, as diferenças não foram estatisticamente significantes entre os grupos (MCCARTHY & ROBERTS, 2013).

NIEMEYER et al. (2014) realizaram análise pareada a longo prazo (acompanhamento mínimo de 10 anos) comparando clinicamente o IAC de primeira geração (cobertura com periósteo) com o IAC de segunda geração (cobertura com membrana de colágeno). Seus resultados demonstraram superioridade clínica estatisticamente significante do IAC de segunda geração nos dois escores funcionais avaliados (Lysholm 82,7 vs. 75,6; IKDC 76,4 vs. 68,0). Este estudo foi importante, pois demonstrou diferença clínica estatisticamente significante entre as gerações do IAC a longo prazo que não havia sido demonstrado por GOODING et al. (2006) a curto prazo (NIEMEYER et al., 2014; GOODING et al., 2006).

OUSSEDIK, TSITSKARIS & PARKER (2015) em revisão sistemática que incluíram ao final de sua análise 34 estudos na tentativa de estabelecer uma

extensa comparação clínica e histológica entre o IAC e a microfratura utilizados no tratamento de lesões condrais do joelho. A heterogeneidade dos estudos incluídos nessa revisão impediu a realização da meta-análise dos dados. Os resultados dos autores demonstraram que a microfratura é um procedimento com melhores resultados quando utilizado em pequenas lesões condrais e produz maiores proporções de fibrocartilagem. Por outro lado, o IAC parece ser mais eficaz que a microfratura para lesões maiores que 4 cm<sup>2</sup> e leva à formação de maior proporção de tecido próximo à cartilagem hialina original (OUSSEDIK, TSITSKARIS & PARKER, 2015).

PAREEK et al. (2016) realizaram revisão sistemática acerca dos resultados a longo prazo do IAC no joelho. De forma geral, evidenciaram desfechos com bons resultados em 82% em seguimento médio de 11,4 anos após a cirurgia. Idade avançada e lesões maiores que 4,5 cm<sup>2</sup> foram consideradas fatores de risco para reoperação ou falha do procedimento. Entretanto, os autores discutem que os trabalhos incluídos nessa revisão apresentaram heterogeneidade quanto às técnicas cirúrgicas e características das lesões e dos pacientes tratados (PAREEK et al., 2016).

DEMANGE et al. (2017) demonstraram índice de 39,5% de crescimento do osteófito intralesional após o IAC em pacientes que já haviam sido submetidos previamente a algum procedimento malsucedido de estimulação da medula óssea subcondral (ex.: microfratura). Esses autores também mostraram que a taxa de crescimento de osteófito intralesional é o dobro em pacientes tratados com o IAC de primeira geração (periósteo) quando comparados com o IAC de segunda geração (membrana de colágeno) (DEMANGE et al., 2017).

GOMOLL et al. (2017) descreveu técnica alternativa do IAC em que os condrocitos são sedimentados na própria membrana de colágeno imediatamente

antes de sua implantação, ao invés de injetados abaixo da membrana parcialmente fixada no leito da lesão (técnica clássica). Realizaram coorte prospectiva e comparativa entre as técnicas clássica e de semeadura e avaliou os resultados clínico-funcionais, radiológicos e a taxa de falha. Ambos os grupos demonstraram melhora clínico-funcional estatisticamente significativa e com preenchimento adequado do defeito na RM. Os autores concluíram não haver diferenças em nenhum dos parâmetros clínicos ou radiológicos avaliados no tempo final de seguimento de 2 anos. O grupo das células sedimentadas na membrana apresentou taxa de falha global menor, porém sem significância estatística (5% vs. 24%) (GOMOLL et al., 2017).

MISTRY et al. (2017) efetuaram extensa revisão sistemática do IAC, focando, entre outros aspectos, na análise de custo do procedimento. Interessantemente, demonstraram que na maioria das análises as taxas de custo-eficácia do IAC em comparação com a microfratura parecem estar dentro de uma faixa considerada aceitável (MISTRY et al., 2017).

KRAEUTLER et al. (2018) em revisão sistemática mais recente reuniram apenas trabalhos níveis I e II de evidência que comparavam o IAC e a microfratura para o tratamento de lesões condrais de espessura total do joelho com um mínimo de 5 anos de acompanhamento. Diferentemente da revisão sistemática realizada por OUSSEDIK, TSITSKARIS & PARKER (2015), os resultados deste estudo não demonstraram diferenças clínicas e funcionais entre os tratamentos avaliados. As taxas de falhas encontradas para o IAC e a microfratura foram de 18,5% e 17,1% em acompanhamento médio de 7 anos ( $p=0,7$ ). Apesar de incluir apenas estudos com valor de evidência considerável, a principal crítica a esta revisão sistemática é o fato de 4 dos 5 trabalhos incluídos na análise final terem comparado apenas a primeira geração do IAC com a microfratura. Justamente o único trabalho analisado que comparou a microfratura com o IAC de terceira geração (MACI)

demonstrou melhora clínica estatisticamente significativa a favor do IAC (KRAEUTLER et al., 2018; OUSSEDIK, TSITSKARIS & PARKER, 2015; KON et al., 2009).

### **3.4 IAC na AFP**

MINAS & BRYANT (2005), MANDELBAUM et al. (2007), e VANLAUWE et al. (2012) realizaram análises de casos de pacientes com lesões condrais femoropatelaes tratados com o IAC de primeira ou segunda gerações. Esses autores demonstraram com seguimentos de curto e médio prazo bons resultados do procedimento, porém inferiores quando comparados aos do IAC realizados na AFT. A taxa de sobrevida global girou em torno de 85% para o período avaliado. Entretanto, muitos casos possuíam também defeitos na AFT e/ou muitos foram submetidos a mais de um procedimento para realinhamento da AFP de forma concomitante (MINAS & BRYANT, 2005, MANDELBAUM et al., 2007 e VANLAUWE et al., 2012).

HENDERSON & LAVIGNE (2006), PASCUAL-GARRIDO et al. (2009) e VASILADIS et al. (2011) publicaram casos de pacientes que foram submetidos ao IAC para o tratamento de lesões condrais da AFP. Em comum a estes estudos é o fato de os autores terem realizado uma análise subgrupo dos resultados dos pacientes que foram submetidos ao IAC e à ostetotomia da tuberosidade anterior da tibia (TAT) de forma concomitante para o realinhamento patelar. Os três trabalhos demonstraram que os resultados clínicos foram melhores com o procedimento combinado comparados aos do tratamento apenas com o IAC. Os autores concluíram que a otimização do trilhamento patelar e a diminuição da pressão intra-articular, ambos promovidos pela osteotomia, seria fundamental para a otimização dos resultados clínicos do IAC realizado na AFP. Evidenciaram também resultados clínicos inferiores em pacientes com lesões em ambas as

superfícies articulares da patela e da tróclea (lesões bipolares) (HENDERSON & LAVIGNE, 2006; PASCUAL-GARRIDO et al., 2009; VASILADIS et al., 2011).

GOBBI et al. (2009) analisaram os resultados clínicos a médio prazo (5 anos) de uma série de casos de pacientes submetidos ao IAC de segunda geração para o tratamento de lesões condrais na AFP. Com uma amostra de 34 pacientes demonstraram melhora estatisticamente significativa dos escores funcionais de Tegner e IKDC no final do seguimento de 5 anos que, no entanto, apresentaram leve declínio quando comparados com escores de 2 anos de seguimento. Entre os pacientes analisados, 14 foram submetidos a algum procedimento de realinhamento associado (ex.: osteotomia da tuberosidade anterior da tíbia), 3 a uma biópsia no acompanhamento pós-operatório (média de 14 meses da cirurgia) e demonstraram boa integração dos implantes com a cartilagem adjacente dos quais 2 amostras evidenciaram tecido hialino em suas camadas mais profundas (GOBBI et al., 2009).

STRAUSS et al. (2013) realizaram revisão da literatura acerca da avaliação e manejo de lesões de cartilagem da AFP (STRAUSS et al., 2013).

TRINH et al. (2013) publicaram uma revisão sistemática comparando os resultados clínicos do IAC de forma isolada versus IAC combinado com osteotomia da tuberosidade anterior da tíbia (TAT) para o tratamento de lesões condrais da AFP. Em sua análise incluíram 11 estudos que demonstraram que os resultados clínicos do paciente submetido ao IAC juntamente com a osteotomia da TAT foram melhores baseados em escores funcionais e de qualidade de vida, quando comparados aos dos pacientes tratados apenas o IAC isoladamente. Entretanto, não encontraram diferenças entre os grupos quanto a complicações ou taxa de reoperação (TRINH et al., 2013).



GOMOLL et al. (2014) em uma série de casos multicêntrica avaliaram os resultados clínicos do IAC realizado na superfície articular da patela. O total de 110 pacientes de 4 diferentes serviços foram avaliados com acompanhamento mínimo de 4 anos. As populações dos diferentes serviços apresentaram apenas uma pequena heterogenicidade. A maioria dos pacientes foi submetido a algum procedimento de realinhamento da AFP, sendo a ostetomia de anteromedialização da tuberosidade anterior da tibia (osteotomia de Fulkerson) realizada em 69% dos pacientes. O estudo demonstrou resultados bons a excelentes em 86% dos casos. Todos os escores funcionais avaliados melhoraram no pós-operatório. O índice de falha foi de 8% e 16% dos pacientes que reportaram que não obtiveram melhora após o tratamento (GOMOLL et al., 2014).

FILARDO et al. (2014) em coorte prospectiva, com seguimento mínimo de 5 anos, compararam os resultados clínicos de lesões patelares e trocleares tratadas com o IAC de terceira geração (MACI). Utilizando escores funcionais (Tegner, IKDC, Kujala) e de dor (escala visual analógica de dor) demonstraram resultados ligeiramente superiores em pacientes com lesões trocleares. A conclusão foi de que pacientes com lesões em diferentes superfícies articulares (patela ou tróclea) devem ser considerados de forma diferente quanto à indicação cirúrgica (FILARDO et al, 2014).

GILLOGLY & ARNOLD (2014) apresentaram uma série de casos de pacientes com lesão focal da superfície patelar tratados concomitantemente com o IAC e a osteotomia de anteromedialização. A maioria dos 23 pacientes, com seguimento médio de 7,6 anos (mínimo de 5 anos), apresentaram bons a excelentes resultados clínicos funcionais (83%) e apenas 1 falha ao final do acompanhamento. Os autores concluíram a importância da otimização biomecânica por meio da

osteotomia que resulta em melhores escores clínicos do IAC na AFP (GILLOGLY & ARNOLD, 2014).

GOBBI et al. (2015) compararam MACI versus aspirado de medula óssea para o tratamento de lesões condrais da AFP. Encontraram resultados clínicos funcionais e sobrevida semelhante entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significantes em seguimento mínimo de 3 anos (GOBBI et al., 2015).

VON KEUDELL et al. (2017) em descrição recente avaliaram os resultados clínicos de médio a longo prazo de 30 pacientes submetidos ao IAC na patela (média de 7,3 anos de acompanhamento). Do total 19 pacientes foram submetidos à osteotomia de Fulkerson concomitantemente ao reparo de cartilagem. Por escores funcionais e o MOCART de análise de imagens de RM pós-operatória demonstraram bons a excelentes resultados em 25 (83%) pacientes, regular em 4 (13%) e ruim em 1 (3%). A taxa de falha foi de 10% (3 pacientes) (VON KEUDELL et al., 2017).

EBERT et al. (2017) compararam, em ampla coorte (194 pacientes), os resultados clínicos e radiológicos de lesões condrais da AFP (127 pacientes) *versus* lesões condrais da AFP (67 pacientes), ambos os grupos tratados com IAC de terceira geração (MACI). Entre esses pacientes, 26 com lesões na AFP foram submetidos a algum tratamento concomitante para realinhamento patelar. Tanto pela avaliação clínica, utilizando escores funcionais, quanto radiológica, utilizando o escore MOCART em RM, houve uma ligeira superioridade nos resultados dos pacientes com lesões femorotibiais ao final de 2 anos de acompanhamento. A satisfação quanto à melhora da dor nos grupos femorotibial e femoropatelar foi de 93,7% e 91,0%, respectivamente; o retorno ao esporte foi de 74,0% e 65,7%, respectivamente; a satisfação global foi de 90,5% e 83,6%, respectivamente. Os

autores concluíram que apesar de terem encontrado resultados ligeiramente superiores na AFT, quando concomitantemente foi realizada a correção do trilhamento patelar, os resultados do IAC na AFP se equiparam aos da AFT (EBERT et al., 2017).

MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL (2018) realizaram extensa revisão da literatura sobre os principais procedimentos de reparo de cartilagem utilizados na AFP, incluindo o IAC. Neste artigo revisam e discutem as técnicas e desfechos clínicos das diversas técnicas (MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018).

MEHL et al. (2019) em estudo retrospectivo e não pareado avaliaram os desfechos clínicos do IAC patelar em coorte ampla de 78 pacientes. Após análise de subgrupo mostraram a correlação negativa dos resultados fornecidos pelo IKDC com a faceta lateral da tróclea menos desenvolvida. Apenas o IAC realizado na superfície articular da patela foi analisado, tendo sido incluídos vários pacientes submetidos a diversos outros procedimentos de realinhamento da femoropatelar, além da osteotomia de Fulkerson, e não havendo a descrição de outras possíveis deformidades anatômicas que estes pacientes poderiam apresentar (MEHL et al., 2019).

OGURA et al. (2019) apresentam a análise dos resultados clínicos de uma série de casos do IAC realizado em lesões bipolares da AFP. Com seguimento médio de 9 anos, os autores demonstraram a taxa de sobrevivência global do implante de 83% e 79% em 5 e 10 anos, respectivamente, além da taxa de satisfação de 88%. Do total de 58 pacientes 42 (72%) foram submetidos concomitantemente à osteotomia da TAT para correção de alterações da AFP (*maltracking*, instabilidade, etc.) e na análise de subgrupo demonstraram a melhor taxa de sobrevivência do implante (91%). Os autores concluíram que o IAC demonstrou

ser um procedimento adequado para o tratamento de lesões bipolares de cartilagem da AFP. Além disso, a osteotomia da TAT realizada concomitantemente ajudou a otimizar ainda mais os resultados do IAC (OGURA et al., 2019).

HINCKEL et al. (2020) publicou revisão sistemática acerca dos procedimentos de reparo de cartilagem femoropatelar. Seus resultados mostram que o IAC foi a técnica mais comumente realizada em trabalhos americanos e europeus (65,7%) e que, de forma geral, a melhora clínico-funcional relatada foi em torno de 83% em seguimento médio de 4 anos (HINCKEL et al., 2020).

### **3.5 IAC no Brasil**

COHEN et al. (2008) descreveram os primeiros casos do IAC realizado no Brasil para o tratamento de lesões condrais do fêmur distal e do talo no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo, SP (COHEN et al., 2008).

GOBBI et al. (2010) publicaram uma série de 3 casos do IAC realizados no Hospital das Clínicas em São Paulo. Neste artigo, descrevem a experiência com a técnica de reparo de cartilagem (GOBBI et al., 2010).

NERY et al. (2010) demonstraram bons resultados do IAC realizado para o tratamento de lesões condrais do talo em uma série de 5 casos com seguimento médio de 5,6 anos. Este trabalho foi realizado no Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Setor de Medicina e Cirurgia do Pé da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – em parceria com o Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE (NERY et al., 2010).

### 3.6 Questionários Clínico-funcionais

LYSHOLM & GILLQUIST (1982) desenvolveram o questionário autoaplicável de Lysholm para o seguimento de pacientes submetidos a cirurgias ligamentares dos joelhos com ênfase na avaliação de sintomas e instabilidade. Basearam-se originalmente na escala de Larson, demonstrando, no entanto, superioridade na avaliação de instabilidade (LYSHOLM & GILLQUIST, 1982).

TEGNER & LYSHOLM (1985) desenvolveram a escala de atividade física de Tegner como complemento ao questionário Lysholm. Essa permite estabelecer o nível de atividade do paciente de acordo com possíveis limitações impostas pela patologia do joelho, permitindo comparar os níveis pré e pós-lesão e se o paciente retornou ao nível prévio de atividade. Os pacientes são classificados de 0 a 10 de acordo com as atividades físicas que conseguem desempenhar, sendo 0 aqueles que estão impossibilitados de trabalhar, e 10 os atletas de elite de nível profissional. (TEGNER & LYSHOLM, 1985).

KUJALA et al. (1993) desenvolveram a escala de avaliação de dor anterior no joelho de Kujala, questionário autoaplicável e específico para patologias da AFP. Com o total de 13 questões, avalia especificamente sintomas relacionados a problemas da AFP, como dificuldade em subir e descer escadas, dor anterior no joelho ao permanecer muito tempo com os joelhos flexionados, dificuldade ao agachar, etc. (KUJALA et al., 1993).

ROOS et al. (1998) criaram o *Knee Injury and Osteoarthritis Score* (KOOS), questionário autoadministrado pelo paciente para avaliação clínica de lesões do joelho e seus respectivos tratamentos. Avalia cinco parâmetros: dor, sintomas, atividades de vida diária, esporte e recreação e qualidade de vida. É composto por 42 questões, leva em torno de 10 minutos para ser preenchido e gera uma nota

que varia de zero (problemas extremos no joelho) a 100 (joelho normal) para cada um dos cinco parâmetros avaliados. Em seu trabalho original os autores demonstraram que o questionário KOOS era confiável, e possuía alta sensibilidade aos tratamentos cirúrgicos e fisioterápicos e válido para pacientes submetidos à reconstrução do LCA (ROOS et al., 1998).

IRRGANG et al. (2001) desenvolveram e validaram o formulário subjetivo de avaliação do *International Knee Documentation Committee* (IKDC). Os autores mostraram que o formulário é confiável e válido para doenças específicas do joelho, avaliando (considreando?) sintomas, função e atividades físicas para uma ampla variedade de problemas e permitindo ainda comparações de resultados de diferentes grupos de pacientes com distintos problemas nos joelhos. É autoadministrado e avalia a percepção do paciente quanto aos sintomas (7 itens), funções (2 itens) e atividade esportiva livre de sintomas (2 itens). É graduado de zero (pior nível de função e maior nível de sintomas) a 100 (maior nível de função e menor nível de sintomas) (IRRGANG et al., 2001).

KOCHER et al. (2004) modificaram, adaptaram e validaram o questionário autoaplicável de Lysholm para a avaliação de diversas outras patologias do joelho, incluindo as lesões condrais, além da avaliação ligamentar que consta do artigo original. Com as modificações, o questionário passou a avaliar os sintomas de dor, instabilidade, travamento, edema, além da função dos joelhos. Composto por 8 questões gera uma nota de 0 a 100, sendo expressa de forma nominal e ordinal: “excelente”, de 95 a 100 pontos; “bom”, de 84 a 94 pontos; “regular”, de 65 a 83 pontos e ruim quando os valores forem abaixo de 64 pontos (KOCHER et al., 2004).

PECCIN, CICONELLI & COHEN (2006) realizaram a tradução e validação do questionário de Lysholm para a língua portuguesa (PECCIN, CICONELLI & COHEN, 2006).

BEKKERS et al. (2009) validaram o escore de KOOS para avaliação e seguimento de pacientes com lesões condrais e seus respectivos tratamentos (BEKKERS et al., 2009).

ROOS et al. (2009), compararam a validade dos questionários KOOS e IKDC na avaliação do pós-operatório de pacientes submetidos ao reparo de cartilagem do joelho e demonstraram maior confiança do IKDC na avaliação pós-operatória nos curto e médio prazos, enquanto o KOOS demonstrou maior confiabilidade no longo prazo, em avaliações acima de 10 anos (ROOS et al., 2009).

GONÇALVES et al. (2009) realizaram a validação e adaptação do escore KOOS para a língua portuguesa (GONÇALVES et al., 2009).

METSAVAHT et al. (2010) realizaram a validação e reprodutibilidade do formulário subjetivo de avaliação do IKDC para o português do Brasil (METSAVAHT et al., 2010).

HAMBLY (2011) realizou revisão sistemática sobre a utilização da escala de atividade física de Tegner após procedimentos de reparo de cartilagem do joelho. Em seu estudo sugere cautela na interpretação dos resultados, principalmente na comparação de diferentes populações e técnicas de reparo de cartilagem devido à heterogeneidade de protocolos pós-operatórios e tempos de seguimentos dos estudos avaliados (HAMBLY, 2011).

HARRIS et al. (2017) publicaram artigo demonstrando que pesquisadores e clínicos devem considerar a importância clínica, além da significância estatística, ao interpretar e relatar os resultados da investigação utilizando questionários de avaliação de resultados (HARRIS et al., 2017).

OGURA et al. (2018) demonstraram a diferença mínima clinicamente importante (DMCI) e o benefício clínico substancial dos questionários mais comumente utilizados para os pacientes submetidos ao IAC, incluindo os escores de KOOS e Lysholm e o formulário subjetivo de avaliação do IKDC. (OGURA et al., 2018).

### **3.7 Osteotomia de Fulkerson**

FULKERSON (1983) descreve nova técnica de osteotomia de anteromedialização da TAT que mais tarde seria reconhecida simplesmente como osteotomia ou procedimento de Fulkerson, em homenagem ao autor. Em seu artigo original descreve a técnica e o benefício duplo de sua realização: realinhamento do mecanismo extensor às custas da medialização (diminuição da distância TA-GT); diminuição do estresse de contato femoropatelar devido à anteriorização (FULKERSON, 1983).

FULKERSON et al. (1990) demonstraram bons resultados clínicos a curto e médio prazo da osteotomia de anteromedialização da TAT realizada em pacientes com dor anterior no joelho e degeneração da AFP. Discutiram novamente o efeito descompressivo femoropatelar do procedimento (FULKERSON et al., 1990).

PIDORIANO et al. (1997) correlacionaram a localização das lesões condrais na patela com os resultados clínicos na realização da osteotomia de anteromedialização da TAT. Dividiram a superfície articular da patela em diferentes regiões e demonstraram que pacientes que possuíam lesões localizadas



na região lateral e distal evoluíram de forma mais satisfatória quando submetidos ao procedimento de Fulkerson comparados com pacientes com lesões localizadas em outros locais da patela (medial, proximal ou central) e que também foram submetidos ao mesmo procedimento (PIDORIANO et al., 1997).

BELLEMANS et al. (1997) demonstraram bons resultados clínicos, com melhora de dor e função, com a realização da osteotomia de anteromedialização da TAT em pacientes com dor anterior crônica do joelho associada ao mau trilhamento patelar (BELLEMANS et al., 1997).

COSGAREA et al. (1999) realizaram análise biomecânica em joelhos de cadáver e compararam a osteotomia oblíqua de anteromedialização com a plana de medialização (Elmslie-Trillat). Evidenciaram falha de força da fixação maior para as osteotomias de medialização, entretanto a osteotomia de anteromedialização resultou em menor pressão de contato articular. Concluíram que a osteotomia oblíqua deva ser realizada em pacientes com dor anterior no joelho e sinais de degeneração articular, devendo haver maior cuidado no pós-operatório (COSGAREA et al., 1999).

RUE et al. (2008) realizaram estudo biomecânico em joelhos de cadáver e demonstraram que modificando a osteotomia de Fulkerson e aumentando-se a inclinação do ângulo de corte (*Steep Fulkerson*), a maior anteriorização da TAT resultou na significativa diminuição da pressão femoropatelar quando comparada à técnica clássica (RUE et al., 2008).

SHERMAN et al. (2014) realizou extensa revisão da literatura sobre a evolução da osteotomia da TAT. Em seu artigo discute a técnica cirúrgica, indicações e resultados de diversos procedimentos, incluindo a osteotomia de Fulkerson (SHERMAN et al., 2014).

FRANCIOZI et al. (2017) analisaram diversos fatores de pacientes que foram submetidos à osteotomia de anteromedialização da TAT em associação com a reconstrução do ligamento femoropatelar medial. Demonstraram que a ocorrência de uma anteversão femoral aumentada influenciou negativamente os desfechos clínicos destes pacientes (FRANCIOZI et al., 2017).

AMBRA, PHAN & GOMOLL (2018) realizaram estudo descrevendo nova técnica de distalização da TAT com suporte proximal, juntamente com a anteromedialização desta por meio do procedimento de Fulkerson. Interessantemente, demonstram que mesmo a osteotomia de Fulkerson convencional é responsável por uma distalização da TAT em torno de 5 mm (AMBRA, PHAN & GOMOLL, 2018).

ACKERMANN et al. (2019) demonstraram que a boa precisão no corte ósseo da osteotomia de Fulkerson pode ser alcançado mesmo sem guias calibrados, desde que haja boa exposição cirúrgica da região proximal da tíbia (ACKERMANN et al., 2019).

FRANCIOZI et al. (2019) demonstraram a superioridade clínica da realização da osteotomia de anteromedialização da TAT em associação com a reconstrução do LFPM para pacientes com instabilidade femoropatelar e distância TA-GT entre 17 e 20 mm, quando comparada à realização apenas da reconstrução do LFPM (FRANCIOZI et al., 2019).

### **3.8 Displasia da Tróclea**

ALBEE (1915) descreveu procedimento de elevação da faceta lateral da tróclea para o tratamento da instabilidade femoropatelar habitual, posteriormente considerado o primeiro procedimento de trocleoplastia descrito (ALBEE, 1915).

MASSE (1978) inicialmente descreveu a trocleoplastia de aprofundamento do sulco troclear para o tratamento da instabilidade femoropatelar. DEJOUR & SAGGIN (2010) posteriormente modificaram a técnica original e popularizaram o procedimento na ortopedia moderna (MASSE, 1978; DEJOUR & SAGGIN, 2010).

DEJOUR et al. (1990) estudaram 1305 radiografias em perfil dos joelhos e definiram os sinais radiográficos do cruzamento e do esporão supratroclear da displasia da tróclea que mais tarde serviriam de base para a classificação radiográfica de Dejour (DEJOUR et al, 1990).

DEJOUR et al. (1994) publicaram clássico trabalho em que descrevem os fatores mais importantes da instabilidade femoropatelar: patela alta, displasia do quadríceps (*tilt* patelar), distância TA-GT aumentada e displasia da tróclea. Discutem métodos de aferição de todos desvios anatômicos descritos e para a displasia da tróclea definem também uma versão preliminar do que seria mais tardiamente a classificação de Dejour (DEJOUR et al., 1994).

BEREITER & GAUTIER (1994) modificaram a trocleoplastia de aprofundamento do sulco troclear, destacando uma lâmina osteocondral fina de 3 a 5 mm na região posterior à tróclea previamente ao aprofundamento do sulco (BEREITER & GAUTIER, 1994).

DEJOUR, REYNAUD & LE COULTRE (1998), DEJOUR & LOCATELLI (2001), TAVERNIER & DEJOUR (2001), DEJOUR & LE COULTRE (2007)

publicaram uma série de artigos sobre a classificação original de Dejour e sua modificação para 4 tipos, ao mesmo tempo que discutem vários procedimentos para a estabilização da AFP, suas indicações e técnicas (DEJOUR, REYNAUD & LE COULTRE, 1998; DEJOUR & LOCATELLI, 2001; TAVERNIER & DEJOUR, 2001; DEJOUR & LE COULTRE, 2007).

GOUTALLIER, RAOU & VAN DRIESSCHE (2002) descreveram a trocleoplastia de ressecção da cunha proximal retrotroclear, responsável por alojar a tróclea em uma posição mais posterior após a ressecção da cunha (GOUTALLIER, RAOU & VAN DRIESSCHE, 2002).

VERDONK, JANSEGGERS & STUYTS (2005) publicaram resultados clínicos da trocleoplastia de aprofundamento da tróclea. Apesar dos bons resultados para o tratamento da instabilidade femoropatelar, seus dados demonstraram uma incidência elevada de rigidez articular (artrofibrose pós-operatória) (VERDONK, JANSEGGERS & STUYTS).

VON KNOCH et al. (2006) demonstraram resultados clínicos satisfatórios no tratamento da instabilidade femoropatelar após a realização da trocleoplastia. Entretanto, evidenciaram incidência elevada de dor e progressão da osteoartrite femoropatelar após o procedimento, concluindo que a trocleoplastia apresenta resultados pouco previsíveis para estas complicações (VON KNOCH et al., 2006).

LIPPACHER et al. (2012) analisaram a concordância interobservador para a classificação de Dejour utilizando a radiografia lateral e imagens de RM do joelho. Com a divisão clássica em quatro graus - tipos A, B, C e D - encontraram uma concordância interobservador de 0,24 a 0,78. Ao avaliarem a classificação proposta em apenas dois graus - displasia de baixo e alto-grau – a confiança

interobaservador aumentou de 0,62 para 0,96. Demonstraram também que os cortes axiais da RM facilitaram a correta classificação dos casos de displasia da tróclea, enquanto que a utilização apenas da radiografia apresentou tendência de subestimar a gravidade das displasias. Concluíram que a utilização da classificação de Dejour modificada em apenas dois tipos – baixo e alto grau – talvez seja mais atraente e fácil de utilizar (LIPPACHER et al., 2012).

NTAGIOPOULOS, BYN & DEJOUR (2013) em uma série de casos apresentaram bons resultados, a médio prazo, da trocleoplastia de aprofundamento do sulco em pacientes com displasia dos tipos B e D de Dejour. Discutem, entretanto, que o procedimento permanece tecnicamente exigente e difícil, suas indicações ainda são controversas e restritas e as avaliações dos pacientes são bastante heterogêneas entre os estudos, o que dificulta a comparação com a literatura (NTAGIOPOULOS, BYN & DEJOUR, 2013).

NELITZ et al. (2014) avaliaram imagens de RM dos joelhos para determinar a correlação entre a classificação de Dejour e os métodos quantitativos para avaliar a displasia da tróclea. Demonstraram que os métodos quantitativos possuíam limitado valor e eram pouco correlacionados com a classificação em 4 tipos proposta por Dejour (NELITZ et al., 2014).

VAN HAVER et al. (2015), em um estudo em cadáveres, investigaram o efeito da displasia da tróclea na biomecânica da AFP. Foi demonstrado que a cinemática femoropatelar, a área de contato, a pressão de contato e a estabilidade são significativamente afetadas pela anormalidade anatômica da tróclea. Também demonstraram que a presença do esporão supra troclear (Dejour tipos B e D) foi responsável pelos maiores desvios da biomecânica femoropatelar (VAN HAVER et al., 2015).

ROUANET et al. (2015) estudaram os resultados da trocleoplastia de aprofundamento do sulco troclear a longo prazo (15 anos). Apesar de os pacientes apresentarem melhora da instabilidade femoropatelar, os autores demonstraram taxa de conversão para artroplastia de 20% e prevalência radiográfica de OA femoropatelar de 97% no final do seguimento, evidenciando que o procedimento não previne a OA da AFP (ROUANET et al., 2015).

MEHL et al. (2016) estudaram a relação entre a geometria da AFP e a ocorrência de defeitos de cartilagem. Demonstraram que os defeitos patelares eram significativamente mais comuns em casos de displasia troclear quando comparados aos de pacientes sem displasia troclear (54% vs. 19%) (MEHL et al., 2016).

DURAN et al. (2017) em a análise de RM de joelhos avaliaram a associação da geometria da tróclea com a ocorrência da condromalácea da patela. Concluíram que mulheres que possuem faceta lateral da tróclea plana estão sob risco aumentado de danos estruturais de cartilagem na patela (DURAN et al, 2017).

TSCHOLL, WANIVENHAUS & FUCENTESE (2017) também avaliaram a classificação de Dejour utilizando radiografia e RM dos joelhos. Concluíram que a utilização dos cortes axiais de RM facilita a correta classificação, mas que estes cortes devem englobar toda a região mais proximal do fêmur distal e não apenas a parte cartilaginosa da tróclea. Seus resultados evidenciam também que a divisão apenas em baixo grau (Dejour tipo A) e alto grau (Dejour tipos B, C e D) apresentou a maior confiança interobservador da análise (TSCHOLL, WANIVENHAUS & FUCENTESE, 2017).

VAN SAMBEECK et al. (2018) realizaram recente revisão sistemática sobre as complicações pós-operatórias das diferentes técnicas de trocleoplastia. Seus

resultados demonstraram que os índices de reoperação e complicações da trocleoplastia são similares aos de outros procedimentos da AFP. Entretanto este estudo apresenta uma série de limitações importantes. Apenas poucos casos heterogêneos e de baixa evidência foram incluídos, não existindo comparações das diferentes técnicas de trocleoplastia com outros procedimentos femoropatelaes. Além disso, todos os estudos apresentam amostras apenas de pacientes operados por cirurgiões experientes, havendo uma possível subestimação da real incidência de complicações dos procedimentos (VAN SAMBEECK et al., 2018).

NOLAN, SCHOTTEL & ENDRES (2018) publicaram artigo de revisão da literatura acerca da trocleoplastia, demonstrando as diferentes técnicas cirúrgicas, indicações e desfechos clínicos (NOLAN, SCHOTTEL & ENDRES, 2018).

### **3.9 Demais Estudos**

HUNTER (1793) publicou um dos primeiros trabalhos nos moldes do pensamento científico moderno em que descreve a estrutura e as lesões de cartilagem. Neste artigo descreve a impossibilidade de reparo do tecido cartilaginoso, uma vez agredido. (HUNTER, 1793).

REILLY & MARTENS (1972), KAUFFMAN et al. (1991), BESIER et al. (2005) e DRAPER et al. (2011) estudaram a biomecânica da AFP e determinaram as forças dinâmicas atuantes na articulação durante diferentes atividades físicas e diferentes graus de flexão do joelho (REILLY & MARTENS, 1972; KAUFFMAN et al., 1991; BESIER et al., 2005; DRAPER et al., 2011).

GOUTALLIER, BERNAGEAU & LECUDONNEC (1978) publicaram o primeiro estudo sobre a aferição da distância TA-GT, inicialmente descrita

utilizando-se radiografia axial do joelho (GOUTALLIER, BERNAGEAU & LECUDONNEC, 1978).

CATON et al. (1982) estudaram as causas e sintomas relacionados à ocorrência da patela baixa. Neste estudo descrevem método de aferição da altura patelar utilizando radiografias em perfil do joelho que recebeu o nome dos dois primeiros autores desse estudo, índice de Caton-Deschamps (CATON et al., 1982).

MANKIN (1982), BUCKWALTER & MANKIN (1998), WONG & CARTER (2003), CARTER et al. (2004), BUCKWALTER, MANKIN & GRODZINSKY (2005), CHU et al. (2012) publicaram artigo sobre as características histológicas, fisiológicas e biomecânicas da cartilagem articular. Discutiram também as consequências e evolução das lesões condrais (MANKIN, 1982; BUCKWALTER & MANKIN, 1998; WONG & CARTER, 2003; CARTER et al, 2004; BUCKWALTER, MANKIN & GRODZINSKY, 2005; CHU et al., 2012).

COHEN (1988) publica a segunda edição de seu livro sobre análises estatísticas que de forma mais aprofundada discute a importância das análises de potência e descreve como calcular o efeito  $d$  de Cohen para uma determinada amostra (COHEN, 1988).

DYE (1996) descreveu a articulação do joelho como uma unidade fisiológica que possui um envelope de função envolvendo músculos, cartilagem, ligamentos, meniscos, etc., com uma zona de homeostase. Esta pode romper-se ou diminuir de nível funcional de acordo com possíveis lesões ou envelhecimento natural da articulação (DYE, 1996).



SEIL et al. (2000) e YUE et al. (2017) estudaram a confiança inter e intra-observador de diferentes métodos de aferição da altura patelar na radiografia ou RM de joelho e demonstraram que todos apresentaram bons a excelentes índices (SEIL et al., 2000; YUE et al. 2017).

NOMURA, INOUE & KURIMURA (2003) avaliaram a frequência de lesões condrais após luxações da patela. Encontraram lesões condrais de diversas gravidades em 95% dos pacientes avaliados, sendo a superfície articular da patela o local mais comum de ocorrência dessas lesões (NOMURA, INOUE & KURIMURA, 2003).

BENEDEK (2006) publicou resumo histórico sobre o tecido de cartilagem, desde a história antiga até a evolução do conhecimento sobre o assunto no século XX (BENEDEK, 2006).

BITTON (2009) estudou o impacto econômico da osteoartrite (OA). Demonstrou que, apenas nos Estados Unidos da América no ano de 2009, a OA gerou um fardo econômico e social que atingiu mais de 27 milhões de pessoas e um custo estimado de mais de 89 bilhões de dólares para o seu manejo (BITTON, 2009).

DUNCAN et al. (2009) estudaram a associação de achados radiográficos de joelho com resultados clínicos. Mostraram que a ocorrência isolada de OA da AFD está associada com sintomas de dor, rigidez e limitações funcionais (DUNCAN et al., 2009).

CHIU et al. (2012) desenvolveram estudo prospectivo utilizando o tratamento conservador para pacientes com síndrome da dor femoropatelar. Em seus resultados demonstram que o fortalecimento muscular aprimora a biomecânica

da articulação, conseqüentemente melhorando a dor e função destes pacientes (CHIU et al., 2012).

WILCOX et al. (2012) estudaram a confiança interobservador da aferição distância TA-GT utilizando parâmetros ósseos (centro da TAT) ou parâmetros de partes moles (centro tendão patelar). Encontram que ambos os métodos são confiáveis, porém demonstraram menor variabilidade com a utilização do parâmetro de partes moles (WILCOX et al., 2012).

WERNER (2014) e MOSIER et al. (2016) realizaram revisões da literatura sobre o tratamento de lesões de cartilagem na AFP. Enfatizam a necessidade de manter o tratamento conservador por ao menos 3 meses para a maioria dos pacientes com dor anterior no joelho antes de considerar a intervenção cirúrgica, evitando-se assim um procedimento invasivo (WERNER, 2014; MOSIER et al., 2017).

HINCKEL et al. (2015) demonstraram que a aferição da distância TA-GT utilizando TC ou RM não são idênticas, apesar de valores aproximados. A RM tende a subestimar a distância TA-GT em 1 a 3 mm quando comparada à TC (HINCKEL et al., 2015).

GRACITELLI et al. (2016) avaliaram as vantagens e desvantagens de diversos métodos de reparo de cartilagem para o tratamento de lesões focais de cartilagem dos joelhos (microfratura, drilling, mosaicoplastia e transplante osteocondral). Concluíram que as evidências são insuficientes para a determinação de da melhor escolha de tratamento, necessitando de futuros estudos clínicos comparativos e randomizados entre as diversas técnicas (GRACITELLI et al., 2016).

BRADY et al. (2017) demonstraram que a medição da distância TA-GT em pacientes com displasia da tróclea é confiável e mostrou-se superior inclusive a

outros métodos de aferição da lateralização do mecanismo extensor como o TALCP (distância entre tuberosidade da tíbia e ligamento cruzado posterior) (BRADY et al., 2017).

HART et al. (2017) concretizaram uma meta-análise e evidenciaram, baseando-se em estudos de imagens de RM de joelho, que até 52% dos pacientes com dor ou com OA sintomática dos joelhos são diagnosticados com lesões de cartilagem na AFP (HART et al., 2017).

SHKHYAN et al. (2018) estudaram novas estratégias para diminuir o processo de destruição da cartilagem articular secundário a processos inflamatórios da articulação. Demonstraram que a modulação da sinalização da gp 130, importante receptor glicoproteico presente na citocina da interleucina-6 de processos inflamatórios, pode auxiliar na redução do processo de apoptose de condrócitos, limitando a degeneração condral em disfunções do joelho (SHKHYAN et al., 2018).

FRANK et al. (2018), FRANK et al. (2018) e MERKELY et al. (2019) realizaram estudos comparativos e pareados em coortes retrospectivas. A forma do pareamento 1:1 entre pacientes de acordo com as variáveis mais importantes para os desfechos clínicos é comum nessas análises. Este método de pareamento serviu de modelo para o presente estudo (FRANK et al., 2018; FRANK et al., 2018 e MERKELY et al., 2019).

AMBRA et al. (2019) publicaram estudo observacional que avaliou os fatores de risco anatômicos para a ocorrência de lesões da cartilagem da AFP. Demonstraram que anormalidades anatômicas femoropatelaes foram mais comumente encontradas nos pacientes com lesões de cartilagem de espessura total. Particularmente, a ocorrência de displasia da tróclea, patela alta e excessiva

inclinação lateral da patela foram os fatores correlatos mais comuns, principalmente em lesões da superfície articular da patela (AMBRA et al., 2019).

## **MÉTODO**

## 4. Método

### 4.1 Desenho da pesquisa

O presente trabalho envolveu estudo clínico, observacional, comparativo, controlado (pareado) e retrospectivo com dados coletados de forma prospectiva.

Este estudo foi realizado no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP) em colaboração internacional com o *Cartilage Repair Center, Department of Orthopaedic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School* em Boston, Massachusetts (Doutorado Sanduíche). Foi orientado pelo Prof. Dr. Flávio Faloppa (Brasil) e coordenado pelo Dr. Andreas Gomoll (EUA).

Todas as cirurgias foram realizadas no período de setembro de 2007 a outubro de 2015 pelo mesmo cirurgião, Dr. Andreas Gomoll, especialista em cirurgias de reparo de cartilagem e com experiência de pelo menos 20 anos. Todos os questionários foram aplicados de forma prospectiva no mesmo período. A coleta final, organização e análise dos dados, estatística e confecção do artigo original foram desenvolvidas entre julho de 2017 e setembro de 2018 durante a estadia do aluno no exterior.

Este estudo não recebeu nenhuma forma de financiamento público ou privado, sendo totalmente custeado pelos envolvidos.

O estudo seguiu os preceitos ético-legais de ambas as instituições, sendo autorizado pelo Comitê de Ética local (*Institutional Review Board – IRB*) sob número de protocolo 2017P001700/PHS (Apêndice 1) e aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP sob número do parecer 4.072.145 (projeto 0410/2020, CAAE 30917720.8.0000.5505 – Apêndice 2).

### 4.2 Amostra

#### 4.2.1 Rastreamento Inicial e Coleta de Dados

O rastreamento de todos os pacientes submetidos ao implante autólogo de condrocitos (IAC) na articulação femoropatelar (AFP) foi inicialmente realizado, totalizando 190 pacientes.

Em seguida, os seguintes dados demográficos de todos os pacientes selecionados foram coletados:

- Idade no momento da cirurgia em anos;
- Índice de massa corpórea (IMC) em kg/m<sup>2</sup>;
- Sexo – masculino ou feminino;
- Lateralidade – joelho direito ou esquerdo;
- Etiologia da lesão condral;
  - Luxações patelares por instabilidade femoropatelar ou evento traumático;
  - Lesões não traumáticas – microtrauma crônico repetitivo com ou sem excursão patelar anormal;
  - Lesões pós-traumáticas não associadas a luxação femoropatelar;
- Cirurgias prévias às quais os pacientes pudessem ter sido submetidos;
- Possíveis procedimentos concomitantes ao IAC.

Além disso, os seguintes dados morfológicos referentes aos defeitos condrais encontrados no intraoperatório e relatados na descrição cirúrgica foram coletados:

- Número de defeitos;
- Somatório do diâmetro das lesões – aferido em cm<sup>2</sup> no intraoperatório de forma padronizada e direta, com uso de régua e após o desbridamento adequado da lesão;
- Localização.

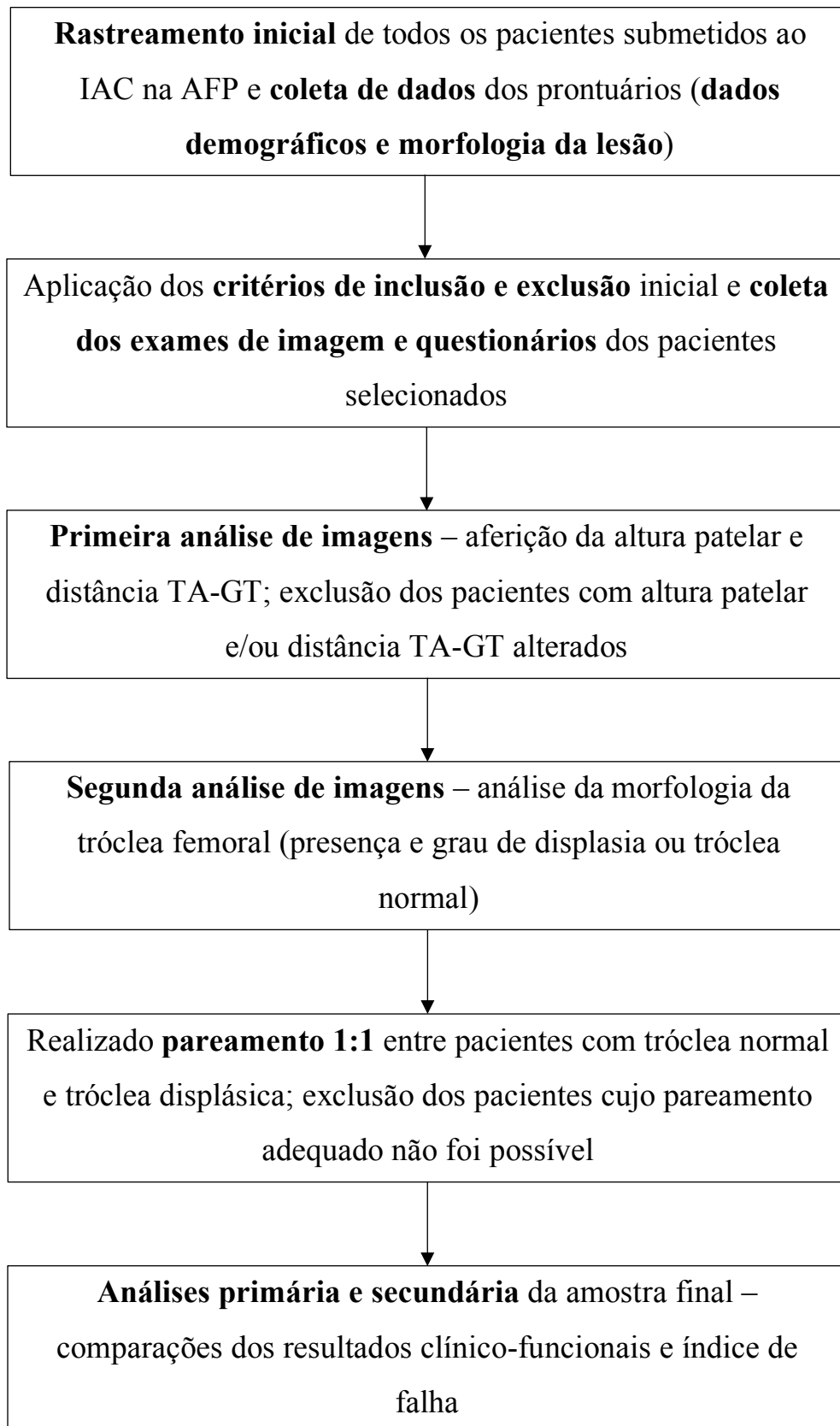
- AFP - superfície articular da patela, superfície troclear ou ambas, denominada de lesão bipolar;
- Articulação femorotibial (AFT) concomitantemente ao IAC na AFP;

Também fizeram parte da coleta de dados o levantamento dos exames de imagem, incluindo radiografias em perfil e ressonância magnética (RM) dos joelhos, ambos no pré e pós-operatório, e os questionários clínico-funcionais autoaplicáveis. Porém, coletaram-se exames de imagens e questionários apenas dos pacientes selecionados após os critérios de inclusão e exclusão.

O tempo de seguimento final para cada paciente foi estabelecido de acordo com a data dos últimos questionários pós-operatórios encontrados no banco de dados e completamente respondidos em relação à data do procedimento cirúrgico.

A Figura 1 representa o fluxograma demonstrando, de forma simplificada, a ordem de todas as etapas metodológicas utilizada no presente estudo.





**Figura 1:** Fluxograma demonstrando as etapas metodológicas do estudo.

IAC = Implante autólogo de condrócitos; AFP = articulação femoropatelar; TAGT = tuberosidade da tíbia – garganta da tróclea.

#### 4.2.2 Critérios de Inclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados:

- Idade entre 15 e 55 anos de idade, independentemente do sexo;
- Lesões focais de espessura total da cartilagem femoropatelar– tipos 3 e 4 segundo a classificação da *International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS)* (OUTERBRIDGE 1961; BRITTBERG & WINALSKI 2003);
- Reparo de cartilagem com a técnica do IAC de segunda geração (membrana de colágeno);
- Pacientes (todos) operados por um único cirurgião em ambos os tempos cirúrgicos (biópsia e implantação);
- Seguimento mínimo de 2 anos.

#### 4.2.3 Critérios de Exclusão

Aplicados em diferentes etapas do estudo

##### 4.2.3.1 Critérios de Exclusão após Coleta de Dados

- Lesões condrais concomitantes na AFT com ou sem tratamento.
- Procedimentos de reparo de cartilagem concomitantes ao IAC na AFP como microfratura, transplante osteocondral autólogo (TOA), transplante osteocondral homólogo (TOH), etc.
- Outros procedimentos cirúrgicos concomitantes como transplantes meniscais, trocleoplastias, reconstruções ligamentares e osteotomias do fêmur ou da tíbia (com exceção da osteotomia de Fulkerson).
- Dados demográficos e questionários incompletos.

Lesões degenerativas do joelho (pré-osteoartríticas ou osteoartrite já instalada).

#### **4.2.3.2 Critérios de Exclusão nas Análises de Imagens**

- Radiografias em perfil e/ou RM do joelho ausentes ou inadequadas, impossibilitando as análises.
- Altura patelar alterada no pós-operatório.
- Distância TA-GT alterada no pós-operatório.

#### **4.2.3.3 Critérios de Exclusão no Pareamento**

- Impossibilidade do pareamento preciso com algum outro paciente do outro grupo.

### **4.3 Técnicas Cirúrgicas**

#### **4.3.1 Técnica Cirúrgica do IAC**

A técnica cirúrgica do IAC envolve dois tempos, foi originalmente descrita há mais de 25 anos e de modo mais bem detalhado e específico para a AFP em estudos posteriores (BRITTBERG et al., 1994; MINAS, 1999; GOMOLL et al., 2017; FARR & GOMOLL 2018).

##### **4.3.1.1 Primeiro Tempo – Biópsia Artroscópica da Cartilagem**

A técnica convencional de artroscopia do joelho foi utilizada com dois portais (anteromedial e anterolateral). A articulação foi inicialmente inspecionada, incluindo meniscos e ligamentos, na busca de eventuais lesões associadas à lesão condral. Caso alguma deficiência ligamentar fosse encontrada, seu tratamento deveria ser incorporado ao planejamento cirúrgico e, se indicada uma técnica reconstrutiva, esta deveria ser feita no mesmo tempo cirúrgico da

biópsia (primeiro tempo), caso os materiais estivessem disponíveis, ou no momento do implante celular (segundo tempo).

A biópsia da cartilagem (coleta do material condral saudável) foi realizada conforme técnica propriamente determinada. A área da coleta mais comumente utilizada foi a região superior e lateral do sulco intercondilar, região da sulcoplastia nas reconstruções do ligamento cruzado anterior (LCA). (figura 2). Utilizou-se um instrumento cortante (goivas, curetas e anéis) para se obter um fragmento de espessura total de cartilagem de 100 a 300 mg. Caso uma reconstrução do LCA tenha sido realizada previamente e a região ideal não permitisse a coleta de cartilagem saudável, poderia ser utilizada para isto a região medial do sulco intercondilar, logicamente, com inversão dos portais artroscópicos. Outras regiões potencialmente doadoras são as periferias da tróclea femoral, semelhante ao que se utiliza para o TOA. O material coletado foi prontamente enviado para a cultura das células (condrócitos).



**Figura 2:** Visão artroscópica da biópsia de cartilagem da região superior e lateral do sulco intercondilar (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).

#### 4.3.1.2 Digestão da Matriz Extracelular e Expansão Celular

A matriz extracelular de colágeno foi enzimaticamente digerida, liberando os condrócitos que em seguida foram expandidos *in vitro* por aproximadamente 2 semanas antes da sua criopreservação.

As células podem permanecer congeladas por até 2 anos antes de serem descartadas. Caso contrário, elas são descongeladas e enviadas ao hospital solicitante para implantação (segundo tempo cirúrgico) em que se utiliza uma membrana biológica de colágeno tipo I/III de origem porcina de dupla camada (*BioGide, Geistlich Biomaterials*) (figura 3). As técnicas de transporte, digestão da matriz, expansão celular, congelamento e descongelamento das soluções foram realizadas segundo as instruções normativas do país vigente, com todos os detalhes necessários e respeitando todas as recomendações (RAPKO et al., 2010; ACKERMANN et al., 2019; ACKERMANN et al. 2020).

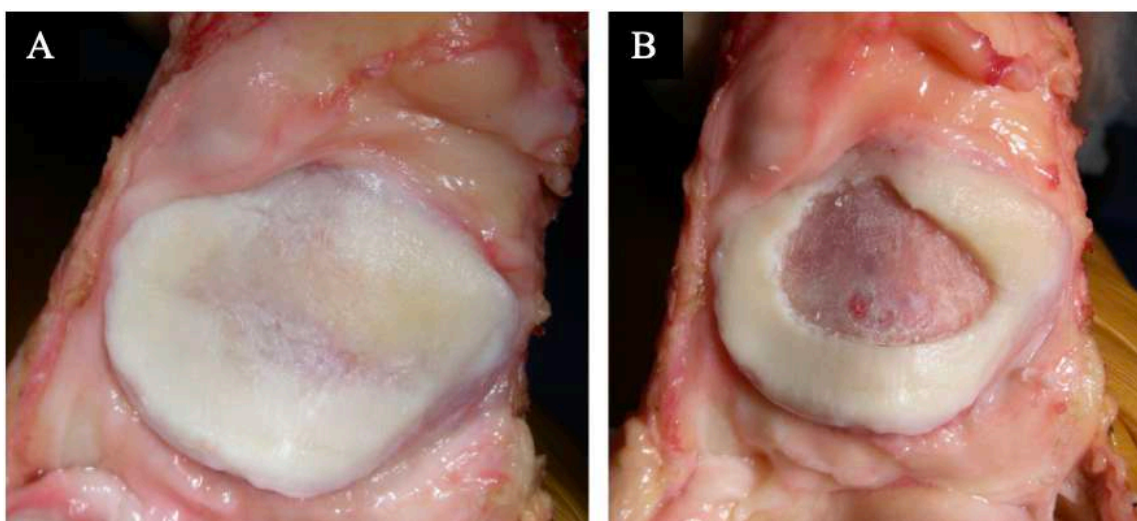


**Figura 3:** Frasco descongelado contendo a solução de condrócitos para pronta implantação (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).

#### 4.3.1.3 Segundo Tempo Cirúrgico – Implantação Autóloga dos Condrócitos

A indução anestésica foi feita após a identificação correta dos frascos segundo os dados do paciente a ser operado. A via de acesso cirúrgica mais comumente utilizada foi a longitudinal mediana, por ser mais versátil e permitir possível reabordagem futura. Entretanto, outras abordagens poderiam ser recomendadas de acordo com a localização da lesão ou necessidade de realização de procedimentos concomitantes (osteotomias, reconstruções ligamentares, transplantes meniscais, etc.). Para a AFP realizou-se uma artrotomia parapatelar – medial ou lateral a depender da localização da lesão – extensa para possibilitar a eversão da patela e abordagem direta da lesão.

Em seguida, realizou-se o delineamento da lesão com um bisturi, incluindo-se qualquer cartilagem no entorno de aspecto degenerado ou com rachaduras. Prosseguiu-se então ao desbridamento da lesão deixando-se margens verticais de cartilagem saudável em todo seu entorno (Figura 4). A camada calcificada foi cuidadosamente retirada para não danificar acidentalmente a placa subcondral. Caso ocorresse sangramento petequial indesejado utilizou-se epinefrina, anticoagulantes locais ou cola de fibrina para sua pronta contenção.



**Figura 4:** Defeito de cartilagem na patela antes do desbridamento (A) e após o desbridamento adequado com margens verticais e estáveis (B) (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).

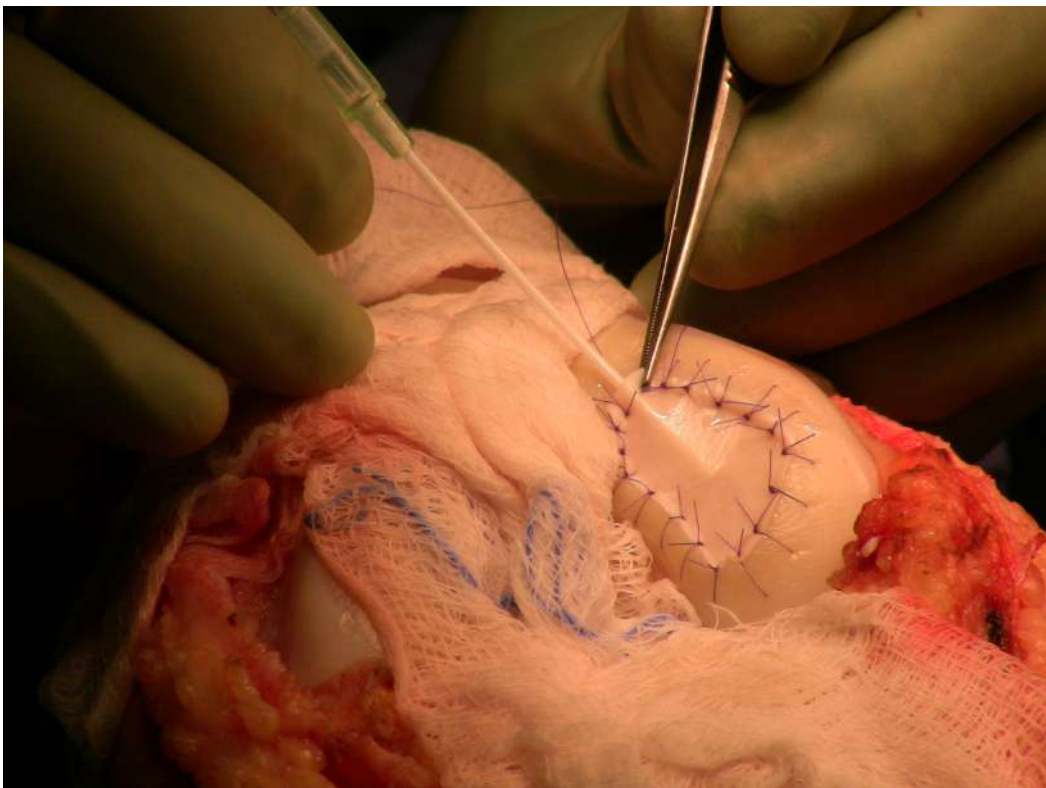
O próximo passo foi a correta medição do diâmetro da lesão com régua e, em seguida, o *template* do defeito com a utilização das folhas estéreis de alumínio dos pacotes de fios de sutura. A membrana biológica de colágeno porcino tipo I/III de dupla camada (BioGide, Geistlich Biomaterials) foi então colocada sobre o arquétipo de alumínio e recortada aos moldes desse com uma tesoura (Figura 5).



**Figura 5:** Molde da lesão utilizando-se de arquétipo de alumínio (direita) para recorte da membrana no formato correto da lesão (esquerda) (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).

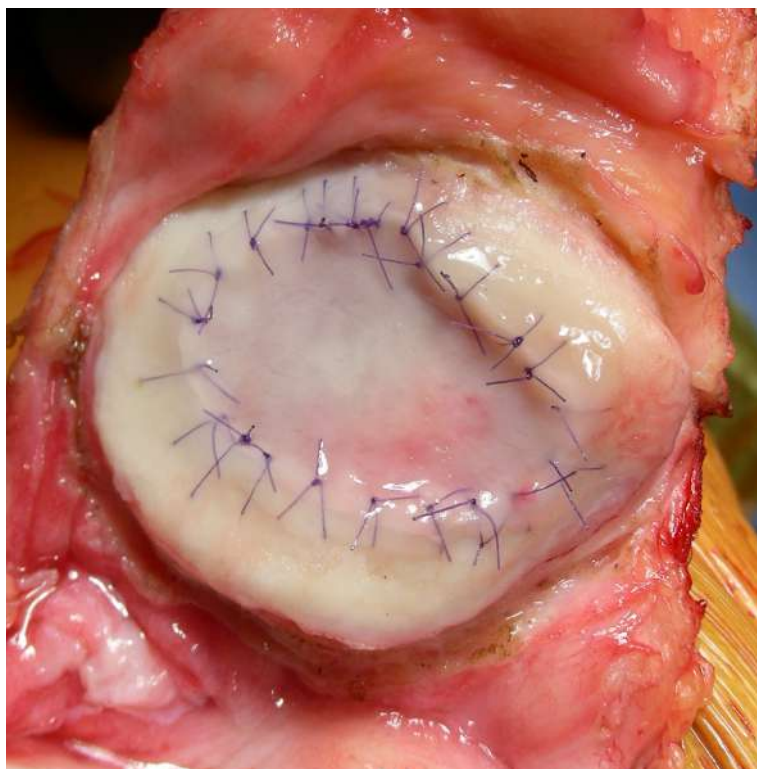
Na etapa seguinte, fixou-se a membrana sobre a lesão com a sua face rugosa de encontro ao osso. Sua ancoragem foi realizada por meio de suturas com fios reabsorvíveis 6.0 (PDS<sup>®</sup> ou Vicryl<sup>®</sup>) e cola de fibrina. Uma pequena abertura sem fixação foi mantida na região proximal da membrana para possibilitar a injeção dos condrócitos. Um teste com injeção de solução salina foi realizado previamente à infusão dos condrócitos e para verificar a ocorrência de extravasamento por possível vedamento inadequado do implante. Após o teste e na ausência de extravasamento a solução salina foi aspirada e a solução de

condrócitos foi cuidadosamente inserida abaixo da membrana, até que o preenchimento do defeito fosse nivelado à cartilagem saudável circundante (Figuras 6). Em seguida, os últimos pontos de sutura foram dados para a completa vedação do defeito e realizaram-se alguns movimentos cuidadosos de flexão e extensão do joelho para verificar a estabilidade do implante (Figura 7). Uma alternativa simplificada à injeção dos condrócitos e também descrita e utilizada pelo autor sênior do estudo foi a semeadura dos condrócitos diretamente na membrana imediatamente antes de sua implantação. Com o auxílio de uma seringa aspirou-se a solução dos condrócitos que foi então regularmente distribuída na membrana até sua completa saturação e, após cinco minutos, foi suturada sobre a lesão (Figuras 8) (GOMOLL et al., 2017). Por fim, o fechamento foi realizado de forma convencional por camadas e foi aplicado curativo estéril sobre a incisão.

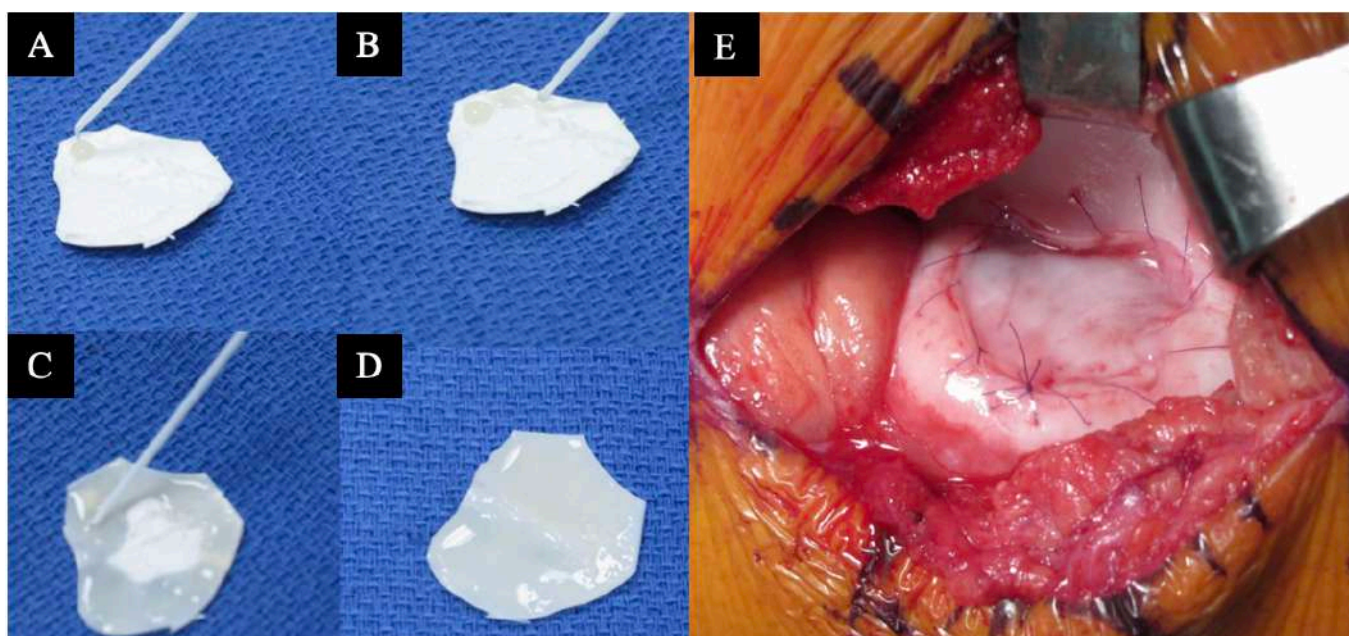


**Figura 6:** Injeção dos condrócitos abaixo da membrana fixada com suturas absorvíveis 6.0 (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).





**Figura 7:** Aspecto final do implante autólogo de condrócitos realizado na patela (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).



**Figura 8:** Semeadura dos condrócitos diretamente sobre a membrana (A, B e C) até sua completa saturação (D) e implantação (E) (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).

### 4.3.2 Osteotomia de Fulkerson

Pacientes submetidos à osteotomia de Fulkerson (anteromedialização da tuberosidade da tíbia (TAT)) não foram excluídos da amostra.

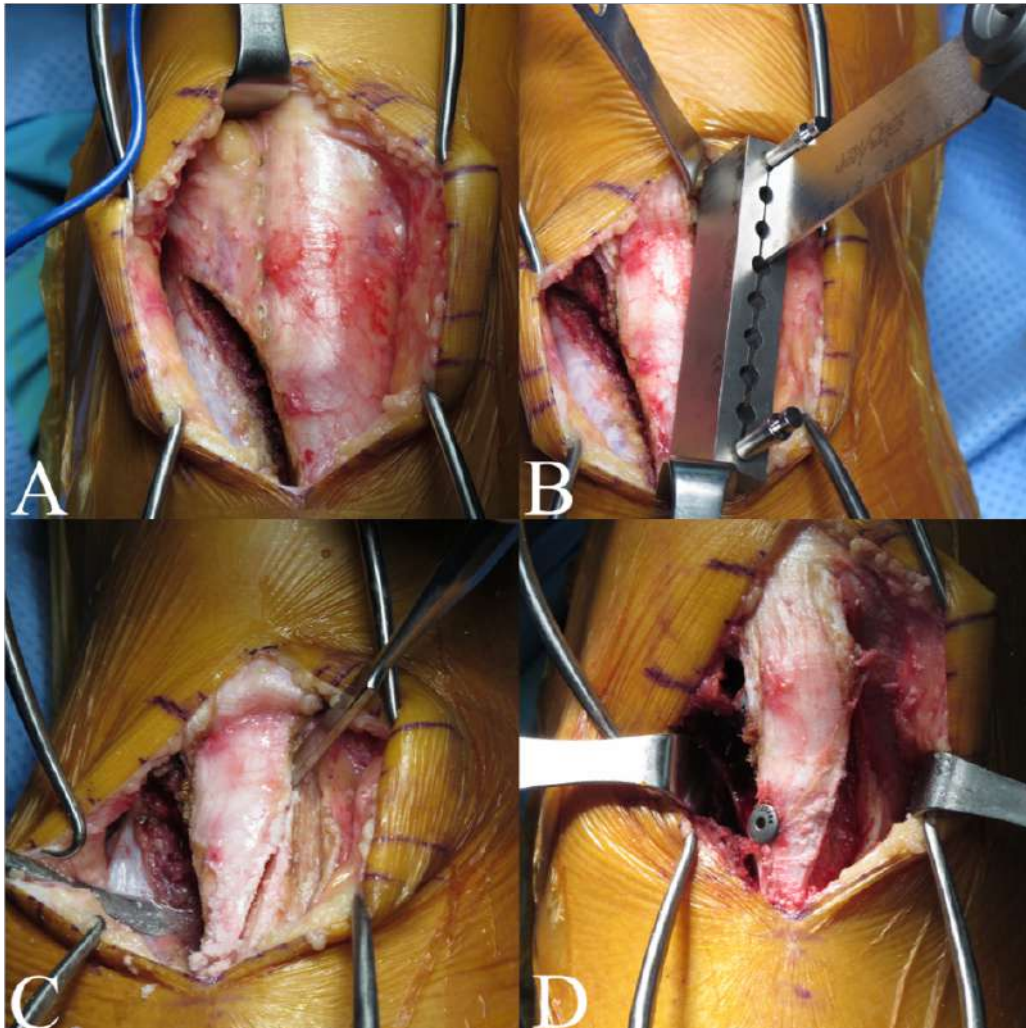
#### 4.3.2.1 Indicações

Indicada concomitantemente ao IAC na AFP nos pacientes que se enquadravam nos seguintes critérios:

- 1) Distância TA-GT pré-operatória maior que 17 mm para correção da excursão patelar anormal.
- 2) Distância TA-GT pré-operatória entre 12 e 17 com sintomas de instabilidade femoropatelar (ex.: história de luxação femoropatelar, sinal da apreensão positivo).
- 3) Lesões condrais na região lateral ou distal da patela e com TA-GT maior que 12 mm.

#### 4.3.2.2 Técnica Cirúrgica da Osteotomia de Fulkerson

Nos casos em que foi indicada concomitantemente ao reparo de cartilagem, a osteotomia de Fulkerson foi realizada antes do IAC. O autor sênior usou um guia de corte simples que foi fixado à tíbia proximal com dois pinos (sistema *Mitek AMZ tracker*) para definir e facilitar o ângulo de corte. Este foi estimado no intraoperatório com base na rotação do membro inferior, avaliada pela posição do pé e centro do joelho em relação ao plano horizontal da mesa cirúrgica. A osteotomia foi então realizada com uma pequena serra oscilante e o fragmento contendo a TAT foi destacado para facilitar a eversão patelar. Após o reparo de cartilagem o fragmento foi colocado novamente em contato com a tíbia, rotacionado anteromedialmente com base no plano pré-operatório e fixado com dois parafusos corticais de 4,5 mm de diâmetro (Figura 9). Por fim, foi colocado enxerto composto por matriz óssea desmineralizada (*Grafton, Medtronic*) no local da osteotomia antes do fechamento padrão.



**Figura 9:** Imagens intraoperatórias mostrando a técnica preferida do autor para a osteotomia de Fulkerson. Incisão de 8 a 10 cm lateral à tuberosidade da tíbia (A); realização do corte da osteotomia utilizando o guia e uma serra oscilante (B); osteótomo utilizado para completar o corte (C); reposicionamento anteromedial do fragmento conforme planejado e fixação com 2 parafusos de 4,5 mm (D) (arquivo pessoal do Dr. Andreas Gomoll).

#### 4.3.3 Manejo Pós-operatório

O protocolo de reabilitação pós-operatório do IAC para a AFP progrediu em estágios (GOMOLL et al., 2014).

- Estágio I (1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> semanas de pós-operatório): deambulação permitida com imobilizador de joelho travado em extensão; carga sem restrições de acordo com o tolerado no caso de IAC isolado. Nos casos com osteotomia de Fulkerson associada, restrição de carga total por 6 semanas.

Movimentação passiva contínua de 6 a 8 horas por dia, iniciando-se de 0° a 40° de flexão e progredindo 5° por dia. Exercícios musculares isométricos permitidos.

- Estágio II (7<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semanas de pós-operatório): exercícios com arco de movimento ativo iniciados, progressão para arco de movimento (ADM) completo. Nos casos com osteotomia de Fulkerson, carga parcial progressiva até 12 semanas.
- Estágio III (após a 12<sup>a</sup> semana de pós-operatório): avanço das atividades funcionais. Carga total permitida nos casos de osteotomia de Fulkerson. Evitar exercícios de cadeia aberta e escadas por 6 meses. Evitar atividades de impacto (corrida) por 12 a 18 meses e esportes de contato e com movimentos de corte por pelo menos 18 meses.

#### **4.4 Delineamento de pesquisa**

Após a determinação da amostra e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão inicial foram realizadas duas análises de imagem, o pareamento e as análises primária e secundária.

##### **4.4.1 Análise de imagens**

Para a realização das duas as análises de imagens sequenciais o banco de dados de todos os pacientes deveria conter:

- Radiografias laterais do joelho do pré e do pós-operatório – adequadas quando o joelho estivesse em 30° de flexão e houvesse sobreposição dos côndilos femorais.
- RM do joelho do pré e do pós-operatória – adequada quando o joelho estivesse em extensão total.

Conforme previamente exposto na seção dos critérios de exclusão, pacientes que não possuíam os exames de imagens ou que estes eram considerados inadequados foram excluídos do estudo.

As aquisições de imagens da RM foram obtidas com um aparelho de 1.5 T (*Magnetom Avanto System – Siemens Medical Solutions*) com uma bobina própria para joelho, utilizando um protocolo padrão para a obtenção de imagens do musculoesquelético com cortes nos planos sagital e axial com intervalo de 3 mm com o joelho em extensão.

A RM foi realizada no pós-operatório para avaliar o local de reparo da cartilagem articular. Era a preferência do autor sênior obter exames de RM aos 12 e 24 meses após todos os procedimentos de reparo da cartilagem ou quando clinicamente necessário (ex.: suspeita de complicações).

Todos os exames de RM incluíram densidade de prótons, densidade de prótons com saturação de gordura e eco rápido spin ponderado em T2 com e sem saturação de gordura nos planos sagital, coronal, axial e oblíquo em pacientes com enxerto troclear. Sequências de STIR (*short tau inversion recovery*) foram realizadas em casos com mais artefatos por interferência metálica.

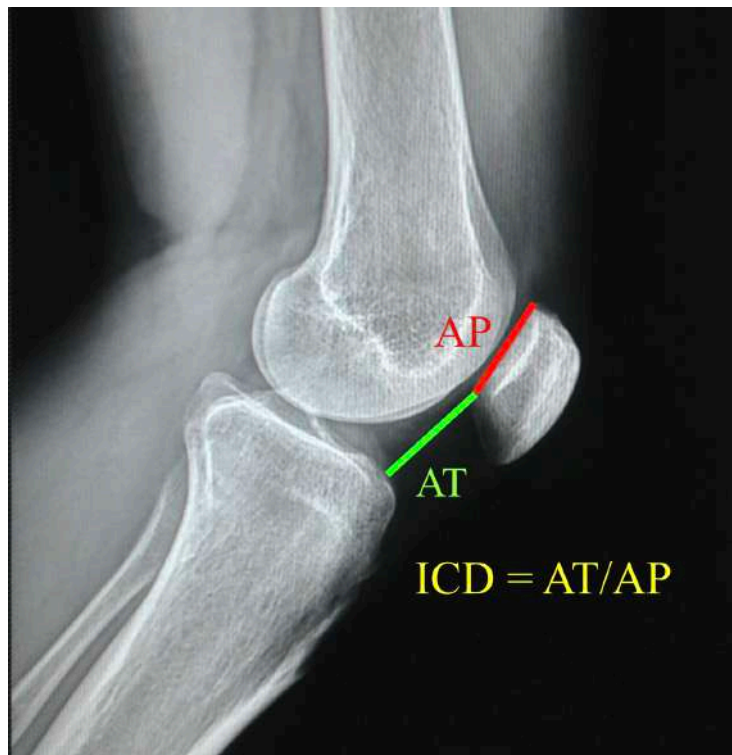
As radiografias foram avaliadas no sistema institucional de arquivamento e comunicação de fotos (*PACS; GE Healthcare*). As RM pré e pós-operatórias foram avaliadas usando software específico de estação de trabalho com imagens (*Vitreacore FX, Versão 6.7*). Somente a RM pós-operatória mais recente foi avaliada para pacientes com múltiplas RM.

#### **4.4.1.1 Primeira Análise de Imagens**

Avaliaram-se dois parâmetros: altura patelar e distância TA-GT. Ambos foram aferidos no pré e no pós-operatório. Para o primeiro parâmetro a avaliação foi realizada por meio do estudo da radiografia e para o segundo as imagens de RM. O objetivo desta análise foi excluir pacientes com altura patelar e TA-GT alterados no pós-operatório. Assim, para a segunda análise de imagens foram selecionados os joelhos cuja alteração anatômica principal e possivelmente única foi a displasia da tróclea femoral.

#### 4.4.1.1.1 Altura Patelar

Realizou-se o estudo da altura patelar por meio da aferição do Índice de Caton-Deschamps (ICD), conforme demonstrado e explicado na Figura 10 (CATON et al., 1982). Considerado normal entre 0,8 e 1,2. Abaixo de 0,8 considera-se patela baixa e, quando maior que 1,2 patela alta. Pacientes que apresentassem ICD maior do que 1,2 na radiografia pós-operatória seriam prontamente excluídos do estudo, conforme já explicado na seção dos critérios de exclusão.



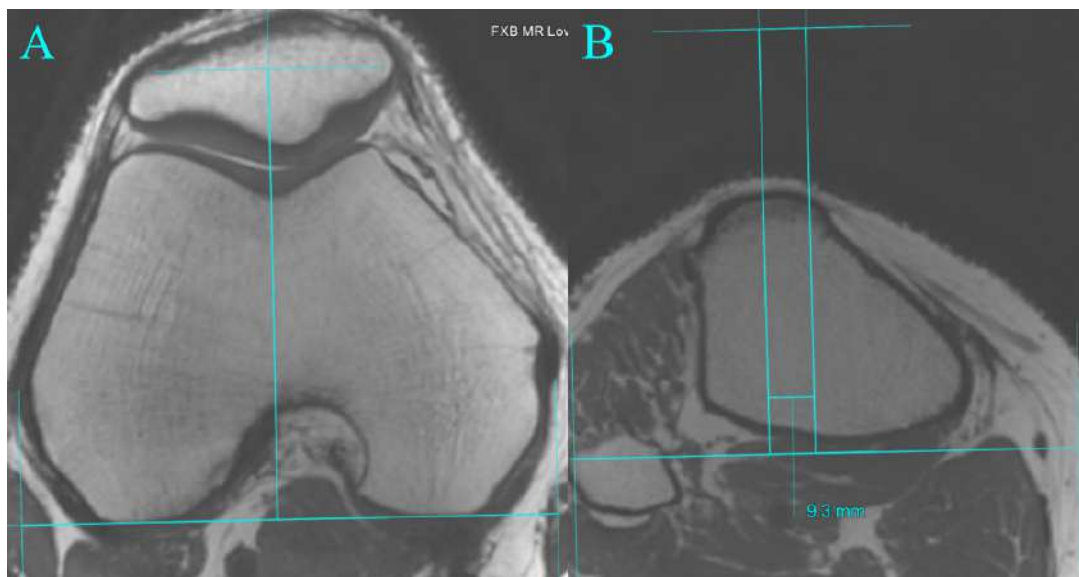
**Figura 10:** Radiografia em perfil do joelho demonstrando a aferição do índice de Caton-Deschamps (AT = distância do rebordo distal da superfície articular da patela até a região mais anterior do planalto tibial; AP = distância referente à medida da superfície articular da patela; ICD = índice de Caton-Deschamps) (DEJOUR & LE COULTRE, 2007) (arquivo pessoal do autor).

#### 4.4.1.1.2 Distância TA-GT

Medida da distância entre o centro da tuberosidade anterior da tíbia (TA) e ponto ósseo mais profundo da tróclea (garganta da tróclea - GT) em uma

sobreposição da imagem de dois cortes axiais tomográficos destas estruturas anatômicas (GOUTALLIER, BERNAGEAU & LECUDONNEC, 1978). Considerada alterada e patológica acima de 15 mm e 20 mm, respectivamente.

Para o presente estudo algumas modificações foram realizadas para a aferição. Ao invés da tomografia computadorizada (TC) avaliou-se por meio da RM com o joelho em extensão. Para a garganta da tróclea o ponto considerado foi a região mais profunda da GT na superfície da cartilagem articular. Utilizou-se também o centro do tendão patelar em sua inserção na TAT (Figura 11). Todas as adaptações encontram respaldo na literatura e estão validadas como método de aferição (WILCOX et al. 2012, HINCKEL et al. 2015). Atentou-se para a subestimação em 3 mm proporcionada pela RM e os valores considerados alterado e patológico foram de 12 mm e 17 mm, respectivamente. Todos os pacientes com a distância TA-GT alterada nas imagens de RM no pós-operatório foram excluídos do estudo, conforme já explicado na seção dos critérios de exclusão.



**Figura 11:** Imagens de cortes axiais de ressonância magnética demonstrando a aferição da distância TA-GT. Garganta da tróclea (A) e ponto central do tendão patelar na tuberosidade da tíbia com a distância TA-GT aferida (B) (arquivo pessoal do autor).

#### 4.4.1.2 Segunda Análise de Imagens

A segunda análise de imagens foi realizada para o estudo da morfologia da tróclea de sessenta e seis pacientes inclusos após a seleção inicial e primeira análise de imagens. As avaliações qualitativa (presença ou não de displasia) e quantitativa (grau de displasia) foram realizadas utilizando-se as radiografias e RM pré-operatórias dos joelhos. Dois observadores cegos de diferentes experiências (ABM, cirurgião de joelho e JA, residente em ortopedia) determinaram a ocorrência e o grau de displasia utilizando-se as classificações de *Dejour* e *Lippacher* (DEJOUR et al, 1994; LIPPACHER et al., 2012). Para os casos discordantes entre os observadores, um terceiro examinador (AG, cirurgião de joelho experiente) analisou as imagens para a correta alocação.

##### 4.4.1.2.1 Classificação de *Dejour*

Divide-se em 4 tipos gradativos conforme a gravidade (tipos A, B, C e D). Os joelhos foram avaliados inicialmente nas radiografias em perfil para a possível ocorrência dos sinais clássicos de displasia: sinal do cruzamento, esporão supra troclear e duplo contorno (DEJOUR et al., 1990; DEJOUR et al., 1994). Em seguida foram avaliados pelos cortes axiais da RM da região mais proximal da tróclea para confirmar a presença e o grau da displasia (DEJOUR & LE COULTRE, 2007; DEJOUR & SAGGIN, 2010; LIPPACHER et al., 2012).

##### 4.4.1.2.2 Classificação de *Lippacher*

A classificação de *Lippacher* foi uma simplificação da classificação de *Dejour*, pois dividiu a displasia da tróclea em apenas dois tipos e aumentou os índices de confianças intra e interobservador (LIPPACHER et al., 2012):

- Displasia de baixo grau: equivalente ao tipo A de *Dejour*
- Displasia de alto grau: representa em conjunto os tipos B, C e D de *Dejour*



#### 4.4.2 Pareamento

Ao final das análises dos exames de imagem os sessenta e seis pacientes foram distribuídos em dois grupos, baseando-se na presença ou ausência da displasia troclear. Os pacientes sem displasia troclear foram considerados o grupo controle neste estudo, enquanto o outro grupo – displasia da tróclea – constituiu os casos.

Seguindo modelo semelhante de pareamento em estudos anteriores, casos e controles foram pareados em 1 para 1 de acordo com as variáveis (em ordem hierárquica de importância): tamanho da lesão, localização da lesão, índice de massa corpórea (IMC), idade e sexo (FRANK et al., 2018; FRANK et al., 2018; MERKELY et al., 2019) (Quadro 1). O pareamento foi considerado preciso quando ao menos 3 das 5 variáveis fosse coincidente (ou dentro dos limites estabelecidos) entre dois indivíduos, um de cada grupo. Pacientes cujo pareamento não foi preciso foram excluídos do estudo, conforme já explicado na seção dos critérios de exclusão. Ao final do pareamento quarenta e seis pacientes foram igualmente distribuídos entre os dois grupos (23 com displasia da tróclea vs. 23 sem displasia).

**Quadro 1** Fatores utilizados para o pareamento dos pacientes submetidos ao IAC com displasia da tróclea (casos) e sem displasia (controle) na ordem de importância.

Fator (ordem de importância decrescente)	Pontos de corte/variáveis
Tamanho da lesão*	<4cm <sup>2</sup> / >4 cm <sup>2</sup>
Localização da lesão	Patela, tróclea ou ambos (bipolar)
IMC	± 5kg/m <sup>2</sup>
Idade	± 5 anos
Sexo	Homem / Mulher

IMC = índice de massa corpórea; IAC = implante autólogo de condrocitos; cm<sup>2</sup> = centímetro quadrado kg = quilograma; m<sup>2</sup> = metro quadrado

\*Somatório do tamanho de todas as lesões encontrados no joelho

#### 4.4.3 Análise Primária

A análise primária foi baseada nos escores dos questionários clínico-funcionais autoaplicáveis e na taxa de falha do IAC observada para cada grupo. Inicialmente foi realizada a análise da melhora clínico-funcional de ambos os grupos – vinte e três pacientes com displasia da tróclea e vinte três pacientes sem displasia. Os escores clínico-funcionais pós-operatórios foram comparados aos pré-operatórios avaliando-se a diferença estatística ( $p < 0,005$ ) e a diferença mínima clinicamente importante (DMCI) para cada escore entre os dois momentos. As DMCI dos questionários utilizados para o pós-operatório do IAC foram determinadas por estudos prévios (HARRIS et al., 2017; OGURA et al., 2018). Em seguida, a comparação entre os dois grupos foi realizada também baseada nos resultados dos escores clínico-funcionais, além da taxa de falha, em seguimento mínimo de 2 anos. O número de complicações e reoperações também foi relatado e comparado entre os grupos.

#### 4.4.3.1 Medidas de Resultados Autoaplicáveis (Questionários)

Os seguintes questionários foram utilizados para a análise dos desfechos primários clínico-funcionais: *Knee Injury and Osteoarthritis Score* (KOOS), escore Lysholm, escala de atividade física de Tegner e o formulário subjetivo de avaliação do *International Knee Documentation Committee* (IKDC) (Anexos 1, 2, 3 e 4). Todos foram preenchidos pelos próprios pacientes de forma prospectiva, sendo coletados no pré-operatório e no pós-operatório com 1 mês, 3 meses, 6 meses e anualmente após cirurgia. O último conjunto pós-operatório dos quatro questionários respondidos de forma completa e com um mínimo de 2 anos de pós-operatório foi utilizado como tempo final de seguimento para cada paciente. Serviu também para a análise de melhora clínico-funcional e para a comparação entre os grupos. Para auxiliar a coleta de dados no tempo estipulado, o *software Research Electronic Data Capturing* (RedCAP) foi utilizado.

No presente estudo todos os questionários foram aplicados em sua forma original pois todos os pacientes eram nativos da língua inglesa.

#### 4.4.3.2 Definições de Falha

As definições de falha utilizadas foram determinadas pelo autor sênior e foram utilizadas em artigos científicos prévios (GOMOLL et al., 2017; ACKERMANN et al., 2018):

- Necessidade de procedimento de revisão da mesma lesão com: outro IAC, TOA, TOH, microfratura ou artroplastia;
- Necessidade de remoção de pelo menos 25% do IAC original durante possível reabordagem cirúrgica (ex.: *second-look* artroscópico, liberação cirúrgica de aderências, etc.).

#### 4.4.4 Análise Secundária

A análise secundária comparou dezenove pacientes com displasia troclear de alto grau (tipos B, C e D de *Dejour*) versus dezenove com tróclea normal e, portanto, excluiu quatro pacientes com displasia de baixo grau (*Dejour* tipo A) e seus respectivos pares sem displasia (controles). Os mesmos escores clínico-funcionais da análise primária – questionários KOOS, Lysholm, Tegner e IKDC – e a taxa de falha foram também utilizados para a comparação entre os grupos.

#### 4.5 Análise Estatística

O programa Microsoft Excel foi utilizado durante todo o estudo para o catálogo, organização e manejo dos dados coletados.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *software* SPSS para *Mac* (Versão 23,0, SPSS Inc., Chicago, Illinois)

As características clínicas e sociodemográficas dos pacientes foram determinadas pela utilização de estatística descritiva.

Nas avaliações radiográficas e de RM da displasia da tróclea, o índice de confiança interobservador foi estimado por meio do coeficiente *kappa* de Cohen (*k*).

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a distribuição das variáveis contínuas.

A análise e comparações entre os escores clínico-funcionais pré e pós-operatórios foram avaliados por meio do teste de Wilcoxon (não-paramétrico; variáveis de distribuição não-normal) e o teste *t* pareado (paramétrico; variáveis de distribuição normal) de acordo com a distribuição amostral.

As comparações dos escores clínico-funcionais autoaplicados na análise primária (pacientes sem displasia da tróclea vs. displasia da tróclea), da análise secundária (pacientes sem displasia da tróclea vs. displasia de alto grau) e de outras variáveis contínuas (idade, seguimento, IMC, tamanho da lesão, número de falhas) foram realizadas utilizando-se o teste *t* não pareado (paramétrico; variáveis de distribuição normal) ou o teste U de Mann-Whitney (não-paramétrico; variáveis de distribuição não-normal) com base na distribuição amostral.

O teste do Qui-quadrado foi utilizado para avaliar a distribuição de variáveis categóricas entre os grupos (osteotomias de Fulkerson concomitantes e localização dos defeitos).

O cálculo amostral foi realizado *a posteriori* (i. e. análise de potência *post hoc*) fundamentado no tamanho do efeito (*effect size – ES*) *d* de Cohen para detectar grande efeito - *d* de Cohen de 0,8 (COHEN, 1988). O cálculo do poder da amostra foi desempenhado pelo *software G-power* versão 3.1.

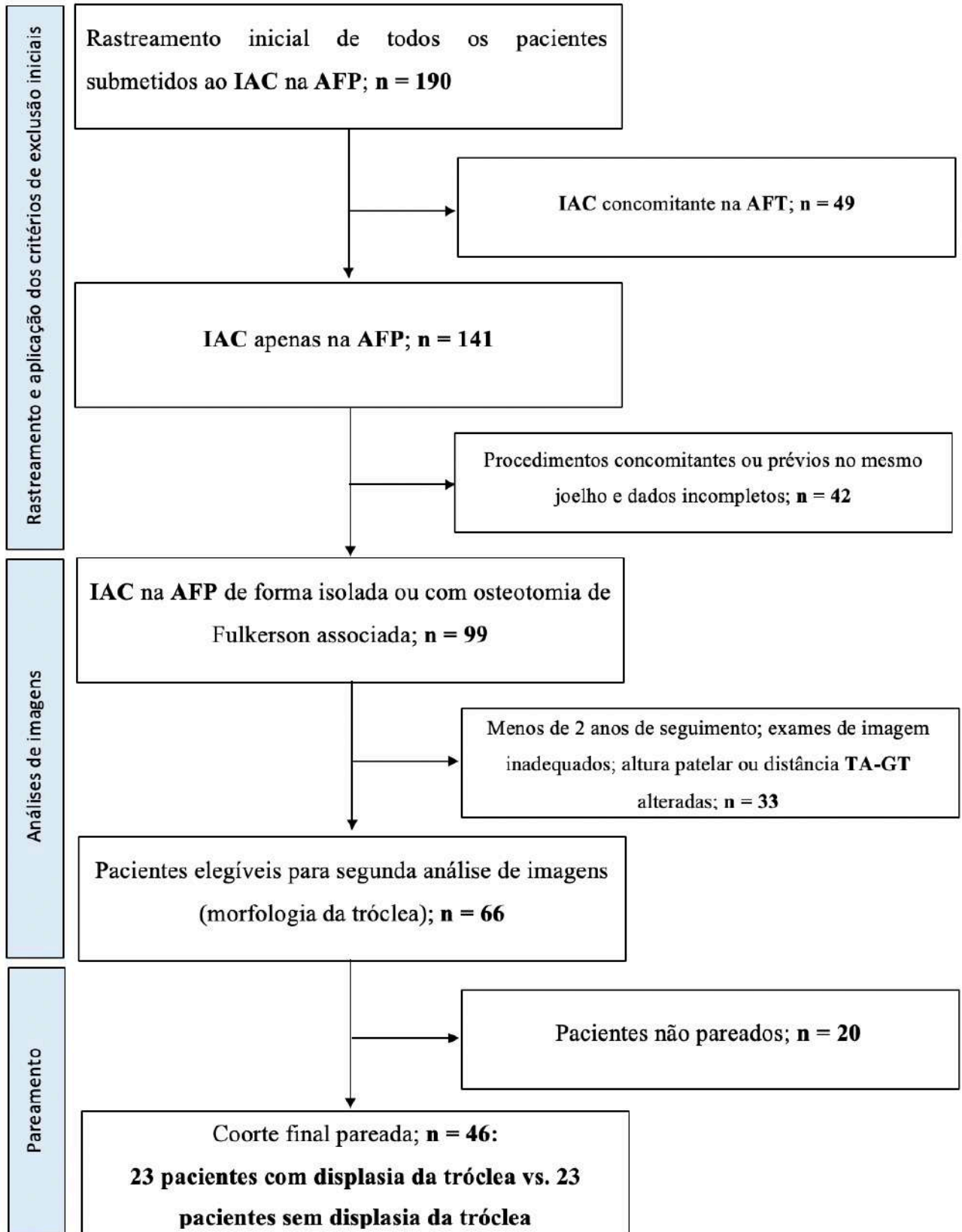
O nível de significância de 5% (alfa = 0,05) foi considerado para os testes estatísticos. Aqueles que apresentaram um valor *p* inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

## **RESULTADOS**

## 5. Resultados

### 5.1 Seleção de pacientes

Após o rastreamento inicial de 190 pacientes submetidos ao implante autólogo de condrócitos (IAC) de segunda geração na articulação femoropatelar (AFP), foram aplicados os critérios de exclusão segundo os critérios descritos no item 4.2.3 de Método. A Figura 12 apresenta o fluxograma da seleção dos pacientes durante as etapas sequenciais do estudo.



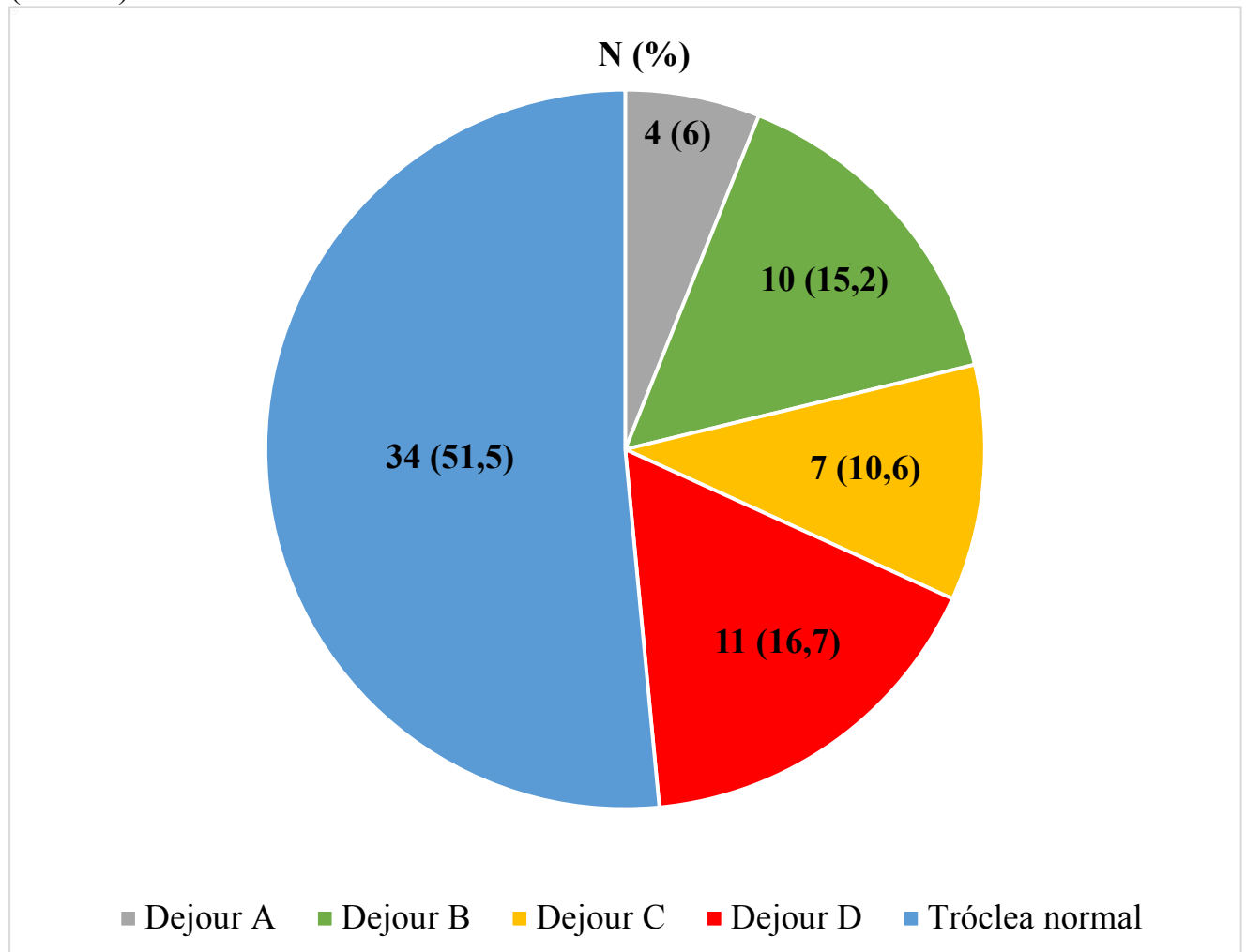
**Figura 12:** Fluxograma demonstrando a seleção dos pacientes segundo a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

IAC = implante autólogo de condrócitos; AFP = articulação femoropatelar; AFT = articulação femorotibial; TA-GT = tuberosidade da tíbia – garganta da tróclea

## 5.2 Distribuição dos Pacientes – Morfologia da Tróclea

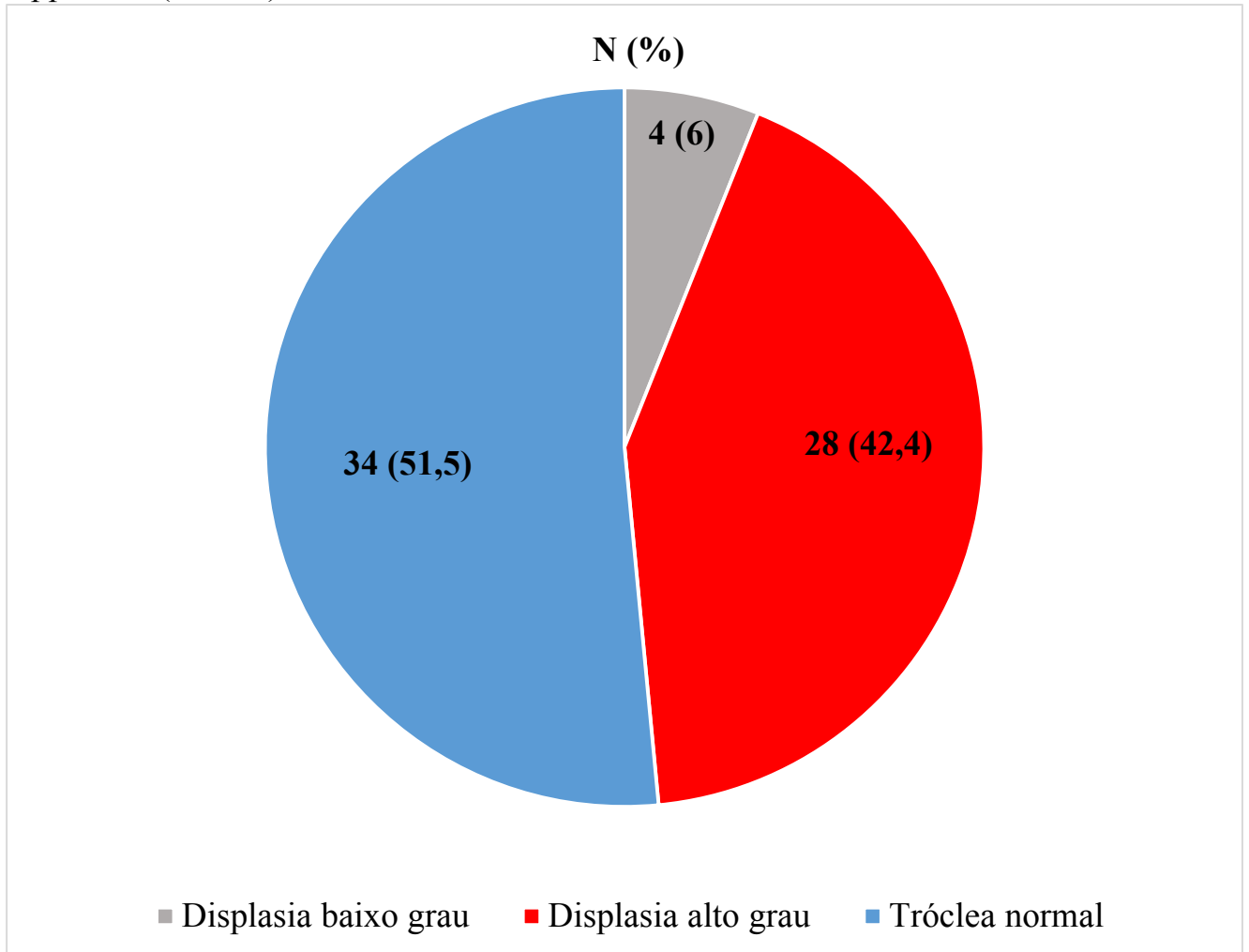
A análise da morfologia da tróclea dos 66 pacientes resultou na amostra de 34 pacientes (51,5%) com tróclea de característica morfológica normal e 32 (48,5%) com displasia da tróclea. Sua distribuição, segundo as classificações de Dejour e Lippacher, está apresentada nos Gráficos 1 e 2, respectivamente. Os índices de confiança interobservador ( $k$ ) encontrados foram de 0,774 e 0,924 para as classificações de *Dejour* e *Lippacher*, respectivamente.

**Gráfico 1:** Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de *Dejour* (N = 66)





**Gráfico 2:** Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de *Lippacher* (N = 66)



### 5.3 Composição dos Grupos – Displasia da Tróclea vs. Tróclea Normal

Após o pareamento, a amostra final de 46 pacientes e com seguimento médio de  $3,7 \pm 1,9$  anos (alcance, 2 a 9 anos) constituiu os dois grupos que foram comparados na análise primária, formados por 23 pacientes com displasia da tróclea e 23 sem displasia. A média de idade no momento da cirurgia foi de  $30,1 \pm 8,8$  anos com ligeira predominância do sexo feminino (54,3%) em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis demográficas entre os grupos. O total de 30 pacientes foi submetido à osteotomia de Fulkerson concomitantemente e com distribuição sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ). A Tabela 1 apresenta

a distribuição das características demográficas de todos os pacientes e a comparação entre os grupos.

**Tabela 1:** Características demográficas de todos os pacientes da análise primária (N = 46) e dos grupos – com tróclea normal (N = 23) e tróclea displásica (N = 23)

Características	Total (N = 46)	Tróclea Normal (N = 23)	Tróclea Displásica (N = 23)	<i>p</i>
<b>Idade, anos (alcance)</b>	30,1 (15 - 51)	31,7 (16 – 51)	28,6 (15 – 47)	0,886
<b>Sexo, n (%)</b>				
<b>Homem</b>	21 (45,7)	9 (39,1)	12 (52,2)	0,554
<b>Mulher</b>	25 (54,3)	14 (60,9)	11 (47,8)	0,487
<b>Lateralidade, n (%)</b>				
<b>Direito</b>	22 (47,8)	10 (43,5)	12 (52,2)	0,652
<b>Esquerdo</b>	24 (52,2)	13 (56,5)	11 (47,8)	0,704
<b>Seguimento, anos (alcance)</b>	3,7 (2 – 9)	3,8 (2 – 9)	3,6 (2 – 8)	0,471
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	26,9 (± 5,2)	27,1 (± 4,7)	26,7 (± 5,7)	0,255
<b>Etiologia das lesões (%)</b>				
<b>Instabilidade femoropatelar</b>	16 (34,8)	5 (21,7)	11 (47,8)	0,151
<b>Não-traumática</b>	19 (41,3)	12 (52,2)	7 (30,4)	0,178
<b>Pós-traumática</b>	11 (23,9)	6 (26,1)	5 (21,7)	0,709
<b>Localização das lesões (%)</b>				
<b>Patela</b>	29 (63,0)	14 (60,9)	15 (65,2)	0,930
<b>Tróclea</b>	8 (17,4)	4 (17,4)	4 (17,4)	0,999
<b>Lesões bipolares</b>	9 (19,6)	5 (21,7)	4 (17,4)	0,855
<b>Tamanho das lesões, cm<sup>2</sup> (alcance)</b>				
<b>Patela</b>	4,2 (1,4 – 8,0)	4,1 (1,4 – 7,1)	4,3 (2,2 – 8,0)	0,959
<b>Tróclea</b>	3,2 (1,2 – 6,1)	3,1 (1,2 – 6,1)	3,3 (1,9 – 5,0)	0,884
<b>Total</b>	4,6 (1,4 – 10,0)	4,5 (1,4 – 9,1)	4,7 (1,9 -10,0)	0,979
<b>Osteotomia de Fulkerson concomitante (%)</b>	30 / 46 (65,2)	13 / 23 (56,5)	17 / 23 (74,0)	0,221

DP = desvio-padrão; IMC = índice de massa corpórea; kg = quilograma; m<sup>2</sup> = metro quadrado; Lesões bipolares = lesões em ambas a superfícies articulares (patela e tróclea); cm<sup>2</sup> = centímetro quadrado

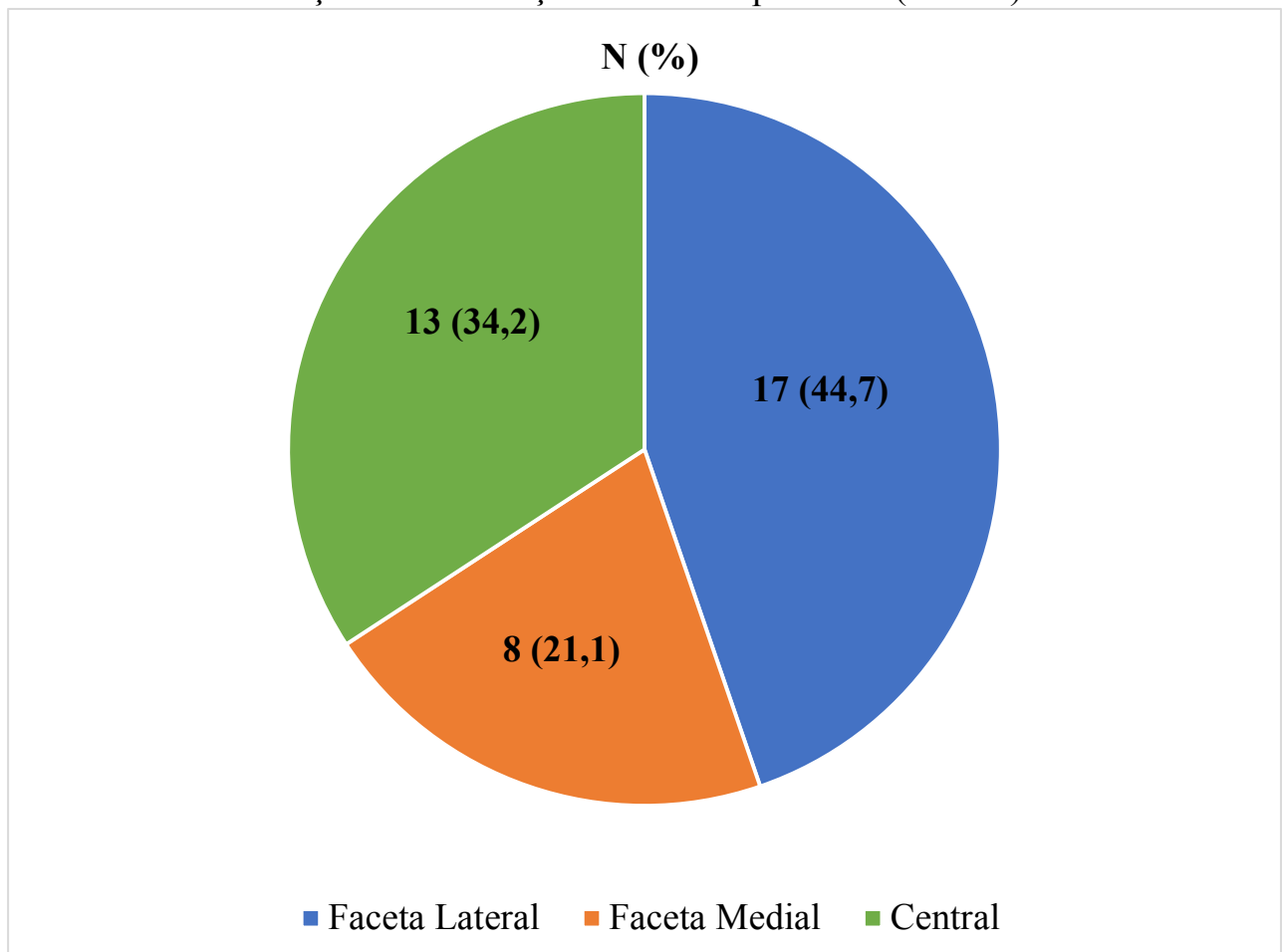
Os 46 pacientes pareados resultaram no total de 55 lesões tratadas com IAC. A Tabela 2 e os Gráficos 3 e 4 apresentam a distribuição das lesões quanto à topografia nas superfícies articulares da patela e da tróclea.

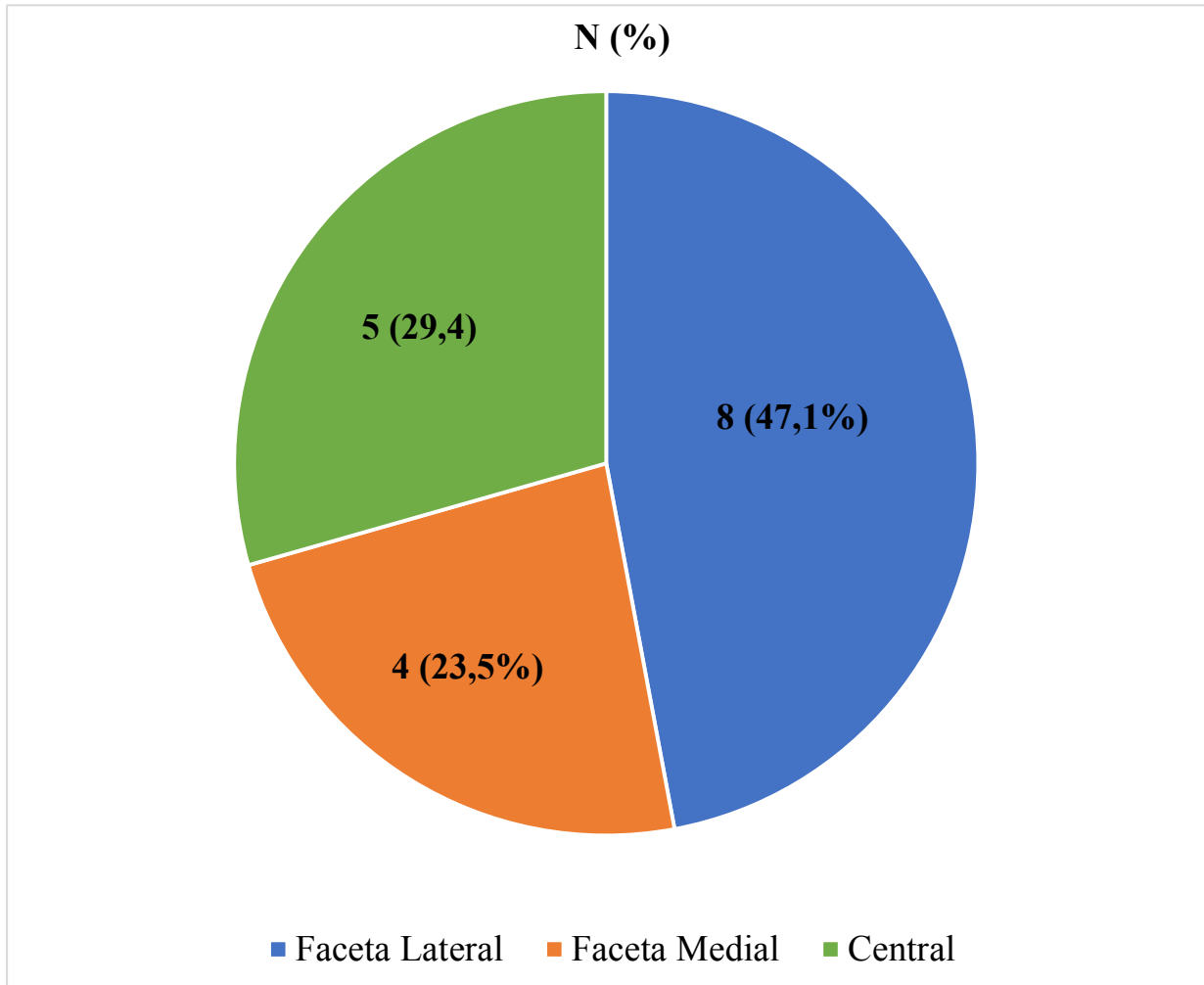
**Tabela 2:** Distribuição e comparação da localização das lesões nos dois grupos

Distribuição das lesões	Total (N = 55)	Tróclea Normal (N = 28)	Tróclea Displásica (N = 27)	<i>p</i>
<b>Lesões na patela, N</b>	38	19	19	0,999
<b>Faceta Lateral</b>	17	8	9	0,835
<b>Faceta Medial</b>	8	4	4	0,999
<b>Central</b>	13	7	6	0,776
<b>Lesões na tróclea, N</b>	17	9	8	0,835
<b>Faceta Lateral</b>	8	4	4	0,999
<b>Faceta Medial</b>	4	2	2	0,999
<b>Central</b>	5	3	2	0,443

N = número de lesões condrais tratadas

**Gráfico 3:** Distribuição da localização das lesões patelares (N = 38)



**Gráfico 4:** Distribuição da localização das lesões trocleares (N = 17)

#### 5.4 Análise Primária

No pós-operatório ambos os grupos apresentaram melhora estatisticamente significativa nos resultados do questionário KOOS para as avaliações de dor, atividades de vida diária, esporte e recreação e qualidade de vida. Exibiram também melhora estatisticamente significativa dos escores do questionário Lysholm e do formulário subjetivo de avaliação do IKDC. A melhora demonstrada pelos escores dos questionários KOOS e Lysholm e do formulário subjetivo de avaliação do IKDC excedeu a diferença mínima clinicamente importante (DMCI), com exceção do questionário KOOS para sintomas. A

avaliação de sintomas do questionário KOOS e da escala de atividade física de Tegner demonstrou melhora no pós-operatório, porém sem diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos.

Ao final do tempo de seguimento, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos questionários avaliados no pré e no pós-operatório na comparação dos dois grupos. A Tabela 3 apresenta a média de todos os escores do pré e pós-operatório, a melhora clínica e o valor base da DMCI de cada questionário.

**Tabela 3:** Comparação das médias dos escores clínico-funcionais e da melhora clínica (diferença entre escores pós e pré-operatórios) do IAC entre os pacientes com tróclea normal *versus* tróclea displásica (23 vs. 23)

Questionário	Tempo de avaliação	Tróclea Normal (Média ± DP)	Tróclea Displásica (Média ± DP)	Valor p
KOOS Dor	Pré-operatório	59,6 ± 25,4	66,5 ± 17,1	<b>0,285</b>
	Pós-operatório	81,5 ± 17,7	82,0 ± 12,5	<b>0,766</b>
	<b>Melhora (valor p)</b>	<b>22,0 ± 25,3 (&lt; 0,001)</b>	<b>15,5 ± 20,3 (0,001)</b>	<b>DMCI 11,0</b>
KOOS Sintomas	Pré-operatório	46,0 ± 15,5	52,4 ± 17,7	<b>0,174</b>
	Pós-operatório	53,1 ± 13,2	53,1 ± 17,1	<b>0,863</b>
	<b>Melhora (valor p)</b>	<b>7,2 ± 20,0 (0,1)</b>	<b>0,7 ± 21,8 (0,932)</b>	<b>DMCI 3,6</b>
KOOS AVD	Pré-operatório	68,3 ± 24,9	78,0 ± 17,3	<b>0,202</b>
	Pós-operatório	86,5 ± 16,7	89,7 ± 10,0	<b>0,595</b>
	<b>Melhora (valor p)</b>	<b>18,3 ± 24,6 (0,002)</b>	<b>11,7 ± 20,0 (0,01)</b>	<b>DMCI 9,2</b>
KOOS Esporte / Recreação	Pré-operatório	41,4 ± 28,4	31,3 ± 20,0	<b>0,180</b>
	Pós-operatório	60,2 ± 24,8	63,3 ± 24,4	<b>0,649</b>
	<b>Melhora (valor p)</b>	<b>18,9 ± 37,5 (0,028)</b>	<b>32,0 ± 28,4 (&lt; 0,001)</b>	<b>DMCI 12,5</b>
KOOS QV	Pré-operatório	37,3 ± 26,4	30,4 ± 12,3	<b>0,281</b>
	Pós-operatório	57,5 ± 18,7	55,3 ± 24,4	<b>0,737</b>

	<b>Melhora (valor <i>p</i>)</b>	<b>20,2 ± 28,9 (0,003)</b>	<b>24,9 ± 28,4 (<i>&lt;</i> 0,001)</b>	<b>DMCI 12,8</b>
<b>Tegner</b>	Pré-operatório	3,5 ± 2,2	3,2 ± 1,9	<b>0,642</b>
	Pós-operatório	4,2 ± 1,7	4,3 ± 2,1	<b>0,971</b>
	<b>Melhora (valor <i>p</i>)</b>	<b>0,6 ± 1,7 (0,288)</b>	<b>1,1 ± 2,9 (0,570)</b>	<b>DMCI 1,0</b>
<b>Lysholm</b>	Pré-operatório	57,1 ± 23,0	60,9 ± 19,3	<b>0,554</b>
	Pós-operatório	73,4 ± 20,5	74,5 ± 18,8	<b>0,852</b>
	<b>Melhora (valor <i>p</i>)</b>	<b>16,3 ± 22,8 (0,002)</b>	<b>13,6 ± 21,2 (0,007)</b>	<b>DMCI 4,2</b>
<b>IKDC</b>	Pré-operatório	44,5 ± 26,7	44,2 ± 13,6	<b>0,959</b>
	Pós-operatório	63,1 ± 22,3	65,9 ± 20,5	<b>0,742</b>
	<b>Melhora (valor <i>p</i>)</b>	<b>17,8 ± 25,7 (0,004)</b>	<b>21,7 ± 23,0 (<i>&lt;</i> 0,001)</b>	<b>DMCI 10,8</b>

DP = desvio padrão; KOOS = *Knee Injury and Osteoarthritis Score*; AVD - Atividades de Vida Diária; QV - Qualidade de Vida; IKDC = *International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form*; DMCI = diferença mínima clinicamente importante

Com a amostra de 23 pacientes por grupo, o estudo atingiu potência de 0,75 para detectar grande efeito (*d* de Cohen de 0,8) em nível de significância de 0,05. Para encontrar uma significância estatística entre os grupos para o maior tamanho de efeito detectado nesta amostra (KOOS esporte/recreação), seriam necessários pelo menos 235 indivíduos por grupo.

O IAC na AFP resultou em sobrevida global de 95,5% no seguimento médio de 3,7 anos. Cada grupo apresentou 1 falha (taxa de 4,3% por grupo) não havendo diferença estatisticamente significativa (*p* > 0,999) entre os grupos. No grupo da displasia um paciente apresentou falha do IAC maior que 25%, visualizada durante nova artroscopia e necessitou de desbridamento. No grupo dos pacientes com tróclea normal um paciente evoluiu com falha do IAC no 4º ano de pós-operatório devido a trauma direto no joelho. Ambos os casos foram submetidos ao TOH como procedimento de revisão.

A taxa global reoperação foi 32,6% e as complicações encontradas na amostra foram:

- Artrofibrose – seis pacientes (13,0%), três em cada grupo, sem diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,999$ ). Submetidos à artroscopia para lise de adesões;
- Dor na região da osteotomia – oito pacientes (26,7%), cinco no grupo de displasia da tróclea e três no grupo da tróclea normal, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,245$ ). Todos necessitaram da retirada do material de síntese;
- Infecção local na região da osteotomia – um paciente (2,2%) no grupo displasia, sem diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,324$ ). Necessitou de limpeza cirúrgica, desbridamento e remoção do material de síntese.

Dois pacientes (4,3%), um em cada grupo, foram submetidos a outro IAC no côndilo femoral medial durante o acompanhamento, mas não foram considerados como complicação do procedimento inicial.

### 5.5 Análise Secundária

Após a análise primária 4 pares de pacientes foram excluídos (displasia de baixo grau e seus respectivos pares), resultando em 38 pacientes, 19 com displasia da tróclea de alto grau e 19 sem displasia, que foram incluídos na análise secundária. Quanto às características demográficas dos grupos, apenas em relação à etiologia das lesões houve diferença estatisticamente significativa. O grupo da displasia de alto grau apresentou mais pacientes com instabilidade ( $p = 0,03$ ) e o grupo da tróclea normal mais casos de lesões não-traumáticas ( $p = 0,03$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4:** Características demográficas de todos os pacientes da análise secundária (N = 38) e dos grupos – com tróclea normal (N = 19) e tróclea displásica de alto grau (N = 19)

Características	Total (N = 46)	Tróclea Normal (N = 23)	Tróclea Displásica de Alto Grau (N = 23)	<i>p</i>
<b>Idade, anos (alcance)</b>	30,9 (16 - 51)	32,4 (16 - 51)	29,3 (16 - 47)	0,759
<b>Sexo, n (%)</b>				
<b>Homem</b>	17 (44,7)	7 (36,8)	10 (52,6)	0,514
<b>Mulher</b>	21 (55,3)	12 (63,2)	9 (47,4)	0,515
<b>Lateralidade, n (%)</b>				
<b>Direito</b>	19 (50,0)	9 (47,4)	10 (52,6)	0,746
<b>Esquerdo</b>	19 (50,0)	10 (52,6)	9 (47,4)	0,746
<b>Seguimento, anos (alcance)</b>	3,7 (2 - 9)	3,8 (2 - 9)	3,5 (2 - 8)	0,276
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> (DP)</b>	26,9 (18,9 - 41)	26,9 (18,9 - 33,4)	26,9 (20,4 - 41)	0,995
<b>Etiologia das lesões (%)</b>				
<b>Instabilidade femoropatelar</b>	13 (34,2)	3 (15,8) *	10 (52,6) *	0,030
<b>Não-traumática</b>	15 (39,5)	11 (57,9) **	4 (21,1) **	0,030
<b>Pós-traumática</b>	10 (26,3)	5 (26,3)	5 (26,3)	0,999
<b>Localização das lesões (%)</b>				
<b>Patela</b>	23 (60,5)	11 (57,9)	12 (63,1)	0,926
<b>Tróclea</b>	6 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	0,999
<b>Lesões bipolares</b>	9 (23,7)	5 (26,3)	4 (21,1)	0,926
<b>Tamanho das lesões, cm<sup>2</sup> (alcance)</b>				
<b>Patela</b>	4,3 (2,2 - 8,0)	4,2 (2,5 - 7,1)	4,3 (2,2 - 8,0)	0,843
<b>Tróclea</b>	3,3 (1,2 - 6,1)	3,2 (1,2 - 6,1)	3,5 (3,0 - 5,0)	0,581
<b>Total</b>	4,9 (2,2 - 10,0)	4,9 (2,5 - 9,1)	4,9 (2,2 - 10,0)	0,938
<b>Osteotomia de Fulkerson concomitante (%)</b>	27 / 38 (71,1)	12 / 19 (63,2)	15 / 19 (78,9)	0,476

\* diferença estatisticamente significativa entre os grupos

\*\* diferença estatisticamente significativa entre os grupos

DP = desvio-padrão; IMC = índice de massa corpórea; kg = quilograma; m<sup>2</sup> = metro quadrado; Lesões bipolares = lesões em ambas a superfícies articulares (patela e tróclea); cm<sup>2</sup> = centímetro quadrado

Ao final do tempo de seguimento não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos questionários avaliados no pré e no pós-operatório



na comparação dos dois grupos. A Tabela 5 apresenta a média de todos os escores do pré e pós-operatório de cada questionário.

**Tabela 5:** Comparação das médias dos escores clínico-funcionais do IAC entre os pacientes com tróclea normal *versus* tróclea displásica de alto grau (19 vs. 19)

Questionário	Tempo de avaliação	Tróclea Normal (Média ± DP)	Tróclea Displásica de Alto Grau (Média ± DP)	Valor p
<b>KOOS Dor</b>	Pré-operatório	60,9 ± 23,4	66,0 ± 18,0	<b>0,164</b>
	Pós-operatório	80,9 ± 18,9	81,1 ± 13,3	<b>0,180</b>
<b>KOOS Sintomas</b>	Pré-operatório	46,8 ± 15,3	53,7 ± 17,6	<b>0,774</b>
	Pós-operatório	52,7 ± 14,5	54,2 ± 17,5	<b>0,393</b>
<b>KOOS AVD</b>	Pré-operatório	70,4 ± 21,6	79,4 ± 17,0	<b>0,149</b>
	Pós-operatório	85,6 ± 17,8	88,5 ± 10,1	<b>0,284</b>
<b>KOOS Esporte / Recreação</b>	Pré-operatório	43,3 ± 27,6	32,9 ± 18,2	<b>0,071</b>
	Pós-operatório	58,0 ± 26,4	64,7 ± 25,3	<b>0,751</b>
<b>KOOS QV</b>	Pré-operatório	36,5 ± 26,1	31,4 ± 12,7	<b>0,802</b>
	Pós-operatório	56,3 ± 18,2	55,4 ± 25,9	<b>0,079</b>
<b>Tegner</b>	Pré-operatório	2,9 ± 1,5	3,5 ± 2,0	<b>0,258</b>
	Pós-operatório	3,8 ± 1,5	4,4 ± 2,1	<b>0,379</b>
<b>Lysholm</b>	Pré-operatório	56,5 ± 23,2	63,6 ± 19,3	<b>0,571</b>
	Pós-operatório	72,0 ± 22,3	74,3 ± 19,5	<b>0,637</b>
<b>IKDC</b>	Pré-operatório	42,8 ± 26,0	45,4 ± 13,8	<b>0,544</b>
	Pós-operatório	61,2 ± 23,6	64,9 ± 21,0	<b>0,596</b>

DP = desvio padrão; KOOS = *Knee Injury and Osteoarthritis Score*; AVD - Atividades de Vida Diária; QV - Qualidade de Vida; IKDC = *International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form*;

Com a amostra de 19 pacientes por grupo, a análise secundária atingiu potência de 0,67 para detectar grande efeito ( $d$  de Cohen de 0,8) em nível de significância de 0,05. O total de 292 indivíduos por grupo seria necessários para mostrar diferença estatística significativa entre os grupos no KOOS AVD (maior tamanho de efeito nesta amostra).

Apenas 1 falha ocorreu no grupo da tróclea normal (o mesmo paciente da análise primária). As taxas de falha não apresentaram diferença estatisticamente significativa (5,3% vs. 0%;  $p = 0,324$ ).

**DISCUSSÃO**

## 6. Discussão

O achado mais importante do presente estudo, contrariando as hipóteses inicialmente aventadas, é que os pacientes com displasia troclear femoral submetidos ao implante autólogo de condrócitos (IAC) na articulação femoropatelar (AFP) apresentaram resultados comparáveis àqueles sem displasia da tróclea após seguimento de médio prazo (3,7 anos). Não houve diferenças clínico-funcionais estatística ou clinicamente significantes entre os dois grupos com base nos questionários utilizados – *Knee Injury and Osteoarthritis Score* (KOOS), Lysholm, Tegner e *International Knee Documentation Committee* (IKDC) – no pré e no pós-operatório ou quanto às taxas de falha. (HARRIS et al., 2017; OGURA et al., 2018).

A avaliação global dos resultados clínico-funcionais do estudo mostrou que no pós-operatório em médio prazo ambos os grupos melhoraram segundo os escores clínico-funcionais e com baixos índices de falhas (4,3% para ambos), estando de acordo com os resultados de estudos mais recentes que utilizaram o IAC para a AFP. Em estudo multicêntrico, GOMOLL et al. (2014) analisaram a sobrevida IAC na patela em 110 pacientes com seguimento médio de 7,5 anos. Os autores relataram resultados bons e excelentes em 86% após o acompanhamento final, com índice de falha de 8% (GOMOLL et al., 2014). VON KEUDELL et al. (2017) analisaram prospectivamente 30 pacientes submetidos ao IAC na AFP e mostraram 83% de resultados bons e excelentes com índice de falha de 10%, após 15 anos de seguimento (VON KEUDELL et al., 2017). Diversos outros estudos também mostraram resultados bons e excelentes do IAC femoropatelar, corroborando os resultados clínico-funcionais observados no presente estudo (GOBBI et al., 2009; GILLOGLY & ARNOLD, 2014; EBERT et al., 2017). As taxas de reoperação devido às complicações como artrofibrose (13%) e infecção (2,2%) também foram semelhantes às taxas encontradas nas séries destes estudos.

Com seguimento médio de 3,7 anos, o estudo demonstrou resultados clínico-funcionais satisfatórios mesmo na presença de displasia troclear. Apenas um estudo prévio recente foi encontrado na literatura que demonstrou alguma relação da displasia troclear com os resultados clínico-funcionais do IAC na superfície patelar. MEHL et al. (2019) em estudo retrospectivo avaliaram os resultados clínico-funcionais do IAC patelar em uma coorte de 78 pacientes. Observaram relação negativa entre o escore de IKDC e a faceta lateral da tróclea menos desenvolvida. Entretanto, a análise foi não pareada, apenas avaliou-se o IAC na superfície patelar, não há a descrição de outras possíveis deformidades anatômicas (ex.: patela alta, distância TA-GT alterada, etc.) que os pacientes poderiam apresentar e foram incluídos pacientes submetidos a diversos outros procedimentos de realinhamento femoropatelar, além da osteotomia de Fulkerson. (MEHL et al., 2019). Desta forma, o presente estudo mostra-se pioneiro, até o momento, em considerar a influência da displasia troclear isolada nos resultados do IAC para a AFP, pois foi obedecido o pareamento necessário para a comparação entre os dois grupos. Entretanto, reafirma-se que os resultados apresentados avaliam os grupos em um seguimento de médio prazo e diferenças estatisticamente significantes talvez existam a longo prazo.

Os achados da análise secundária que avaliou a influência do grau da displasia da tróclea sugerem que mesmo os tipos mais graves não comprometeram significativamente os resultados clínico-funcionais do IAC na AFP. Admite-se, entretanto, que essa segunda análise apresentou poder estatístico ( $d$  de Cohen de 0,67) ligeiramente insuficiente devido à exclusão de 4 pares de pacientes da avaliação primária. Além disso, os resultados apenas demonstraram somente a comparação de forma indireta, contrapondo apenas pacientes sem displasia da tróclea a aqueles com displasia de alto grau. Isto ocorreu devido ao número pequeno de pacientes com displasia de baixo grau presente na amostra, tornando imprópria sua comparação. Estudos futuros com maior número de pacientes e, que comparem diretamente as displasias de baixo e alto grau, ainda

são necessários. Reafirma-se, entretanto, que até o presente momento este é um estudo pioneiro que compara os resultados clínico-funcionais do IAC femoropatelar em uma análise quantitativa dos diferentes graus de displasia segundo a classificação de Dejour.

A carência na literatura sobre o assunto, juntamente com a oportunidade de acesso a imenso banco de dados de pacientes submetidos ao IAC no exterior motivaram a realização desse estudo. O *Cartilage Repair Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*, local onde foi realizada a coleta dos dados, é centro de referência especializado em técnicas para reparo de cartilagem. É também pioneiro, nos Estados Unidos da América (EUA), nos procedimentos e estudos envolvendo transplante de células da cartilagem articular, incluindo o IAC. Recebe anualmente centenas de pacientes do mundo todo à procura de tratamentos ortopédicos especializados na área de reparo da cartilagem articular (<https://www.brighamandwomens.org/orthopaedic-surgery/cartilage-repair-center>). No Brasil, a prática do IAC teve início na última década, é realizado em pequena escala. Os pacientes operados fazem parte de protocolos específicos de estudo (COHEN et al., 2008; GOBBI et al., 2010; NERY et al., 2010). Por essas razões considerou-se a realização do presente estudo em um centro de referência do IAC.

O desenho deste estudo foi retrospectivo pois o tratamento cirúrgico das lesões de cartilagem da AFP, especificamente com o IAC, ainda é evento raro dificultando a realização de trabalho prospectivo e randomizado. Além disso, a literatura é bastante escassa acerca do assunto, conforme discutido, justificando a realização primeiramente de trabalhos retrospectivos. Mesmo com um valor metodológico menor quando comparado a trabalhos prospectivos, o estudo padronizou todas as avaliações de forma rigorosa e seguiu o mesmo protocolo para todos os pacientes. O tempo mínimo de seguimento de 2 anos foi necessário pois estudos histológicos e de imagem prévios demonstraram que, após a cirurgia, a maturação do implante leva de 12 a 24 meses. Isso resulta em maior tempo de

afastamento e com retorno tardio às atividades de maior demanda física, como o esporte, dos pacientes submetidos ao IAC quando comparado a outras técnicas de reparo de cartilagem (BRITTBERG et al., 1996; NIETHAMMER et al., 2014). Logo, a análise dos resultados clínico-funcionais relevantes do IAC somente seria possível a partir de acompanhamento de médio prazo, acima de 2 anos. Contudo, os dados de todos os questionários autoaplicados utilizados para a análise dos resultados clínico-funcionais foram coletados de forma prospectiva por meio da utilização *software RedCAP (Research Electronic Data Capture)*. Este programa permite o envio automático de mensagens aos pacientes, de forma periódica e programada, com todos os dados planejados para a coleta, incluindo os próprios questionários. Isso permitiu a eliminação de viés de memória, comum aos estudos retrospectivos.

O artifício comumente utilizado em estudos retrospectivos que se comprometem a comparar duas populações distintas é o pareamento cujo objetivo é homogeneizar as variáveis de dois ou mais grupos e assim reduzir ao máximo o viés de confusão. No presente estudo o pareamento utilizado baseou-se em métodos previamente publicados (FRANK et al., 2018; FRANK et al., 2018 e MERKELY et al., 2019). O pareamento 1:1 entre indivíduos dos dois grupos (tróclea normal e tróclea displásica) utilizou 5 variáveis respeitando uma ordem hierárquica de importância, com base no impacto que as variáveis apresentam nos resultados clínico-funcionais do IAC (HINCKEL & GOMOLL, 2017; KRILL et al., 2018; MESTRINER, ACKERMANN & GOMOLL, 2018). Este procedimento resultou em grupos bastante parelhos sem diferenças estatisticamente significantes quanto às variáveis analisadas. Assim, a única possível diferença presente entre os grupos foi a presença da displasia da tróclea, característica esta que o estudo procurou analisar.

O atual estudo incluiu apenas os pacientes submetidos ao IAC de segunda geração (membrana de colágeno) por dois motivos. Primeiramente a coleta de dados considerou o período de 2007 a 2015 em que a técnica original (periósteo)

já não era mais utilizada com tanta frequência no serviço em que as cirurgias foram executadas. Em segundo lugar por considerar a superioridade da segunda geração, a longo prazo, em especial devido aos problemas com o sobre crescimento do implante e formação do osteófito intralesional (GOODING et al., 2006; GOMOLL, et al., 2009; MCCARTHY & ROBERTS, 2013; NIEMEYER et al., 2014; DEMANGE et al., 2017). O *matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI)*, terceira geração do IAC, foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos EUA para a utilização em pacientes, fora dos protocolos de pesquisa, a partir do final de 2016 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-autologous-cellularized-scaffold-repair-cartilage-defects-knee>). Portanto, não foi incluído na análise devido ao curto seguimento destes pacientes. Apesar de já utilizado há mais tempo na Europa, ainda não se demonstrou a superioridade clínico-funcional do *MACI* em relação ao IAC de segunda geração. (BARTLETT et al., 2005; JUNGSMANN et al., 2012; NAWAZ et al., 2014). Entretanto, futuros trabalhos que reproduzam os métodos do presente estudo podem ser realizados com a utilização do *MACI* na AFP para avaliar possíveis diferenças clínico-funcionais entre pacientes com e sem displasia da tróclea.

Durante o segundo tempo cirúrgico do IAC utilizaram-se duas técnicas distintas de implantação dos condrócitos: a técnica clássica da injeção dos condrócitos sob a membrana fixada em seu leito que foi realizada nos pacientes operados antes do ano de 2010; e a técnica da sementeira dos condrócitos diretamente na membrana e antes de sua fixação (pacientes operados depois de 2010). Entretanto, GOMOLL et al. (2017) publicaram estudo comparativo de ambas as técnicas e não encontraram diferenças clínico-funcionais e de integração do implante analisada por RM pós-operatórias (GOMOLL et al., 2017). Assim, a utilização destas duas técnicas na mesma coorte de pacientes não foi considerada limitação da análise.



Os questionários utilizados nesse estudo são autoaplicáveis e amplamente empregados em estudos similares para as análises clínica e funcional das afecções do joelho e da evolução dos seus respectivos tratamentos. No presente estudo, todos os questionários foram aplicados em sua forma original, pois todos os pacientes eram nativos da língua inglesa. No entanto, os questionários KOOS, Lysholm e IKDC já foram traduzidos e validados para a língua portuguesa (PECCIN, CICONELLI & COHEN, 2006; GONÇALVES et al., 2009; METSAVAHT et al., 2010) e podem, portanto, ser utilizados em trabalhos envolvendo o IAC com amostras nacionais. Apesar de a escala de atividade física de Tegner permanecer sem tradução e validação para o português, ainda assim apresenta boa reprodutibilidade.

Atualmente é muito discutida a importância de se considerar os resultados dos trabalhos não apenas do ponto de vista estatístico, mas também clinicamente. Além de constatarem a diferença estatisticamente significativa, os resultados devem mostrar impacto clínico minimamente relevante, determinada pela análise da diferença mínima clinicamente importante (DMCI) (HARRIS et al., 2017). OGURA et al. publicaram recentemente a DMCI dos questionários frequentemente aplicados para a avaliação dos pacientes submetidos ao IAC. Para os escores KOOS dor, sintomas, atividades de vida diária (AVD), esporte/recreação e qualidade de vida (QV), escala de Lysholm e formulário subjetivo do IKDC encontraram as DMCI de 11; 3.6; 9.2; 12.5; 12.8; 4.2 e 10.8, respectivamente (OGURA et al., 2018). A escala de Tegner apresenta DMCI igual a um (HARRIS et al., 2017). A DMCI para cada questionário foi considerada e os valores foram utilizados para avaliar clinicamente a melhora pós-operatória dos pacientes do presente estudo. Demonstrou-se que ambos os grupos, displasia da tróclea e tróclea normal, melhoraram estatística e clinicamente de forma semelhante. Todos os questionários ultrapassaram a DMCI, com exceção dos questionários KOOS sintomas e da escala de Tegner.

Os resultados mostram, portanto, que os pacientes apresentaram no pós-operatório a médio prazo bom controle da dor, retorno às atividades diárias de esporte e de recreação e melhora na qualidade de vida. Por outro lado, foi comum a permanência de sintomas residuais no pós-operatório (ex.: inchaço, rigidez articular, estalidos, etc.) conforme evidenciado pelo KOOS sintomas. Discute-se, entretanto, a validade do questionário KOOS na avaliação dos joelhos a curto e médio prazo. ROOS et al. (2009) compararam a validade dos questionários KOOS e IKDC na avaliação do pós-operatório de pacientes submetidos ao reparo de cartilagem do joelho. Foi demonstrado que o IKDC proporcionou medida geral de sintomas e incapacidades mais confiáveis a curto e médio prazo. A validade do KOOS para obter essas medidas nos primeiros 10 anos de pós-operatório foi questionada, mas a avaliação demonstrou maior confiabilidade a longo prazo (ROOS et al., 2009).

Em relação aos resultados da escala de Tegner, HAMBLBY et al. (2011) publicaram revisão sistemática e alertaram sobre a necessidade de cautela em se utilizar essa escala na avaliação pós-operatória de procedimentos de cartilagem. Isso se deve à heterogeneidade das coortes e tempos de seguimentos dos estudos que se propuseram a utilizá-la (HAMBLBY et al., 2011). Entretanto, a não melhora segundo essa escala demonstra a dificuldade que os pacientes submetidos ao IAC na AFP apresentam para retornar às atividades físicas em nível competitivo. Isso se deve ao amplo período de afastamento das atividades mais intensas, conforme previamente exposto. Contudo, ao menos a manutenção do nível da escala de Tegner pode ser considerada bom resultado, desde que as expectativas dos pacientes sejam adequadas para o pós-operatório, pois o presente estudo mostrou que, em média (4 pontos na escala Tegner) os pacientes puderam retornar às suas atividades de trabalho e de recreação.

Os exames de imagem foram de fundamental importância na identificação dos desvios anatômicos da AFP. A primeira análise de imagem, utilizando as radiografias em perfil e cortes axiais da RM do joelho, permitiu excluir da análise

final pacientes com possíveis alterações na altura patelar ou com desvio lateral do mecanismo extensor, expresso pela alteração da distância TA-GT. Há controvérsia quanto ao melhor e mais confiável método de aferição da altura patelar, mas a literatura mostra que todos apresentam excelentes índices de confiança inter e intraobservador (SEIL et al., 2000; YUE et al. 2017). Deste modo, optou-se pela utilização do índice Caton-Dechamps devido à maior familiaridade dos avaliadores com esse índice (CATON et al., 1982). A distância TA-GT, por sua vez, é método consagrado e amplamente utilizado na aferição do desvio lateral do mecanismo extensor. No presente estudo a RM com o joelho em extensão foi utilizada para a medida da TA-GT, mesmo considerando que o método subestime essa medida em 1 a 3 mm (GOUTALLIER, BERNAGEAU & LECUDONNEC, 1978; DEJOUR et al., 1994; HINCKEL et al., 2015). Estudo posterior demonstrou, inclusive que a distância TA-GT medida na RM foi mais confiável que outros métodos para aferir a lateralização do mecanismo extensor como por exemplo o da TA-LCP – distância entre a tuberosidade da tíbia (TA) e a margem medial do ligamento cruzado posterior (LCP) – para pacientes com displasia da tróclea. (BRADY et al., 2017). Porém, independentemente do método de imagem utilizado, acredita-se que o mais importante seja a padronização da forma de medir os parâmetros para todos os pacientes do estudo e nos diferentes períodos (pré e pós-operatório), conforme foi realizado no presente estudo. Deste modo, ao término da primeira análise de imagens foram selecionados 66 pacientes com altura patelar e TA-GT dentro da normalidade e com possibilidade de apresentarem apenas a displasia da tróclea como alteração anatômica.

A segunda análise de imagens determinou a ocorrência e o grau de displasia troclear por meio da categorização proposta por Dejour, uma das classificações mais difundidas e utilizadas na prática clínica (DEJOUR et al, 1990; DEJOUR et al., 1994; DEJOUR, REYNAUD & LE COULTRE, 1998; DEJOUR & LOCATELLI, 2001; TAVERNIER & DEJOUR, 2001; DEJOUR & LE

COULTRE, 2007). Utilizou-se também a modificação proposta por LIPPACHER et al. (2012) que simplifica a classificação de *Dejour* considerando apenas dois tipos – displasia de baixo e alto grau – para aumentar sua concordância interobservador (LIPPACHER et al., 2012). Apesar de mais aceita e utilizada, a classificação de *Dejour* apresenta maior complexidade e concordância interobservador relativamente baixa e a sua simplificação em dois tipos é uma alternativa mais atraente para classificar as displasias da tróclea. Esta situação foi também corroborada posteriormente por TSCHOLL, WANIVENHAUS & FUCENTESE (2017) (TSCHOLL, WANIVENHAUS & FUCENTESE, 2017). Os índices de confiança interobservador de 0,77 e 0,92 encontradas no presente estudo para as classificações de *Dejour* e sua modificação por *Lippacher*, respectivamente, foram consideradas excelentes e estão de acordo com os achados dos estudos prévios supracitados, mostrando a reprodutibilidade destas classificações. O emprego da classificação em apenas dois tipos facilitou a alocação dos pacientes nos grupos, simplificando a análise secundária.

A abordagem cirúrgica da displasia troclear tem como objetivo principal o tratamento da instabilidade femoropatelar associada. Ainda é um desafio e a literatura permanece inconclusiva em relação às opções ideais de tratamento. A trocleoplastia emergiu como opção para o tratamento da instabilidade femoropatelar, mas o termo trocleoplastia não considera apenas um tipo de procedimento e diferentes técnicas foram descritas (ALBEE, 1915; MASSE, 1978; BEREITER & GAUTIER, 1994; GOUTALLIER, RAOU & VAN DRIESSCHE, 2002; DEJOUR & SAGGIN, 2010). Cada técnica apresenta indicações e restrições não havendo até o momento uma conduta considerada ideal e mais bem indicada para todos os tipos de displasia (NOLAN, SCHOTTEL & ENDRES, 2018). Algumas exibem alto grau de dificuldade técnica com longa curva de aprendizado e, em muitos casos, com necessidade de associação a procedimentos concomitantes de realinhamento femoropatelar

(NTAGIOPOULOS, BYN & DEJOUR, 2013). Portanto, os resultados do atual estudo sugerem que a correção anatômica da displasia da tróclea femoral pode não ser necessária para se alcançar resultados clínico-funcionais satisfatórios. Os pacientes com lesões condrais da AFP e com certo grau de instabilidade mostram resultados igualmente satisfatórios com a utilização do IAC. Por sua vez, o tratamento da instabilidade femoropatelar associada pode requerer outros procedimentos de realinhamento que demonstram resultados mais previsíveis, como por exemplo a osteotomia de Fulkerson (anteromedialização da TAT).

No atual estudo a osteotomia de Fulkerson foi indicada de rotina juntamente com o IAC nos casos de instabilidade femoropatelar e distância TA-GT patológica. Igualmente foram considerados pacientes com lesões de cartilagem nas regiões lateral e distal da superfície articular da patela mesmo com distância TA-GT dentro da normalidade (PIDORIANO et al., 1997). Portanto, a maioria dos pacientes foi submetida ao procedimento (30/46) e pode-se considerar que grande parte dos bons resultados obtidos no presente estudos possa estar relacionada à osteotomia de Fulkerson que otimizou a excursão patelar, atuou sobre a instabilidade femoropatelar (considerada a etiologia de grande parte das lesões condrais) e diminuiu a pressão de contato femoropatelar sobre o IAC. (SHERMAN et al., 2014; AMBRA, PHAN & GOMOLL, 2018). Por outro lado, a osteotomia foi o principal motivo de reoperação, constituindo 53% (8/15) dos casos que necessitaram de reabordagem cirúrgica para retirada do material de síntese por dor na região. Contudo, a taxa de reoperação devido apenas à osteotomia foi de 26,6% (8/30) e, apesar de alta, está de acordo com a encontrada na literatura, sendo inclusive inferior a algumas publicações (FULKERSON et al., 1990; SHERMAN et al., 2014).

A comparação entre pacientes submetidos ou não à osteotomia tornou-se inviável pois incluiria um número muito pequeno de pacientes com o IAC de forma isolada (16 apenas). Entretanto, diversos estudos já realizaram esta comparação e mostraram a importância da osteotomia de Fulkerson no reparo da

cartilagem femoropatelar, atualmente considerada fundamental para a otimização dos resultados clínico-funcionais do IAC (PETERSON et al., 2000; HENDERSON & LAVIGNE, 2006; PASCUAL-GARRIDO et al., 2009; VASILIADIS et al., 2011; GOBBI et al., 2009; TRINH et al., 2013; GOMOLL et al., 2014; GILLOGLY & ARNOLD, 2014; VON KEUDELL et al., 2017; EBERT et al., 2017; OGURA et al., 2019). Além disso, a distribuição sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos anulou qualquer viés que pudesse ocorrer às custas da osteotomia. Assim, o estudo está de acordo com os achados da literatura e sustenta que o IAC na AFP pode ter resultado clínico-funcional satisfatório desde que associado a procedimentos para corrigir a excursão patelar, estabilizar a AFP e diminuir a pressão sobre o reparo.

O atual estudo possui limitações. Apesar de retrospectivo, os dados foram coletados prospectivamente minimizando o viés de memória. Os rígidos critérios de inclusão e exclusão resultaram em amostra bastante homogênea entre os grupos, mas foi excluído número substancial de pacientes. Estes critérios foram também essenciais para ajustar os fatores de confusão e isolar o efeito da displasia troclear nos resultados clínico-funcionais do IAC. Apesar da coorte final relativamente pequena, o estudo alcançou adequada potência no sentido de detectar possíveis diferenças na análise primária entre os grupos. Mais de 230 indivíduos por grupo seriam necessários para detectar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em quaisquer dos questionários utilizados, sugerindo efeito estatístico muito pequeno da displasia da tróclea nos resultados do IAC na AFP. A inclusão de pacientes submetidos de forma concomitante à osteotomia da tuberosidade tibial também pode ser considerada controversa. Entretanto, como discutido anteriormente, resultados clínico-funcionais aprimorados do IAC podem ser alcançados com o procedimento. Apesar da inclusão desses pacientes, o pareamento permitiu que ambos os grupos não apresentassem diferenças estatisticamente significantes com relação ao número dos pacientes submetidos à osteotomia.

A ausência de questionário específico para avaliação da AFP representa outra limitação do estudo. O uso da escala de dor anterior do joelho (Kujala) iniciou-se apenas recentemente no Serviço (2017) e não permitiu o acompanhamento dos pacientes com o tempo mínimo de seguimento proposto de 2 anos. Apesar dessas limitações, deve-se destacar que este é o primeiro estudo a investigar, comparativamente, os resultados clínicos do IAC na AFP sob a influência da displasia da tróclea. Realizou-se também uma análise quantitativa inédita com base no grau da anomalia.

Em resumo, grande atenção tem sido dirigida à correção das anormalidades biomecânicas da AFP cujo objetivo é o de melhorar os resultados clínico-funcionais dos procedimentos de reparo da cartilagem desta articulação. Neste cenário, há preocupação de que as displasias da tróclea, em especial as dos tipos mais graves, comprometeriam os resultados a ponto de determinarem a falha do reparo da cartilagem. Entretanto, este estudo sugere que o IAC na AFP mostra resultados clínico-funcionais favoráveis para casos displásicos da tróclea, comparáveis a médio prazo (média de seguimento de 3,7 anos) com os dos pacientes com anatomia normal. Assim, a displasia troclear, quando presente, não deve ser encarada como contraindicação ao reparo da cartilagem femoropatelar com a utilização do IAC.

### **6.1 Relevância Clínica do Estudo**

Este estudo é inovador ao investigar especificamente o efeito da displasia da tróclea femoral nos resultados clínicos do IAC para o tratamento de defeitos da cartilagem da AFP. Uma análise pareada foi estabelecida, comparando a técnica realizado em pacientes com e sem a displasia da tróclea. Os resultados deste estudo demonstram que não há diferenças clínico-funcionais e nas taxas de falha do IAC entre os pacientes dos dois grupos. Mesmo na displasia de alto grau os resultados foram comparáveis aos dos pacientes com anatomia normal da AFP. Isto permite expandir as indicações do método (IAC) e inclusive evitar

procedimentos mais agressivos e imprevisíveis para corrigir a anomalia, como a trocleoplastia, desde que se procure anular os fatores de instabilidade e de hiperpressão femoropatelar.

## **6.2 Perspectivas Futuras**

A utilização do IAC para o tratamento das lesões condrais está em crescimento no Brasil e os dados do presente estudo podem ampliar as indicações, pois demonstraram resultados satisfatórios da técnica para a AFP mesmo em casos mais graves associados à displasia troclear. Está claro que estudos comparativos de maior confiança (prospectivos), com maior número de pacientes e, se possível, compostos de uma amostra nacional podem ser executados para fortalecer a evidência da análise. O método deste estudo pode ainda ser reproduzido utilizando diferentes bancos de dados de outros centros especializados em reparo da cartilagem e a avaliação do impacto da displasia a longo prazo do IAC na AFP ainda é necessária.



**CONCLUSÕES**

## 7. Conclusões

1. A ocorrência e a gravidade da displasia da tróclea femoral não influenciaram os resultados clínico-funcionais e nem o índice de falha do implante autólogo de condrócitos (IAC) para o tratamento das lesões condrais da articulação femoropatelar (AFP) no seguimento de 3,7 anos.
2. A displasia troclear não deve ser considerada contraindicação para o IAC nas lesões focais da cartilagem da AFP.

## **REFERÊNCIAS**

## 8. Referências

Ackermann J, Ogura T, Duerr RA, Barbieri Mestriner A, Gomoll AH. Preoperative Mental Health Has a Stronger Association with Baseline Self-Assessed Knee Scores than Defect Morphology in Patients Undergoing Cartilage Repair. *Cartilage*. 2018:1947603518783484.

Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Arango D, Ogura T, Gomoll AH. Validation of the Oswestry Risk of Knee Arthroplasty Index (ORKA-1) for Patients Undergoing Autologous Chondrocyte Implantation. *Cartilage*. 2018:1947603518796146.

Ackermann J, Mestriner AB, Shu Small KM, *et al* High accuracy of the osteotomy angle can be achieved without the use of calibrated guides when performing anteromedialisation tibial tubercle osteotomy. *Journal of ISAKOS: Joint Disorders & Orthopaedic Sports Medicine* 2019; **4**:127-130.

Ackermann J, Merkely G, Mestriner AB, Shah N, Gomoll AH. Increased Chondrocytic Gene Expression Is Associated With Improved Repair Tissue Quality and Graft Survival in Patients After Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med*. 2019:363546519868213.

Ackermann J, Mestriner AB, VanArsdale C, Gomoll AH. Prior Surgery Negatively Affects Cell Culture Identity in Patients Undergoing Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med*. 2020;48(3):635-41.

Albee FH. Bone graft wedge in the treatment of habitual dislocation of the patella. *Med Record*. 1915; 88:257.

Ambra LF, de Girolamo L, Mosier B, Gomoll AH. Review: Interventions for Cartilage Disease: Current State-of-the-Art and Emerging Technologies. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(7):1363-73.

Ambra LF, Phan A, Gomoll AH. A New Technique for Distalization of the Tibial Tubercle That Allows Preservation of the Proximal Buttress. *Orthop J Sports Med*. 2018;6(9):2325967118798621.

Ambra LF, Hinckel BB, Arendt EA, Farr J, Gomoll AH. Anatomic Risk Factors for Focal Cartilage Lesions in the Patella and Trochlea: A Case-Control Study. *Am J Sports Med*. 2019;47(10):2444-53

Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(5):640-5.

Bekkers JE, de Windt TS, Raijmakers NJ, Dhert WJ, Saris DB. Validation of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for the treatment of focal cartilage lesions. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(11):1434-9.

Bellemans J, Cauwenberghs F, Witvrouw E, Brys P, Victor J. Anteromedial tibial tubercle transfer in patients with chronic anterior knee pain and a subluxation-type patellar malalignment. *Am J Sports Med*. 1997;25(3):375-81.

Benedek TG. A history of the understanding of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):203-9.

Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):223-30.

Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(4):504-9.

Bereiter H, Gautier E. Die trochleoplastik als chirurgische Therapie der rezidivierenden Patellaluxation bei Trochleadysplasie des Femurs. *Arthroskopie.* 1994; 7:281-286.

Beris AE, Lykissas MG, Kostas-Agnantis I, Manoudis GN. Treatment of full-thickness chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation: a functional evaluation with long-term follow-up. *Am J Sports Med.* 2012;40(3):562-7.

Besier TF, Draper CE, Gold GE, Beaupre GS, Delp SL. Patellofemoral joint contact area increases with knee flexion and weight-bearing. *J Orthop Res.* 2005;23(2):345-50.

Biant LC, Simons M, Gillespie T, McNicholas MJ. Cell Viability in Arthroscopic Versus Open Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med.* 2017;45(1):77-81.

Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2009;15(8 Suppl):S230-5.

Brady JM, Sullivan JP, Nguyen J, Mintz D, Green DW, Strickland S, et al. The Tibial Tubercle-to-Trochlear Groove Distance Is Reliable in the Setting of Trochlear Dysplasia, and Superior to the Tibial Tubercle-to-Posterior Cruciate Ligament Distance When Evaluating Coronal Malalignment in Patellofemoral Instability. *Arthroscopy*. 2017;33(11):2026-34.

Breinan HA, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Sledge CB, Spector M. Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in a canine model. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79(10):1439-51.

Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331(14):889-95.

Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(326):270-83.

Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 2:58-69.

Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect*. 1998;47:477-86.

Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect*. 2005;54:465-80.

Campbell CJ, Ishida H, Takahashi H, Kelly F. The Transplantation of Articular Cartilage. An Experimental Study in Dogs. *J Bone Joint Surg Am.* 1963;45:1579-92.

Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-50.

Carter DR, Beaupre GS, Wong M, Smith RL, Andriacchi TP, Schurman DJ. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(427 Suppl):S69-77.

Caton J, Deschamps G, Chambat P, Lerat JL, Dejour H. [Patella infera. Apropos of 128 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1982;68(5):317-25.

Chesterman PJ, Smith AU. Homotransplantation of articular cartilage and isolated chondrocytes. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 1968;50(1):184-97.

Chiu JK, Wong YM, Yung PS, Ng GY. The effects of quadriceps strengthening on pain, function, and patellofemoral joint contact area in persons with patellofemoral pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(2):98-106.

Chu CR, Williams AA, Coyle CH, Bowers ME. Early diagnosis to enable early treatment of pre-osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):212.

Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. xxi, 567 p. p.



Cohen M, Nery C, Pecin MS, Réssio CR, Asaumi ID, Lombello C. Implante autólogo de condrocitos para o tratamento de lesão do côndilo femoral e talo. *Einstein*. 2008;6: 37-41.

Cosgarea AJ, Schatzke MD, Seth AK, Litsky AS. Biomechanical analysis of flat and oblique tibial tubercle osteotomy for recurrent patellar instability. *Am J Sports Med*. 1999;27(4):507-12.

Dejour H, Walch G, Neyret P, Adeleine P. [Dysplasia of the femoral trochlea]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1990;76(1):45-54.

Dejour H, Walch G, Nove-Josserand L, Guier C. Factors of patellar instability: an anatomic radiographic study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994;2(1):19-26.

Dejour D, Reynaud P, Lecoultre B Douleurs et instabilite rotulienne, essai de classification. *Med et Hyg*, 1998; 56:1466–1471

Dejour D, Locatelli E Patellar instability in adults. In: *Surgical techniques in orthopaedics and traumatology*. Editions Scientifiques et Medicales, Elsevier, Paris, 2001; 55-520-A-10, 6

Dejour D, Le Coultre B. Osteotomies in patello-femoral instabilities. *Sports Med Arthrosc*. 2007;15(1):39-46.

Dejour D, Saggin P. The sulcus deepening trochleoplasty-the Lyon's procedure. *Int Orthop*. 2010;34(2):311-6.

Demange MK, Minas T, von Keudell A, Sodha S, Bryant T, Gomoll AH. Intralesional Osteophyte Regrowth Following Autologous Chondrocyte Implantation after Previous Treatment with Marrow Stimulation Technique. *Cartilage*. 2017;8(2):131-8.

Draper CE, Besier TF, Fredericson M, Santos JM, Beaupre GS, Delp SL, et al. Differences in patellofemoral kinematics between weight-bearing and non-weight-bearing conditions in patients with patellofemoral pain. *J Orthop Res*. 2011;29(3):312-7.

Duif C, Koutah MA, Ackermann O, Spyrou G, von Engelhardt LV, Kaya D, et al. Combination of autologous chondrocyte implantation (ACI) and osteochondral autograft transfer system (OATS) for surgical repair of larger cartilage defects of the knee joint. A review illustrated by a case report. *Technol Health Care*. 2015;23(5):531-7.

Duncan R, Peat G, Thomas E, Wood L, Hay E, Croft P. Does isolated patellofemoral osteoarthritis matter? *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(9):1151-5.

Duran S, Cavusoglu M, Kocadal O, Sakman B. Association between trochlear morphology and chondromalacia patella: an MRI study. *Clin Imaging*. 2017;41:7-10.

Dye SF. The knee as a biologic transmission with an envelope of function: a theory. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(325):10-8.

Ebert JR, Schneider A, Fallon M, Wood DJ, Janes GC. A Comparison of 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Tibiofemoral or Patellofemoral Matrix-

Induced Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med.* 2017;45(14):3243-53.

Edwards PK, Ebert JR, Janes GC, Wood D, Fallon M, Ackland T. Arthroscopic versus open matrix-induced autologous chondrocyte implantation: results and implications for rehabilitation. *J Sport Rehabil.* 2014;23(3):203-15.

Farr, J. & Gomoll, A.H.. (2018). *Cartilage restoration: Practical clinical applications*. 2<sup>nd</sup> edition. 10.1007/9781461404279.

Ferruzzi A, Buda R, Faldini C, Vannini F, Di Caprio F, Luciani D, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee joint: open compared with arthroscopic technique. Comparison at a minimum follow-up of five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90 Suppl 4:90-101.

Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Martino A, Marcacci M. Scaffold-based repair for cartilage healing: a systematic review and technical note. *Arthroscopy.* 2013;29(1):174-86.

Filardo G, Kon E, Andriolo L, Di Martino A, Zaffagnini S, Marcacci M. Treatment of "patellofemoral" cartilage lesions with matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation: a comparison of patellar and trochlear lesions. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):626-34.

Franciozi C, Vangsness CT, Jr., Tibone JE, Martinez JC, Rodger D, Chou TC, et al. Parylene scaffold for cartilage lesion. *Biomed Microdevices.* 2017;19(2):26.

Franciozi CE, Ambra LF, Albertoni LJ, Debieux P, Rezende FC, Oliveira MA, et al. Increased Femoral Anteversion Influence Over Surgically Treated Recurrent Patellar Instability Patients. *Arthroscopy*. 2017;33(3):633-40.

Franciozi CE, Ambra LF, Albertoni LJB, Debieux P, Granata GSM, Jr., Kubota MS, et al. Anteromedial Tibial Tubercle Osteotomy Improves Results of Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction for Recurrent Patellar Instability in Patients With Tibial Tuberosity-Trochlear Groove Distance of 17 to 20 mm. *Arthroscopy*. 2019;35(2):566-74.

Frank RM, Lee S, Cotter EJ, Hannon CP, Leroux T, Cole BJ. Outcomes of Osteochondral Allograft Transplantation With and Without Concomitant Meniscus Allograft Transplantation: A Comparative Matched Group Analysis. *Am J Sports Med*. 2018;363546517744202.

Frank RM, Romeo AA, Richardson C, Sumner S, Verma NN, Cole BJ, et al. Outcomes of Latarjet Versus Distal Tibia Allograft for Anterior Shoulder Instability Repair: A Matched Cohort Analysis. *Am J Sports Med*. 2018;46(5):1030-8.

Fu FH, Zurakowski D, Browne JE, Mandelbaum B, Erggelet C, Moseley JB, Jr., et al. Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: an observational cohort study with 3-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2005;33(11):1658-66.

Fulkerson JP. Anteromedialization of the tibial tuberosity for patellofemoral malalignment. *Clin Orthop Relat Res*. 1983(177):176-81.

Fulkerson JP, Becker GJ, Meaney JA, Miranda M, Folcik MA. Anteromedial tibial tubercle transfer without bone graft. *Am J Sports Med.* 1990;18(5):490-6; discussion 6-7.

Gille J, Behrens P, Schulz AP, Oheim R, Kienast B. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation: A Clinical Follow-Up at 15 Years. *Cartilage.* 2016;7(4):309-15.

Gillogly SD, Arnold RM. Autologous chondrocyte implantation and anteromedialization for isolated patellar articular cartilage lesions: 5- to 11-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2014;42(4):912-20.

Gobbi A, Kon E, Berruto M, Filardo G, Delcogliano M, Boldrini L, et al. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. *Am J Sports Med.* 2009;37(6):1083-92.

Gobbi RG, Demange MK, Barreto RB, Pecora JR, Rezende MU, Filho TE, et al. Autologous Chondrocyte Transplantation-Series of 3 Cases. *Rev Bras Ortop.* 2010;45(4):449-55.

Gobbi A, Chaurasia S, Karnatzikos G, Nakamura N. Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation versus Multipotent Stem Cells for the Treatment of Large Patellofemoral Chondral Lesions: A Nonrandomized Prospective Trial. *Cartilage.* 2015;6(2):82-97.

Gomoll AH, Probst C, Farr J, Cole BJ, Minas T. Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy

after autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2009;37 Suppl 1:20S-3S.

Gomoll AH, Gillogly SD, Cole BJ, Farr J, Arnold R, Hussey K, et al. Autologous chondrocyte implantation in the patella: a multicenter experience. *Am J Sports Med.* 2014;42(5):1074-81.

Gomoll AH, Ambra LF, Phan A, Mastrocola M, Shah N. Cell-Seeded Autologous Chondrocyte Implantation: A Simplified Implantation Technique That Maintains High Clinical Outcomes. *Am J Sports Med.* 2017;45(5):1028-36.

Goncalves RS, Cabri J, Pinheiro JP, Ferreira PL, Gil J. Reliability, validity and responsiveness of the Portuguese version of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score--Physical Function Short-form (KOOS-PS). *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(3):372-6.

Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee.* 2006;13(3):203-10.

Goutallier D, Bernageau J, Lecudonnet B. [The measurement of the tibial tuberosity. Patella groove distanced technique and results (author's transl)]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1978;64(5):423-8.

Goutallier D, Raou D, Van Driessche S. [Retro-trochlear wedge reduction trochleoplasty for the treatment of painful patella syndrome with protruding trochleae. Technical note and early results]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2002;88(7):678-85.

Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CE, Luzo MV, Belloti JC. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD010675.

Grande DA, Pitman MI, Peterson L, Menche D, Klein M. The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res.* 1989;7(2):208-18.

Green WT, Jr. Articular cartilage repair. Behavior of rabbit chondrocytes during tissue culture and subsequent allografting. *Clin Orthop Relat Res.* 1977(124):237-50.

Hambly K. The use of the Tegner Activity Scale for articular cartilage repair of the knee: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(4):604-14.

Harris JD, Brand JC, Cote MP, Faucett SC, Dhawan A. Research Pearls: The Significance of Statistics and Perils of Pooling. Part 1: Clinical Versus Statistical Significance. *Arthroscopy.* 2017;33(6):1102-12.

Hart HF, Stefanik JJ, Wyndow N, Machotka Z, Crossley KM. The prevalence of radiographic and MRI-defined patellofemoral osteoarthritis and structural pathology: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017;51(16):1195-208.

Henderson IJ, Lavigne P. Periosteal autologous chondrocyte implantation for patellar chondral defect in patients with normal and abnormal patellar tracking. *Knee*. 2006;13(4):274-9.

Hinckel BB, Gobbi RG, Filho EN, Pecora JR, Camanho GL, Rodrigues MB, et al. Are the osseous and tendinous-cartilaginous tibial tuberosity-trochlear groove distances the same on CT and MRI? *Skeletal Radiol*. 2015;44(8):1085-93.

Hinckel BB, Gomoll AH. Autologous Chondrocytes and Next-Generation Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation. *Clin Sports Med*. 2017;36(3):525-48.

Hirasawa, Y., Oda, R., Nakatani, K. et al. *International Orthopaedics* (1978) 2: 9. <https://doi.org/10.1007/BF00265996>.

Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(2):185-92.

Hunter W. Of the structure and diseases of articular cartilages. *Phil Trans* 1743; 42:514–21.

Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Kurosaka M, Neyret P, et al. Development and validation of the international knee documentation committee subjective knee form. *Am J Sports Med*. 2001;29(5):600-13.

Jungmann PM, Salzman GM, Schmal H, Pestka JM, Sudkamp NP, Niemeyer P. Autologous chondrocyte implantation for treatment of cartilage defects of the



knee: what predicts the need for reintervention? *Am J Sports Med.* 2012;40(1):58-67.

Kaufman KR, An KN, Litchy WJ, Morrey BF, Chao EY. Dynamic joint forces during knee isokinetic exercise. *Am J Sports Med.* 1991;19(3):305-16.

Kawabe N, Yoshinao M. The repair of full-thickness articular cartilage defects. Immune responses to reparative tissue formed by allogeneic growth plate chondrocyte implants. *Clin Orthop Relat Res.* 1991(268):279-93.

Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(3):455-64.

Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(10):2105-12.

Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Ludvigsen TC, Loken S, et al. A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Long-Term Follow-up at 14 to 15 Years. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(16):1332-9.

Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, Sterett WI, Hawkins RJ. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(6):1139-45.

Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med.* 2009;37(1):33-41.

Kon E, Filardo G, Berruto M, Benazzo F, Zanon G, Della Villa S, et al. Articular cartilage treatment in high-level male soccer players: a prospective comparative study of arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation versus microfracture. *Am J Sports Med.* 2011;39(12):2549-57.

Kujala UM, Jaakkola LH, Koskinen SK, Taimela S, Hurme M, Nelimarkka O. Scoring of patellofemoral disorders. *Arthroscopy.* 1993;9(2):159-63.

Kraeutler MJ, Belk JW, Purcell JM, McCarty EC. Microfracture Versus Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Lesions in the Knee: A Systematic Review of 5-Year Outcomes. *Am J Sports Med.* 2018;46(4):995-9.

Krill M, Early N, Everhart JS, Flanigan DC. Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) for Knee Cartilage Defects: A Review of Indications, Technique, and Outcomes. *JBJS Rev.* 2018;6(2):e5.

Lippacher S, Dejour D, Elsharkawi M, Dornacher D, Ring C, Dreyhaupt J, et al. Observer agreement on the Dejour trochlear dysplasia classification: a comparison of true lateral radiographs and axial magnetic resonance images. *Am J Sports Med.* 2012;40(4):837-43.

Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med.* 1982;10(3):150-4.

Malejczyk J, Moskalewski S. Effect of immunosuppression on survival and growth of cartilage produced by transplanted allogeneic epiphyseal chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res.* 1988(232):292-303.

Mandelbaum B, Browne JE, Fu F, Micheli LJ, Moseley JB, Jr., Erggelet C, et al. Treatment outcomes of autologous chondrocyte implantation for full-thickness articular cartilage defects of the trochlea. *Am J Sports Med.* 2007;35(6):915-21.

Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R. Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. *Acta Orthop Belg.* 2007;73(2):207-18.

Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(3):460-6.

Masse Y. [Trochleoplasty. Restoration of the intercondylar groove in subluxations and dislocations of the patella]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1978;64(1):3-17.

McCarthy HS, Roberts S. A histological comparison of the repair tissue formed when using either Chondrogide((R)) or periosteum during autologous chondrocyte implantation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(12):2048-57.

Mehl J, Feucht MJ, Bode G, Dovi-Akue D, Sudkamp NP, Niemeyer P. Association between patellar cartilage defects and patellofemoral geometry: a matched-pair MRI comparison of patients with and without isolated patellar cartilage defects. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(3):838-46.

Mehl J, Huck J, Bode G, Hohloch L, Schmitt A, Sudkamp NP, et al. Clinical mid-to long-term outcome after autologous chondrocyte implantation for patellar cartilage lesions and its correlation with the geometry of the femoral trochlea. *Knee*. 2019;26(2):364-73.

Menche D.S., Pitman M.I., Peterson L. (1986) Experimental model for chondrocyte transplantation in rabbits. In: Trickey E.L., Hertel P. (eds) *Surgery and Arthroscopy of the Knee*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Merkely G, Ogura T, Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Gomoll AH. Clinical Outcomes after Revision of Autologous Chondrocyte Implantation to Osteochondral Allograft Transplantation for Large Chondral Defects: A Comparative Matched-Group Analysis. *Cartilage*. 2019:1947603519833136.

Mestriner AB, Ackermann J, Gomoll AH. Patellofemoral Cartilage Repair. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(2):188-200.

Metsavaht L, Leporace G, Riberto M, de Mello Sposito MM, Batista LA. Translation and cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form: validity and reproducibility. *Am J Sports Med*. 2010;38(9):1894-9.

Minas T. The role of cartilage repair techniques, including chondrocyte transplantation, in focal chondral knee damage. *Instr Course Lect*. 1999;48:629-43.

Minas T, Bryant T. The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint. *Clin Orthop Relat Res*. 2005(436):30-9.

Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):902-8.

Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T. Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(1):147-57.

Minas T, Von Keudell A, Bryant T, Gomoll AH. The John Insall Award: A minimum 10-year outcome study of autologous chondrocyte implantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(1):41-51.

Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017;21(6):1-294.

Mosier BA, Arendt EA, Dahm DL, Dejour D, Gomoll AH. Management of Patellofemoral Arthritis: From Cartilage Restoration to Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24(11):e163-e73.

Nawaz SZ, Bentley G, Briggs TW, Carrington RW, Skinner JA, Gallagher KR, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(10):824-30.

Nelitz M, Lippacher S, Reichel H, Dornacher D. Evaluation of trochlear dysplasia using MRI: correlation between the classification system of Dejour and objective parameters of trochlear dysplasia. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(1):120-7.

Nery C, Lambello C, Réssio C, Asaumi, I. Implante autólogo de condrócitos no tratamento das lesões osteocondrais do talo. *Rev ABTPe*. 2010; 4. 113-123.

Niemeyer P, Lenz P, Kreuz PC, Salzman GM, Sudkamp NP, Schmal H, et al. Chondrocyte-seeded type I/III collagen membrane for autologous chondrocyte transplantation: prospective 2-year results in patients with cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy*. 2010;26(8):1074-82.

Niemeyer P, Salzman G, Feucht M, Pestka J, Porichis S, Ogon P, et al. First-generation versus second-generation autologous chondrocyte implantation for treatment of cartilage defects of the knee: a matched-pair analysis on long-term clinical outcome. *Int Orthop*. 2014;38(10):2065-70.

Niethammer TR, Safi E, Ficklscherer A, Horng A, Feist M, Feist-Pagenstert I, et al. Graft maturation of autologous chondrocyte implantation: magnetic resonance investigation with T2 mapping. *Am J Sports Med*. 2014;42(9):2199-204.

Nolan JE, 3rd, Schottel PC, Endres NK. Trochleoplasty: Indications and Technique. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018.

O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(7):1017-35.

O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness

defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. A follow-up report at one year. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70(4):595-606.

Ogura T, Mosier BA, Bryant T, Minas T. A 20-Year Follow-up After First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med.* 2017;45(12):2751-61.

Ogura T, Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Merkely G, Gomoll AH. Minimal Clinically Important Differences and Substantial Clinical Benefit in Patient-Reported Outcome Measures after Autologous Chondrocyte Implantation. *Cartilage.* 2018:1947603518799839.

Ogura T, Bryant T, Merkely G, Minas T. Autologous Chondrocyte Implantation for Bipolar Chondral Lesions in the Patellofemoral Compartment: Clinical Outcomes at a Mean 9 Years' Follow-up. *Am J Sports Med.* 2019;47(4):837-46.

Ossendorf C, Steinwachs MR, Kreuz PC, Osterhoff G, Lahm A, Ducommun PP, et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for the treatment of large and complex cartilage lesions of the knee. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2011;3:11.

Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy.* 2015;31(4):732-44.

Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br.* 1961;43-B:752-7.

Pareek A, Carey JL, Reardon PJ, Peterson L, Stuart MJ, Krych AJ. Long-Term Outcomes after Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review at Mean Follow-Up of 11.4 Years. *Cartilage*. 2016;7(4):298-308.

Pascual-Garrido C, Slabaugh MA, L'Heureux DR, Friel NA, Cole BJ. Recommendations and treatment outcomes for patellofemoral articular cartilage defects with autologous chondrocyte implantation: prospective evaluation at average 4-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2009;37 Suppl 1:33S-41S.

Peccin MS, Ciconelli R, Cohen M. Questionário específico para sintomas do joelho “Lysholm Knee Scoring Scale” - tradução e validação para a língua portuguesa [Specific questionnaire for knee symptoms - the “Lysholm Knee Scoring Scale” - translation and validation into Portuguese]. *Acta Ortop Bras*. 2006;14(5):268-72.

Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2000(374):212-34.

Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med*. 2002;30(1):2-12.

Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 2:17-24.

Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med*. 2010;38(6):1117-24.



Pidoriano AJ, Weinstein RN, Buuck DA, Fulkerson JP. Correlation of patellar articular lesions with results from anteromedial tibial tubercle transfer. *Am J Sports Med.* 1997;25(4):533-7.

Rapko S, Zhang M, Richards B, Hutto E, Dethlefsen S, Duguay S. Identification of the chondrocyte lineage using microfibril-associated glycoprotein-2, a novel marker that distinguishes chondrocytes from synovial cells. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010;16(6):1367-1375.

Reilly DT, Martens M. Experimental analysis of the quadriceps muscle force and patello-femoral joint reaction force for various activities. *Acta Orthop Scand.* 1972;43(2):126-37.

Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1998;28(2):88-96.

Roos EM, Davis A, Beynnon BD. IKDC or KOOS? Which measures symptoms and disabilities most important to postoperative articular cartilage repair patients? *Am J Sports Med.* 2009;37(5):1042-3

Rosenberger RE, Gomoll AH, Bryant T, Minas T. Repair of large chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation in patients 45 years or older. *Am J Sports Med.* 2008;36(12):2336-44.

Rue JP, Colton A, Zare SM, Shewman E, Farr J, Bach BR, Jr., et al. Trochlear contact pressures after straight anteriorization of the tibial tuberosity. *Am J Sports Med.* 2008;36(10):1953-9.

Scott WN, Insall JN. Insall & Scott surgery of the knee. 6<sup>th</sup> edition Philadelphia, PA: Elsevier/Churchill Livingstone; 2018; 2000 p.

Seil R, Muller B, Georg T, Kohn D, Rupp S. Reliability and interobserver variability in radiological patellar height ratios. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2000;8(4):231-6.

Sherman SL, Erickson BJ, Cvetanovich GL, Chalmers PN, Farr J, 2nd, Bach BR, Jr., et al. Tibial Tuberosity Osteotomy: Indications, Techniques, and Outcomes. *Am J Sports Med.* 2014;42(8):2006-17.

Shkhyan R, Van Handel B, Bogdanov J, Lee S, Yu Y, Scheinberg M, et al. Drug-induced modulation of gp130 signalling prevents articular cartilage degeneration and promotes repair. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):760-9.

Strauss EJ, Fonseca LE, Shah MR, Yorum T. Management of focal cartilage defects in the knee - Is ACI the answer? *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(1):63-72.

Strauss EJ, Galos DK. The evaluation and management of cartilage lesions affecting the patellofemoral joint. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2013;6(2):141-9.

Tavernier T, Dejour D. [Knee imaging: what is the best modality]. *J Radiol.* 2001;82(3 Pt 2):387-405; 7-8.

Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res.* 1985(198):43-9.

Trinh TQ, Harris JD, Siston RA, Flanigan DC. Improved outcomes with combined autologous chondrocyte implantation and patellofemoral osteotomy versus isolated autologous chondrocyte implantation. *Arthroscopy.* 2013;29(3):566-74.

Tscholl PM, Wanivenhaus F, Fucentese SF. Conventional Radiographs and Magnetic Resonance Imaging for the Analysis of Trochlear Dysplasia: The Influence of Selected Levels on Magnetic Resonance Imaging. *Am J Sports Med.* 2017;45(5):1059-65.

Van Haver A, De Roo K, De Beule M, Labey L, De Baets P, Dejour D, et al. The effect of trochlear dysplasia on patellofemoral biomechanics: a cadaveric study with simulated trochlear deformities. *Am J Sports Med.* 2015;43(6):1354-61.

Vanlauwe JJ, Claes T, Van Assche D, Bellemans J, Luyten FP. Characterized chondrocyte implantation in the patellofemoral joint: an up to 4-year follow-up of a prospective cohort of 38 patients. *Am J Sports Med.* 2012;40(8):1799-807.

van Sambeeck JDP, van de Groes SAW, Verdonschot N, Hannink G. Trochleoplasty procedures show complication rates similar to other patellar-stabilizing procedures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(9):2841-57.

Vasiliadis HS, Lindahl A, Georgoulis AD, Peterson L. Malalignment and cartilage lesions in the patellofemoral joint treated with autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(3):452-7.

Verdonk R, Jansegers E, Stuyts B. Trochleoplasty in dysplastic knee trochlea. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005;13(7):529-33.

von Keudell A, Han R, Bryant T, Minas T. Autologous Chondrocyte Implantation to Isolated Patella Cartilage Defects. *Cartilage.* 2017;8(2):146-54.

von Knoch F, Bohm T, Burgi ML, von Knoch M, Bereiter H. Trochleaplasty for recurrent patellar dislocation in association with trochlear dysplasia. A 4- to 14-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(10):1331-5.

Werner S. Anterior knee pain: an update of physical therapy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(10):2286-94.

Wilcox JJ, Snow BJ, Aoki SK, Hung M, Burks RT. Does landmark selection affect the reliability of tibial tubercle-trochlear groove measurements using MRI? *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(8):2253-60.

Wong M, Carter DR. Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective. *Bone.* 2003;33(1):1-13.

Yue RA, Arendt EA, Tompkins MA. Patellar Height Measurements on Radiograph and Magnetic Resonance Imaging in Patellar Instability and Control Patients. *J Knee Surg.* 2017;30(9):943-50.

Zaslav K, Cole B, Brewster R, DeBerardino T, Farr J, Fowler P, et al. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of

the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. Am J Sports Med. 2009;37(1):42-55.

**FONTES CONSULTADAS**

Bhandari M, Joensson A. Clinical Research for surgeons. 1<sup>st</sup> edition New York, NY: Thieme Verlag; 2009; 328 p.

Bhandari M, Joensson A. Getting your research published. 1<sup>st</sup> edition New York, NY: Thieme Verlag; 2011; 176 p.

Bhandari M, Robioneck B. Advanced concepts in surgical research. 1<sup>st</sup> edition New York, NY: Thieme Verlag; 2012; 252 p.

BRASIL. Decreto n. 6.583, de 29 de setembro de 2008. Promulga o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, assinado em Lisboa, em 16 de dezembro de 1990. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato20072010/2008/Decreto/D6583.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato20072010/2008/Decreto/D6583.htm). Acesso em novembro 2009.

Comitê de Ética em Pesquisa [Internet]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Disponível em: <https://cep.unifesp.br>

Weiszflog, W. Michaelis Dicionário Escolar Língua Portuguesa, 2010 7 ed. São Paulo: Melhoramentos, 2010. 951p.

## **NORMAS ADOTADAS**

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. Disponível no endereço eletrônico:

<http://decs.bvs.br/>

Ferreira, LM. Projetos, Dissertações e Teses – Orientação Normativa - Guia Prático, São Paulo: RED Publicações; 2017. 118p.

Terminologia Anatômica. Terminologia Anatômica Internacional. São Paulo: Manole; 2001. 248p.

**APÊNDICES**



Apêndice 1

Comitê de ética local (*institutional review board – IRB*)



Partners Human Research Committee  
 399 Revolution Drive, Suite 710  
 Somerville, MA 02145  
 Tel: (857) 282-1900  
 Fax: (857) 282-5693

**Initial Review: Notification of IRB Approval/Activation**

**Protocol #: 2017P001700/PHS**

Date: August 17, 2017

To: Andreas H Gomoll, MD  
 BWH  
 Orthopedics

From: Partners Human Research Committee  
 399 Revolution Drive, Suite 710  
 Somerville, MA 02145

Title of Protocol: Evaluation of the Influence of Trochlear Dysplasia in Patients Submitted to Autologous Chondrocyte Implantation for Chondral Lesions of the Patellofemoral Joint

IRB Review Type: Expedited

Expedited Category/ies: (5)

IRB Approval Date: 8/17/2017

Approval Activation Date: 8/17/2017

IRB Expiration Date: 8/17/2019

This project has been reviewed by PHS IRB . During the review of this project, the IRB specifically considered (i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for obtaining and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

Please note that if an IRB member had a conflict of interest with regard to the review of this project, consistent with IRB policies and procedures, the member was required to leave the room during the discussion and vote on this project except to provide information requested by the IRB.

***The IRB has reviewed and approved: Research Limited to the Use of Health Medical Information***

As Principal Investigator, you are responsible for ensuring that this project is conducted in compliance with all applicable federal, state and local laws and regulations, institutional policies, and requirements of the IRB, which include, but are not limited to, the following:

1. Submission of any and all proposed changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, status of the study, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB as an unanticipated problem.
2. Submission of continuing review submissions for re-approval of the project prior to expiration of IRB approval and a final continuing review submission when the project has been completed.



Partners Human Research Committee  
 399 Revolution Drive, Suite 710  
 Somerville, MA 02145  
 Tel: (857) 282-1900  
 Fax: (857) 282-5693

3. Submission of any and all unanticipated problems, including adverse event(s) in accordance with the IRB's policy on reporting unanticipated problems including adverse events.
4. Obtaining informed consent from subjects or their legally authorized representative prior to initiation of research procedures when and as required by the IRB and, when applicable, documenting informed consent using the current IRB approved consent form(s) with the IRB-approval stamp in the document footer.
5. Informing all investigators and study staff listed on the project of changes and unanticipated problems, including adverse events, involving risks to subjects or others.
6. When investigator financial disclosure forms are required, updating your financial interests in Insight and for informing all site responsible investigators, co-investigators and any other members of the study staff identified by you as being responsible for the design, conduct, or reporting of this research study of their obligation to update their financial interest disclosures in Insight if (a) they have acquired new financial interests related to the study and/or (b) any of their previously reported financial interests related to the study have changed.

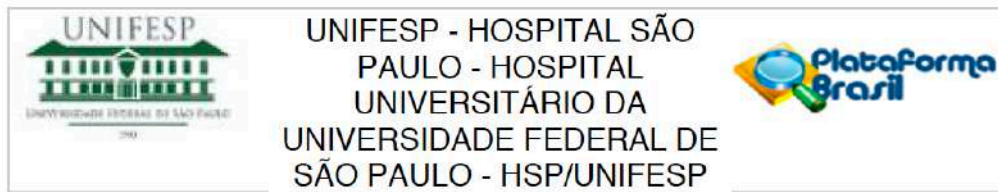
**The IRB has the authority to terminate projects that are not in compliance with these requirements.**

Questions related to this project may be directed to Deena G Segal, DSEGAL@PARTNERS.ORG, 857-282-1910.

CC: Alexandre Barbieri Mestriner, BWH - Orthopedics, Research Assistant

## Apêndice 2

### Parecer consubstanciado do CEP – UNIFESP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo da Influência da Displasia Troclear nos Desfechos Clínicos do Implante Autólogo de Condrócitos na Articulação Femoropatelar.

**Pesquisador:** FLÁVIO FALOPPA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30917720.8.0000.5505

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.072.145

##### Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0410/2020 (parecer final)

Trata-se de projeto de Doutorado de Alexandre Barbieri Mestriner.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Flávio Faloppa

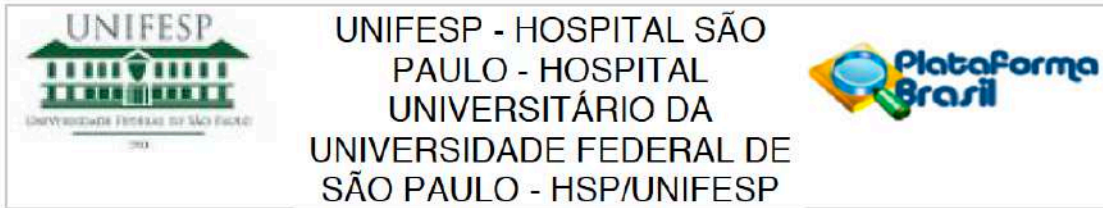
Equipe de pesquisa: Luiz Felipe Morlin Ambra e Carlos Eduardo da Silveira Franciozi

Projeto vinculado ao Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (<PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1512120.pdf> postado em 16/04/2020).

**APRESENTAÇÃO:** O tratamento das lesões de cartilagem do joelho permanece um desafio aos ortopedistas. Embora a real prevalência não seja conhecida, estima-se que mais de 30% indivíduos sejam acometidos, especialmente atletas. Sua causa é multifatorial, destacando-se entre esses fatores o mau alinhamento, displasia troclear, etc. Entre as diversas formas de tratamento ainda não há um que seja considerado o melhor para todos os casos. Muitas variáveis

**Endereço:** Rua Botucatu, 740  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.072.145

influenciam o sucesso de cada procedimento, sejam elas fatores relacionados à própria lesão (ex.: tamanho, profundidade, etc.), ou mesmo características intrínsecas dos pacientes (ex.: idade, alterações do eixo, displasia ósseas). Entre os tratamentos, o implante autólogo de condrocitos (IAC) é o mais indicado para lesões grandes apresentando excelentes resultados a longo prazo. Muitos estudos de comparação deste procedimento com outros tem sido publicados na literatura. No entanto, muito pouco se sabe dos resultados desse tratamento quando realizado para defeitos condrais da articulação patelofemoral. O propósito deste estudo é a avaliação funcional e comparação dos resultados do IAC em pacientes com e sem displasia troclear femoral. Para tal, será utilizado o banco de dados do Brigham and Women's Hospital em que serão analisadas, de forma retrospectiva, os prontuários dos pacientes submetidos ao IAC no período de 2007 a 2015. O grupo de pacientes que possui displasia troclear e que foi submetido ao IAC será comparado ao controle. O grupo controle será formado com os pacientes que possuem a articulação patelofemoral normal e que também foram submetidos ao IAC. Os escores dos questionários Tegner, KOOS e Lysholm servirão de base para a análise dos resultados com acompanhamento mínimo de 2 anos. A expectativa é encontrar possíveis diferenças entre os dois grupos que ajudem a elucidar em que extensão a displasia troclear prévia influencia os resultados do IAC.

**HIPÓTESE:** Pacientes que possuem displasia troclear femoral e que foram submetidos à técnica do Implante Autólogo de Condrocitos para reparo do defeito condral da articulação patelofemoral apresentam piores resultados funcionais, quando comparados aos pacientes que possuem a articulação patelofemoral normal. Pacientes com displasia troclear de alto grau possuem piores resultados funcionais do IAC quando comparados aos dos pacientes com displasia de baixo grau.

**Objetivo da Pesquisa:**

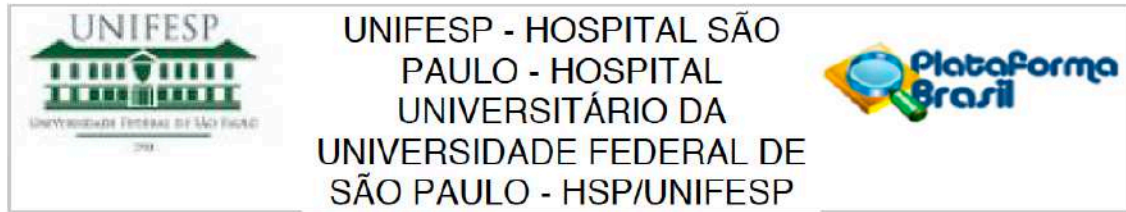
**OBJETIVO PRIMÁRIO:** Avaliação da influência da displasia troclear no resultado da cirurgia de reparo de cartilagem na articulação patelofemoral utilizando a técnica de implante autólogo de condrocitos.

**OBJETIVO SECUNDÁRIO:** Avaliar correlação entre o grau de displasia troclear e o resultado clínico do IAC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador(a) declara:

<b>Endereço:</b> Rua Botucatu, 740	<b>CEP:</b> 04.023-900
<b>Bairro:</b> VILA CLEMENTINO	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)5571-1062	<b>Fax:</b> (11)5539-7162
	<b>E-mail:</b> cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.072.145

**RISCOS:** possibilidade de quebra de sigilo de dados e informações

**BENEFÍCIOS:** Melhor compreensão do impacto da displasia troclear após o tratamento de uma lesão condral com o implante autólogo de condrocitos na articulação Patelofemoral.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**TIPO DE ESTUDO:** Estudo caso-controle

**LOCAL:** O estudo será realizado no Brigham and Women's Hospital em Boston, EUA

**PARTICIPANTES:** 60 prontuários. Assim com bases nas estatísticas descritivas para Visa P do grupo estudo do trabalho de Wang 2007 (media=42,57 e desvio padrão=10,22) para uma amostra de 30 sujeitos, nós utilizamos a fórmula mostrada no anexo I para calcular o tamanho amostral. Adotando um erro nominal de 1/4 do valor do desvio padrão, ou seja, um erro nominal de 2,56 e um erro amostral de 5,0% temos um tamanho amostral estimado de 60 sujeitos, sendo igualmente distribuídos entre os dois grupos.

**Critério de Inclusão:**

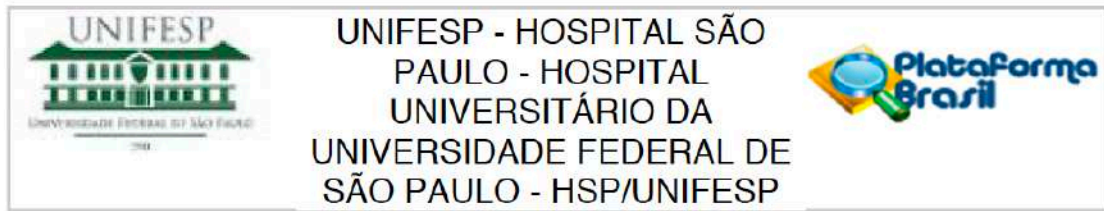
- Paciente entre 15 e 55 anos de idade, independente do sexo.
- Pacientes com lesões focais de espessura total da cartilagem – tipos 3 e 4 da classificação da International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS) (OUTERBRIDGE 1961; BRITTBBERG & WINALSKI 2003) – na articulação femoropatelar.
- As causadas das lesões focais poderiam ser por: 1) luxações patelares devido à instabilidade femoropatelar ou evento traumático; 2) lesões não traumáticas – microtrauma crônico repetitivo com ou sem maltracking patelar; 3) lesões pós-traumáticas não associadas à luxação patelar;
- Pacientes submetidos ao reparo de cartilagem com a técnica do IAC de segunda geração (membrana de colágeno).
- Todos os pacientes operados por um único cirurgião, devendo ser o mesmo nos dois tempos cirúrgicos (biópsia e implantação).
- Pacientes com seguimento mínimo de 2 anos

**Critério de Exclusão:**

Pacientes com lesões condrais concomitantes no compartimento femorotibial do mesmo joelho com ou sem tratamento.

Procedimentos de cartilagem concomitantes realizados na articulação femoropatelar do mesmo joelho – microfratura, transplante osteocondral autólogo (OAT), transplante osteocondral homólogo (OCA), etc.

**Endereço:** Rua Botucatu, 740  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br



Continuação do Parecer 4.072.145

Outros procedimentos cirúrgicos concomitantes do mesmo joelho – transplantes meniscais, trocleoplastia, reconstruções ligamentares, osteotomias do fêmur ou tíbia.

Pacientes com dados demográficos ou questionários incompletos.

Pacientes com menos de 2 anos de seguimento de acordo com os questionários aplicados. Radiografias em perfil e/ou RM do joelho ausentes ou inadequadas, impossibilitando as análises de imagens.

Pacientes com lesões degenerativas do joelho (pré-osteoartríticas ou osteoartrite já estabelecida) Pacientes com doenças inflamatórias ou metabólicas como diagnóstico etiológico das lesões condrais – artrite inflamatória, artrite gotosa, etc.

Pacientes fumantes pesados (mais de 10 cigarros/dia).

Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus.

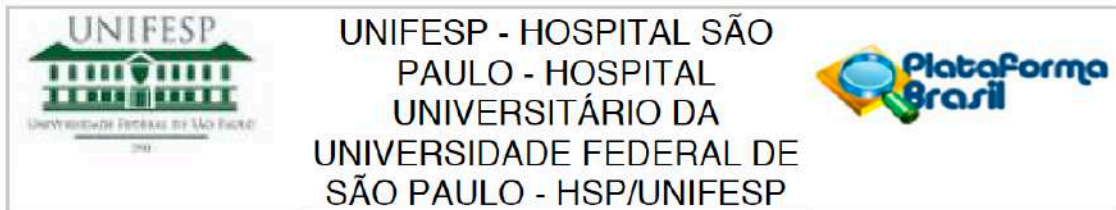
Pacientes com artrite séptica ativa ou recentemente tratada.

Pacientes com deficiência de cobertura de partes moles no joelho operado.

**PROCEDIMENTOS:** Análise do prontuário médico de pacientes que foram submetidos ao IAC no período de 2007 a 2015. Os seguintes dados serão coletados: Idade no momento da cirurgia. Sexo. Local da lesão condral - patela ou tróclea. Lesões condrais graus III e IV (classificação ICRS) e tamanho da lesão medida intraoperatóriamente utilizando régua. Escores KOOS, Lysholm e Tegner no pré operatório. Escores KOOS, Lysholm e Tegner no pós operatório - o último aplicado e presente no prontuário.

- **ESTUDO DA ARTICULAÇÃO PATELOFEMORAL** Inicialmente por meio da radiografia em perfil e ressonância magnética os pacientes serão classificados pelo grau de displasia segundo os critérios descritos por Dejour et. al. A partir disso, duas amostras serão formadas - pacientes com displasia troclear que foram submetidos ao IAC; e pacientes sem displasia troclear que também foram submetidos ao IAC. A partir destas amostras formadas inicialmente, serão criados os grupos caso e controle. Para cada indivíduo incluído no estudo como caso, proveniente da amostra inicial de pacientes com displasia troclear, será adicionado par como controle, proveniente da amostra inicial de pacientes que não possuem displasia troclear. Caso e controle serão pareados para sexo, idade, tamanho e localização da lesão. Os pacientes da amostra inicial sem displasia troclear e que não foram pareados serão excluídos do estudo. O pareamento será realizado por pessoa não relacionada diretamente ao estudo e que não terá acesso à outras informações além das necessárias ao pareamento. Além disso, o grupo caso (pacientes com displasia) também será

**Endereço:** Rua Botucatu, 740  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.072.145

dividido entre aqueles que possuem displasia troclear de baixo grau (tipo A de Dejour), e os que apresentam displasia de alto grau (tipos B,C e D de Dejour), segundo descrito por Lippacher. A partir da coleta inicial de dados e divisão entre caso e controle, a comparação será estabelecida para a análise de possíveis diferenças funcionais entre os grupos. A comparação entre displasias de alto e baixo graus também será estabelecida.

(mais informações, ver projeto detalhado).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1-Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma.

2-Outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:

a) Ofício CoEP do HSP-HU/UNIFESP nº 90/20.

3- O(A) Pesquisador(a) solicitou a dispensa do TCLE. Justificativa: Trabalho retrospectivo e sem intervenção direta realizado no exterior (termo de consentimento local).

**Recomendações:**

sem recomendacoes

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Respostas ao parecer nº 4017286 de 12 de Maio de 2020. PROJETO APROVADO.

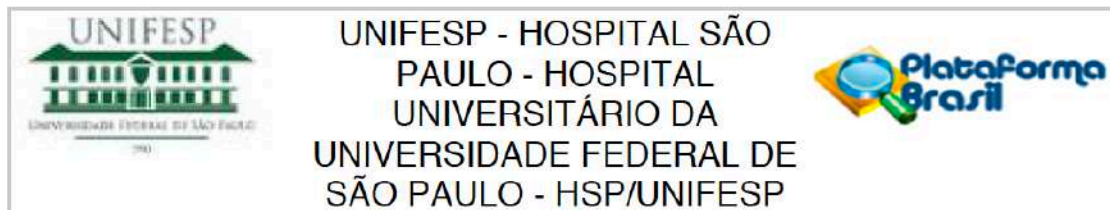
Acatadas as sugestões e correções do CEP/UNIFESP: O pesquisador assume total responsabilidade ética e legal inclusive internacional sobre as informações fornecidas e pelo andamento do Projeto.

**PENDÊNCIA 1.** Foi informado, na solicitação de dispensa de TCLE que o estudo será realizado no exterior e que existe o termo de consentimento local. Solicitamos esclarecimentos: o projeto teve aprovação de Comitê de análise ética do Brigham and Women's Hospital em Boston, EUA. Será necessário anexar na Plataforma Brasil, a carta de aprovação ética do estudo. O CEP/UNIFESP só poderá aprovar este projeto se houver a aprovação ética do local de realização do estudo.

**RESPOSTA:** Anexado o comitê de ética local do exterior como TCLE nos documentos. Nome do documento anexado: "IRB.pdf".

**PENDÊNCIA 2.** Deve ser enviada declaração, assinada pelo pesquisador principal, de garantia de

<b>Endereço:</b> Rua Botucatu, 740	
<b>Bairro:</b> VILA CLEMENTINO	<b>CEP:</b> 04.023-900
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)5571-1062	<b>Fax:</b> (11)5539-7162
	<b>E-mail:</b> cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.072.145

sigilo e anonimização dos dados e de responsabilização por qualquer problema em relação a quebra de sigilo dos participantes. Neste documento deve constar que o pesquisador está ciente que deverá orientar os demais pesquisadores envolvidos no projeto sobre o sigilo e a anonimização dos dados.

RESPOSTA: Feita a declaração de responsabilidade, assinada pelo pesquisador principal e anexada como "Outros" nos documentos. Nome do documento anexado: "DeclaracaodeResponsabilidade.pdf"

PENDÊNCIA 3. O cronograma informado no formulário de informações básicas indica que parte do estudo já será iniciada antes da aprovação do protocolo (fase de aprovação + coleta de dados – início 17/02/2020). Adequar o formulário. Lembramos que **NENHUM ESTUDO PODE SER INICIADO SEM A APROVAÇÃO DO CEP/CONEP** (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

RESPOSTA: Realizada a adequação conforme solicitado. Verificar seção "Cronograma de execução".

PENDÊNCIA 4. Em relação ao orçamento foi informado que o custo do projeto será de R\$ 100.000,00. Porém em outro documento anexado está indicado o valor máximo de R\$200.000,00. Solicitamos padronizar as informações. E, como este custo é relativamente alto, informar quem arcará com o mesmo. Solicitamos esclarecer.

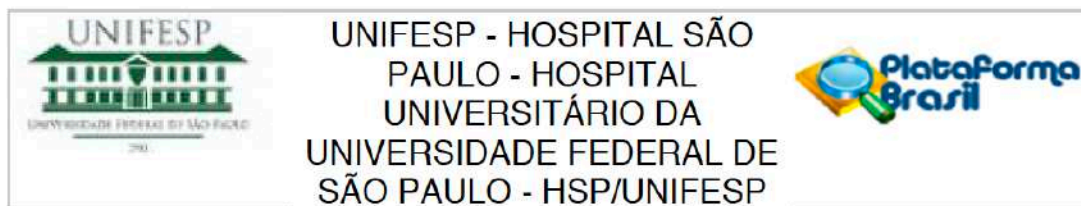
RESPOSTA: Realizada padronização dos valores conforme solicitado. Ver seção "Orçamento Financeiro". Todos os gastos serão em dólar americano pois o estudo é no exterior. Boston é uma das cidades com o aluguel mais caro nos EUA. Assim, o gasto calculado foi de aproximadamente 200 mil reais. Todo o gasto será arcado pelo pesquisador principal por meio de reserva financeira do mesmo. Não há qualquer tipo de financiamento público ou de empresas privadas para este projeto.

PENDÊNCIA 5. Adequar, no formulário de submissão da Plataforma Brasil, o campo "Riscos". Conforme orientação da CONEP, lembramos que deve ser sempre informado quais são os riscos, por mínimo que sejam. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a possibilidade de quebra de sigilo das informações poderia se configurar como um risco para os participantes e instituições envolvidas.

RESPOSTA: Realizada adequação conforme solicitado e incluído "possibilidade de quebra de sigilo"

<b>Endereço:</b> Rua Botucatu, 740	<b>CEP:</b> 04.023-900
<b>Bairro:</b> VILA CLEMENTINO	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)5571-1062	<b>Fax:</b> (11)5539-7162
	<b>E-mail:</b> cep@unifesp.br





Continuação do Parecer: 4.072.145

de dados e informações". Ver seção "Riscos".

PENDÊNCIA 6. Solicitamos esclarecer a situação do projeto: o estudo será totalmente realizado no Brigham and Women's Hospital em Boston, EUA? Por qual motivo foi enviado carta de autorização da COEP?

RESPOSTA: Realizada a solicitação do COEP da UNIFESP/EPM por se tratar de projeto de Doutorado Sanduíche com a utilização do nome da UNIFESP conjuntamente com a instituição no exterior.

PENDÊNCIA 7. Pela análise do teor do projeto, o CEP/UNIFESP considera que não é necessário classificar este projeto como sendo da Área Temática Especial, Novos procedimentos terapêuticos invasivos, uma vez que o estudo será baseado somente em análise de prontuários. Favor alterar a classificação. Ou esclarecer. (ver Carta Circular nº. 172/2017/CONEP/CNS/MS – para isto, acessar a Plataforma Brasil (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>) - cartas circulares - (2017) Carta Circular 172-Esclarecimentos referentes à seleção de Área Temática).

RESPOSTA: Realizada a adequação da classificação do projeto conforme solicitado, retirando-o da área de temática especial. Ver seção "Área temática".

#### Considerações Finais a critério do CEP:

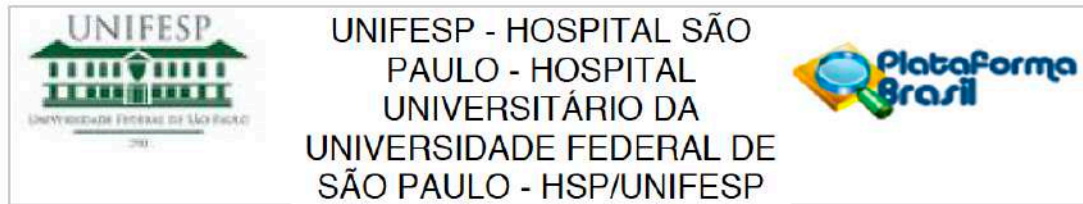
1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original, incluindo necessárias mudanças no cronograma da pesquisa, deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1512120.pdf	18/05/2020 16:15:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_ACI_THRO CLEAR_DYSPLASIA_FINAL_copy.docx	18/05/2020 16:13:55	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_DE_PESQUISA_ACI_THRO	18/05/2020	FLÁVIO FALOPPA	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 740  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.072.145

Brochura Pesquisa	EAR_DYSPLASIA_FINAL_copy.pdf	16:12:55	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.doc	18/05/2020 16:05:46	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IRB.pdf	13/05/2020 16:21:03	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Outros	DeclaracaodeResponsabilidade.pdf	13/05/2020 16:20:02	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CEP_UNIFESP.pdf	16/04/2020 19:51:55	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Outros	Carta_coep_unifesp.pdf	03/04/2020 12:04:32	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	cartaresposta.pdf	03/04/2020 12:02:41	FLÁVIO FALOPPA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_assinada.pdf	21/02/2020 14:16:44	FLÁVIO FALOPPA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 05 de Junho de 2020

---

**Assinado por:**  
Miguel Roberto Jorge  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Botucatu, 740  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br

Apêndice 3

Certificado de conclusão de *Research Fellowish in Joint Preservation*



## Apêndice 4

### Do estágio internacional

O estágio internacional no *Cartilage Repair Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EUA* somente foi possível graças ao empenho do Dr. Luiz Felipe Morlin Ambra que um ano antes (2016) também ficou no mesmo serviço com o Dr. Andreas Gomoll. Durante sua estadia construiu laços profissionais e de amizade que resultaram em muitos trabalhos publicados, parceria entre *Harvard Medical School* e a Escola Paulista de Medicina, além de seu título de Doutorado (Doutorado Sanduíche). Igualmente, foi-me oferecida a oportunidade de dar continuidade a tudo isso e que aproveitei ao máximo com novos estudos e publicações (Apêndice 5), novas relações profissionais e de amizade, apresentações e prêmio em congressos internacionais (Apêndice 6) e, finalmente, esta tese de Doutorado.

No final do ano de meu *Research Fellow*, o Dr. Andreas Gomoll foi contratado por novo serviço em Nova Iorque (*Hospital for Special Surgery - HSS*), porém a parceria da Escola Paulista de Medicina com o cirurgião continuou. Ao final de minha estadia em Boston, fui convidado pelo Professor Gomoll para permanecer um certo tempo no *HSS*, onde novas portas se abriram. O *HSS* é uma das instituições ortopédicas mais respeitadas do mundo e oferece condições de enriquecer ainda mais a parceria interinstitucional. Em breve um novo membro do Grupo do Joelho da Escola Paulista de Medicina também deve realizar seu Doutorado Sanduíche nesta instituição dando seguimento ao que já foi construído.

Além disso, como fruto da amizade construída com o Dr. Enrique Goytizolo, Anestesiologista e Professor assistente no *HSS*, firmou-se mais uma parceria profissional e alguns residentes em Anestesiologia pela Escola Paulista de Medicina têm a oportunidade de realizar estágio observacional no *HSS* anualmente.

## Apêndice 5

Trabalhos desenvolvidos durante estágio internacional envolvendo o autor

### 1. Publicados

Ackermann J, Ogura T, Duerr RA, Barbieri Mestriner A, Gomoll AH. Preoperative Mental Health Has a Stronger Association with Baseline Self-Assessed Knee Scores than Defect Morphology in Patients Undergoing Cartilage Repair. *Cartilage*. 2018;1947603518783484.

Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Arango D, Ogura T, Gomoll AH. Validation of the Oswestry Risk of Knee Arthroplasty Index (ORKA-1) for Patients Undergoing Autologous Chondrocyte Implantation. *Cartilage*. 2018;1947603518796146.

Ackermann J, Ogura T, Duerr RA, Mestriner AB, Gomoll AH. Mental Health Has No Predictive Association With Self-Assessed Knee Outcome Scores in Patients After Osteochondral Allograft Transplantation of the Knee. *Orthop J Sports Med*. 2018;6(12):2325967118812363.

Ackermann J, Mestriner AB, Shu Small KM, *et al* High accuracy of the osteotomy angle can be achieved without the use of calibrated guides when performing anteromedialisation tibial tubercle osteotomy. *Journal of ISAKOS: Joint Disorders & Orthopaedic Sports Medicine* 2019;4:127-130.

Ackermann J, Mestriner AB, Shah N, Gomoll AH. Effect of Autogenous Bone Marrow Aspirate Treatment on Magnetic Resonance Imaging Integration of

Osteochondral Allografts in the Knee: A Matched Comparative Imaging Analysis. *Arthroscopy*. 2019;35(8):2436-44.

Ackermann J, Duerr RA, Barbieri Mestriner A, Shah N, Gomoll AH. Effect of Graft-Host Interference Fit on Graft Integration after Osteochondral Allograft Transplantation: A Comparative MRI Analysis of Two Instrumentation Sets. *Cartilage*. 2019:1947603519865314.

Ackermann J, Merkely G, Mestriner AB, Shah N, Gomoll AH. Increased Chondrocytic Gene Expression Is Associated With Improved Repair Tissue Quality and Graft Survival in Patients After Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med*. 2019:363546519868213.

Ackermann J, Mestriner AB, VanArsdale C, Gomoll AH. Prior Surgery Negatively Affects Cell Culture Identity in Patients Undergoing Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med*. 2020;48(3):635-41.

Ackermann J, Merkely G, Arango D, Mestriner AB, Gomoll AH, Procedure S. The Effect of Mechanical Leg Alignment on Cartilage Restoration with and without Concomitant High Tibial Osteotomy. *Arthroscopy*. 2020

Ambra LF, Mestriner AB, Ackermann J, Phan AT, Farr J, Gomoll AH. Bone-Plug Versus Soft Tissue Fixation of Medial Meniscal Allograft Transplants: A Biomechanical Study. *Am J Sports Med*. 2019:363546519870179.

Merkely G, Minas T, Ogura T, Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Gomoll AH. Safety, Feasibility, and Radiographic Outcomes of the Anterior Meniscal Takedown Technique to Approach Chondral Defects on the Tibia and Posterior

Femoral Condyle: A Matched Control Study. *Cartilage*. 2018;1947603518809409.

Merkely G, Ogura T, Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Gomoll AH. Clinical Outcomes after Revision of Autologous Chondrocyte Implantation to Osteochondral Allograft Transplantation for Large Chondral Defects: A Comparative Matched-Group Analysis. *Cartilage*. 2019;1947603519833136.

Merkely G, Ogura T, Ackermann J, Mestriner AB, Minas T, Gomoll AH. Open Meniscal Allograft Transplantation With Transosseous Suture Fixation of the Meniscal Body Significantly Decreases Meniscal Extrusion Rate Compared With Arthroscopic Technique. *Arthroscopy*. 2019;35(6):1658-66.

Mestriner AB, Ackermann J, Gomoll AH. Patellofemoral Cartilage Repair. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(2):188-200.

Mestriner AB, Ackermann J, Merkely G, Ogura T, Zicaro JP, Gomoll AH. Biplanar ascending opening-wedge high tibial osteotomy increases tibial tubercle–trochlear groove distance and decreases patellar height. *Journal of ISAKOS: Joint Disorders & Orthopaedic Sports Medicine* 2020;5:15-20.

Ogura T, Ackermann J, Barbieri Mestriner A, Merkely G, Gomoll AH. Minimal Clinically Important Differences and Substantial Clinical Benefit in Patient-Reported Outcome Measures after Autologous Chondrocyte Implantation. *Cartilage*. 2018;1947603518799839.

Ogura T, Ackermann J, Mestriner AB, Merkely G, Gomoll AH. The Minimal Clinically Important Difference and Substantial Clinical Benefit in the Patient-

Reported Outcome Measures of Patients Undergoing Osteochondral Allograft Transplantation in the Knee. *Cartilage*. 2018:1947603518812552.

## **2. Aguardando publicação**

Ackermann J, Mestriner AB, Merkely G, Ambra LF, Gomoll AH. Femoral Interference Screw Insertion Significantly Increases Graft Tension in Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction.

Ambra LF, Ackermann J, Mestriner AB, Phan AT, Ogura T, Ambra LF, Gomoll AH. Load Distribution in the Human Knee After Serial Meniscectomies of the Lateral Posterior Horn and Lateral Meniscus Allograft Transplantation: A Biomechanical Study

Mestriner AB, Ackermann J, Ambra LF, Franciozi CE, Faloppa F, Gomoll AH. Trochlear Dysplasia Does Not Affect the Outcomes of Patellofemoral Autologous Chondrocyte Implantation.

Mestriner AB, Ackermann J, Ambra LF, Franciozi CE, Faloppa F, Gomoll AH. Etiology of Cartilage Lesions Does Not Affect Clinical Outcomes of Patellofemoral Autologous Chondrocyte Implantation.

Mestriner AB, Merkely G, Ackermann J, Ogura T, Ambra LF, Gomoll AH. Anteromedialization Tibial Tubercle Osteotomy Decreases Patellar Height: An Imaging Analysis.

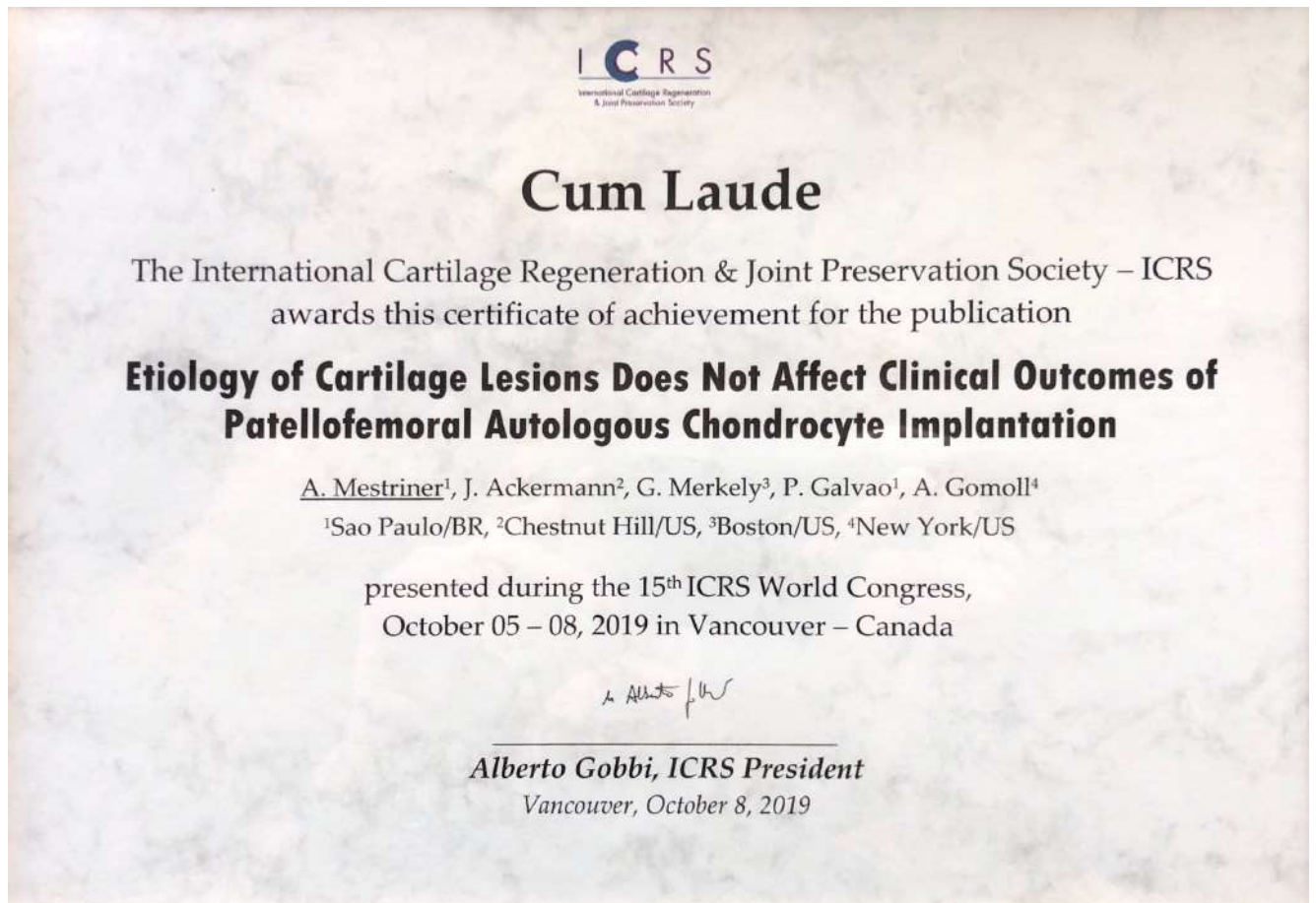
Mestriner AB, Ackermann J, Merkely G, Brielle AJ, Chen A, Lange J. Survivorship of a 3D Printed-Patient-Specific Unicompartamental Knee Arthroplasty Device at minimum 2-year follow-up.



Mestriner AB, Ackermann J, Brielle AJ, Chen A, Lange J. Survivorship of a 3D Printed-Patient-Specific Total Knee Arthroplasty Device at minimum 2-year follow-up.

## Apêndice 6

Prêmio *Cum Laude* recebido durante congresso mundial do *International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society (ICRS)*, Vancouver, Canadá, 2019, pelo trabalho “Etiology of Cartilage Lesions Does Not Affect Clinical Outcomes of Patellofemoral Autologous Chondrocyte Implantation”.



**ANEXOS**

## Anexo 1

Questionário *Knee Injury and Osteoarthritis Score (KOOS)*

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), English version LK1.0

1

<b>KOOS KNEE SURVEY</b>
-------------------------

Today's date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Date of birth: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

**INSTRUCTIONS:** This survey asks for your view about your knee. This information will help us keep track of how you feel about your knee and how well you are able to perform your usual activities.

Answer every question by ticking the appropriate box, only one box for each question. If you are unsure about how to answer a question, please give the best answer you can.

**Symptoms**

These questions should be answered thinking of your knee symptoms during the **last week**.

S1. Do you have swelling in your knee?

Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S2. Do you feel grinding, hear clicking or any other type of noise when your knee moves?

Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S3. Does your knee catch or hang up when moving?

Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S4. Can you straighten your knee fully?

Always	Often	Sometimes	Rarely	Never
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S5. Can you bend your knee fully?

Always	Often	Sometimes	Rarely	Never
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Stiffness**

The following questions concern the amount of joint stiffness you have experienced during the **last week** in your knee. Stiffness is a sensation of restriction or slowness in the ease with which you move your knee joint.

S6. How severe is your knee joint stiffness after first wakening in the morning?

None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S7. How severe is your knee stiffness after sitting, lying or resting **later in the day**?

None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Pain**

P1. How often do you experience knee pain?

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Never                    | Monthly                  | Weekly                   | Daily                    | Always                   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

What amount of knee pain have you experienced the **last week** during the following activities?

P2. Twisting/pivoting on your knee

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P3. Straightening knee fully

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P4. Bending knee fully

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P5. Walking on flat surface

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P6. Going up or down stairs

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P7. At night while in bed

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P8. Sitting or lying

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

P9. Standing upright

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Function, daily living**

The following questions concern your physical function. By this we mean your ability to move around and to look after yourself. For each of the following activities please indicate the degree of difficulty you have experienced in the **last week** due to your knee.

A1. Descending stairs

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

A2. Ascending stairs

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| None                     | Mild                     | Moderate                 | Severe                   | Extreme                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

For each of the following activities please indicate the degree of difficulty you have experienced in the **last week** due to your knee.

A3. Rising from sitting	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4. Standing	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5. Bending to floor/pick up an object	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6. Walking on flat surface	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A7. Getting in/out of car	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A8. Going shopping	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A9. Putting on socks/stockings	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A10. Rising from bed	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A11. Taking off socks/stockings	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A12. Lying in bed (turning over, maintaining knee position)	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A13. Getting in/out of bath	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A14. Sitting	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A15. Getting on/off toilet	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), English version LK1.0

4

For each of the following activities please indicate the degree of difficulty you have experienced in the **last week** due to your knee.

A16. Heavy domestic duties (moving heavy boxes, scrubbing floors, etc)

None Mild Moderate Severe Extreme

A17. Light domestic duties (cooking, dusting, etc)

None Mild Moderate Severe Extreme

### Function, sports and recreational activities

The following questions concern your physical function when being active on a higher level. The questions should be answered thinking of what degree of difficulty you have experienced during the **last week** due to your knee.

SP1. Squatting

None Mild Moderate Severe Extreme

SP2. Running

None Mild Moderate Severe Extreme

SP3. Jumping

None Mild Moderate Severe Extreme

SP4. Twisting/pivoting on your injured knee

None Mild Moderate Severe Extreme

SP5. Kneeling

None Mild Moderate Severe Extreme

### Quality of Life

Q1. How often are you aware of your knee problem?

Never Monthly Weekly Daily Constantly

Q2. Have you modified your life style to avoid potentially damaging activities to your knee?

Not at all Mildly Moderately Severely Totally

Q3. How much are you troubled with lack of confidence in your knee?

Not at all Mildly Moderately Severely Extremely

Q4. In general, how much difficulty do you have with your knee?

None Mild Moderate Severe Extreme

**Thank you very much for completing all the questions in this questionnaire.**

## Anexo 2

## Questionário Lysholm

**LYSHOLM KNEE SCORING SCALE**

This questionnaire is designed to give your Physical Therapist information as to how your knee problems have affected your ability to manage in everyday life. Please answer every section and mark only the ONE box which best applies to you at this moment.

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

**SECTION 1 - LIMP**

- I have no limp when I walk. (5)  
 I have a slight or periodical limp when I walk. (3)  
 I have a severe and constant limp when I walk. (0)

**SECTION 2 - Using cane or crutches**

- I do not use a cane or crutches. (5)  
 I use a cane or crutches with some weight-bearing. (2)  
 Putting weight on my hurt leg is impossible. (0)

**SECTION 3 - Locking sensation in the knee**

- I have no locking and no catching sensation in my knee. (15)  
 I have catching sensation but no locking sensation in my knee. (10)  
 My knee locks occasionally. (6)  
 My knee locks frequently. (2)  
 My knee feels locked at this moment.. (0)

**SECTION 4 - Giving way sensation from the knee**

- My knee gives way. (25)  
 My knee rarely gives way, only during athletics or vigorous activity. (20)  
 My knee frequently gives way during athletics or other vigorous activities. In turn I am unable to participate in these activities. (15)  
 My knee frequently gives way during daily activities. (10)  
 My knee often gives way during daily activities. (5)  
 My knee gives way every step I take. (0)

**SECTION 5 - PAIN**

- I have no pain in my knee. (25)  
 I have intermittent or slight pain in my knee during vigorous activities. (20)  
 I have marked pain in my knee during vigorous activities. (15)  
 I have marked pain in my knee during or after walking more than 1 mile. (10)  
 I have marked pain in my knee during or after walking less than 1 mile. (5)  
 I have constant pain in my knee. (0)

**SECTION 6 - SWELLING**

- I have swelling in my knee. (10)  
 I have swelling in my knee only after vigorous activities. (6)  
 I have swelling in my knee after ordinary activities. (2)  
 I have swelling constantly in my knee. (0)

**SECTION 7 - CLIMBING STAIRS**

- I have no problems climbing stairs. (10)  
 I have slight problems climbing stairs. (6)  
 I can climb stairs only one at a time. (2)  
 Climbing stairs is impossible for me. (0)

**SECTION 8 - SQUATTING**

- I have no problems squatting. (5)  
 I have slight problems squatting. (4)  
 I cannot squat beyond a 90deg. Bend in my knee. (1)  
 Squatting is impossible because of my knee. (0)

Total: \_\_\_\_\_/100

Instructions: Please place a mark on the line to indicate the amount of pain you have had in your knee(s) in the past 24 hours.

**RIGHT KNEE**

No pain at all \_\_\_\_\_ Worst pain possible

**LEFT KNEE**

No pain at all \_\_\_\_\_ Worst pain possible



## Anexo 3

## Escala de atividade física de Tegner

TABLE 3. Activity Score

10. Competitive sports Soccer—national and international elite	5. Work Heavy labor ( <i>e.g.</i> , building, forestry)
9. Competitive sports Soccer, lower divisions Ice hockey Wrestling Gymnastics	Competitive sports Cycling Cross-country skiing
8. Competitive sports Bandy Squash or badminton Athletics (jumping, etc.) Downhill skiing	Recreational sports Jogging on uneven ground at least twice weekly
7. Competitive sports Tennis Athletics (running) Motorcross, speedway Handball Basketball	4. Work Moderately heavy labor ( <i>e.g.</i> , truck driving, heavy domestic work)
Recreational sports Soccer Bandy and ice hockey Squash Athletics (jumping) Cross-country track findings both recreational and competitive	Recreational sports Cycling Cross-country skiing Jogging on even ground at least twice weekly
6. Recreational sports Tennis and badminton Handball Basketball Downhill skiing Jogging, at least five times per week	3. Work Light labor ( <i>e.g.</i> , nursing) Competitive and recreational sports Swimming Walking in forest possible
	2. Work Light labor Walking on uneven ground possible but impossible to walk in forest
	1. Work Sedentary work Walking on even ground possible
	0. Sick leave or disability pension because of knee problems

## Anexo 4

Formulário subjetivo de avaliação do *International Knee Documentation Committee* (IKDC)

Vol. 29, No. 5, 2001

Development of IKDC Subjective Knee Form 611

## APPENDIX 2

## 2000 IKDC SUBJECTIVE KNEE EVALUATION FORM

Your Full Name \_\_\_\_\_

Today's Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Day Month YearDate of Injury: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Day Month Year**SYMPTOMS\*:**

\*Grade symptoms at the highest activity level at which you think you could function without significant symptoms, even if you are not actually performing activities at this level.

1. What is the highest level of activity that you can perform without significant knee pain?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer  
 Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis  
 Moderate activities like moderate physical work, running or jogging  
 Light activities like walking, housework or yard work  
 Unable to perform any of the above activities due to knee pain

2. During the past 4 weeks, or since your injury, how often have you had pain?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Never	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Constant

3. If you have pain, how severe is it?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
No pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Worst pain imaginable

4. During the past 4 weeks, or since your injury, how stiff or swollen was your knee?

- Not at all  
 Mildly  
 Moderately  
 Very  
 Extremely

5. What is the highest level of activity you can perform without significant swelling in your knee?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer  
 Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis  
 Moderate activities like moderate physical work, running or jogging  
 Light activities like walking, housework, or yard work  
 Unable to perform any of the above activities due to knee swelling

6. During the past 4 weeks, or since your injury, did your knee lock or catch?

- Yes     No

7. What is the highest level of activity you can perform without significant giving way in your knee?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer  
 Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis  
 Moderate activities like moderate physical work, running or jogging  
 Light activities like walking, housework or yard work  
 Unable to perform any of the above activities due to giving way of the knee



### Scoring Instructions for the 2000 IKDC Subjective Knee Evaluation Form

Several methods of scoring the IKDC Subjective Knee Evaluation Form were investigated. The results indicated that summing the scores for each item performed as well as more sophisticated scoring methods.

The responses to each item are scored using an ordinal method such that a score of 1 is given to responses that represent the lowest level of function or highest level of symptoms. For example, item 1, which is related to the highest level of activity without significant pain is scored by assigning a score of 1 to the response "Unable to Perform Any of the Above Activities Due to Knee" and a score of 5 to the response "Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer". For item 2, which is related to the frequency of pain over the past 4 weeks, the response "Constant" is assigned a score of 1 and "Never" is assigned a score of 11.

The IKDC Subjective Knee Evaluation Form is scored by summing the scores for the individual items and then transforming the score to a scale that ranges from 0 to 100. **Note:** The response to item 10 "Function Prior to Knee Injury" is not included in the overall score. The steps to score the IKDC Subjective Knee Evaluation Form are as follows:

1. Assign a score to the individual's response for each item, such that lowest score represents the lowest level of function or highest level of symptoms.
2. Calculate the raw score by summing the responses to all items with the exception of the response to item 10 "Function Prior to Your Knee Injury"
3. Transform the raw score to a 0 to 100 scale as follows:

$$\text{IKDC Score} = \left[ \frac{\text{Raw Score} - \text{Lowest Possible Score}}{\text{Range of Scores}} \right] \times 100$$

Where the lowest possible score is 18 and the range of possible scores is 87. Thus, if the sum of scores for the 18 items is 60, the IKDC Score would be calculated as follows:

$$\text{IKDC Score} = \left[ \frac{60 - 18}{87} \right] \times 100$$

$$\text{IKDC Score} = 48.3$$

The transformed score is interpreted as a measure of function such that higher scores represent higher levels of function and lower levels of symptoms. A score of 100 is interpreted to mean no limitation with activities of daily living or sports activities and the absence of symptoms.

The IKDC Subjective Knee Score can still be calculated if there are missing data, as long as there are responses to at least 90% of the items (i.e. responses have been provided for at least 16 items). To calculate the raw IKDC score when there are missing data, substitute the average score of the items that have been answered for the missing item score(s). Once the raw IKDC score has been calculated, it is transformed to the IKDC Subjective Knee Score as described above.

