



## EFICÁCIA DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO TRATAMENTO DE OSTEONECROSE DE CABEÇA DE FÊMUR ESTÁGIO FICAT TIPO I E II: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

*Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femur head osteonecrosis: summary of evidences*

Alexandre Braz de Camargo<sup>1,2</sup>, Juliana Martins Rodrigues de Camargo<sup>2</sup>, Eduardo Nogueira Garrigós Vinhaes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo – SP. <sup>2</sup>Centro de Medicina Hiperbárica - Complexo Hospitalar Santa Casa de Bragança Paulista - Bragança Paulista, SP.

### Resumo

**Introdução:** A osteonecrose da cabeça do fêmur (OCF) resulta dos processos de isquemia ou citotoxicidade direta da cabeça femoral, especialmente após trauma, infecção e uso excessivo de esteroides. Sua patogênese inclui fraturas intracapsulares, interrupção do fluxo sanguíneo e aumento da pressão intracapsular, agravados pela hiperlipidemia, hiperinsulinemia, pancreatite, leucemia, linfoma e hipertrigliceridemia. A utilização de oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem sido relatada como eficaz no tratamento da OCF. **Objetivo:** Revisar a literatura buscando evidenciar a eficácia da OHB no tratamento da OCF. **Método:** Para seleção dos trabalhos foi utilizada a estratégia de busca “(((femoral OR femur NOT hip) AND head) AND (necrosis OR osteonecrosis) AND hyperbaric AND (oxygenation OR oxygen) AND therapy)”, na base *Pubmed* e também com o *software Publish or Perish* (POP). **Resultados:** A revisão foi realizada levando em consideração 17 artigos, sendo 11 da base *Pubmed*, 2 recuperados com o POP, e 4 indicados por especialista. **Síntese de Evidências:** A OCF parece estar diretamente relacionada ao abuso de álcool e uso contínuo de corticosteroides. Bifosfonatos são drogas muito utilizadas para tratamento da OCF em suas fases iniciais conjuntamente com a OHB, sendo bastante efetivos na remissão das lesões classificadas como Ficat tipos I e II, diminuindo a necessidade de artroplastia de quadril. A OHB parece ser menos efetiva em populações asiáticas, seus efeitos apresentam relação dose-resposta, e dependem especialmente do grau da lesão.

**Palavras-chave:** Ortopedia. Traumatologia. Oxigenoterapia hiperbárica. Fêmur. Necrose.

### Abstract

**Introduction:** Femoral head osteonecrosis (FHO) results from the processes of ischemia or direct cytotoxicity of the femoral head, especially after trauma, infection and excessive use of steroids. Its pathogenesis includes intracapsular fractures, interruption of blood flow and increased intracapsular pressure, aggravated by hyperlipidemia, hyperinsulinemia, pancreatitis, leukemia, lymphoma and hypertriglyceridemia. The use of hyperbaric oxygen therapy (HBO) has been reported to be effective in the treatment of FHO. **Objective:** To review the literature to demonstrate the efficacy of HBO in the treatment of FHO. **Method:** The search strategy “(((femoral OR femur NOT) AND (AND) necrosis AND hyperbaric AND (oxygenation OR oxygen) AND therapy)” was used in the *Pubmed* database also with the *Publish or Perish* (POP) software. **Results:** The review was carried out taking into consideration 17 articles, 11 from *Pubmed*, 2 retrieved with POP, and 4 indicated by specialist.



Summary of Evidences: HBO appears to be directly related to alcohol abuse and continued use of corticosteroids. Bisphosphonates are drugs widely used to treat OCF in its initial stages in conjunction with HBO, being very effective in the remission of lesions classified as Ficat types I and II, reducing the need for hip arthroplasty. HBO appears to be less effective in Asian populations, its effects are dose-response, and depend especially on the degree of injury.

**Keywords:** Orthopedics. Traumatology. Hyperbaric oxygen therapy. Femur. Necrosis.

### Introdução

Necrose óssea isquêmica, ou osteonecrose, é caracterizada pela morte progressiva *in situ* de um fragmento ósseo, possivelmente devido à obstrução no suprimento sanguíneo e consequente perda celular, em especial os adipócitos e osteócitos. Essa condição pode dificultar a mobilidade do paciente devido à dor, agravada pela atividade física, e que com o passar do tempo pode ocorrer mesmo em repouso (WU et al., 2015).

A osteonecrose da cabeça do fêmur (OCF) é um processo patológico resultante dos processos de isquemia da cabeça femoral. Seus principais fatores etiológicos incluem trauma, infecção e uso excessivo de esteroides (VEZZANI; BOSCO; CAMPORESI, 2017). Nos Estados Unidos da América, cerca de 15.000 novos casos de OCF surgem a cada ano, sendo estes responsáveis por cerca de 10% dos casos de indicação para colocação de prótese de quadril, tornando-se um problema de saúde pública mundial (LI et al., 2017).

A redução do suprimento sanguíneo da cabeça do fêmur pode evoluir para colapso do segmento necrótico, como resultado de um desequilíbrio no processo de remodelação óssea (VEZZANI et al., 2017). Os principais eventos etiopatogênicos incluem fraturas intracapsulares, interrupção do fluxo sanguíneo, necrose por citotoxicidade direta e aumento da pressão intracapsular, agravados pela hiperlipidemia, hiperinsulinemia, pancreatite, leucemia, linfoma, hipertrigliceridemia (VEZZANI; BOSCO; CAMPORESI, 2017).

Diversos são os tratamentos recomendados para a OCF, com destaque para o uso de fármacos como os bifosfonatos e o alendronato, associados ou não ao uso da OHB. Descompressão com ou sem a presença de enxerto ósseo, osteotomia, colocação de parafusos de tântalo são algumas das abordagens cirúrgicas mais utilizadas para tratamento da referida condição. Já a forma avançada de OCF, onde possa ser observado fratura subcondral ou colapso da cabeça femoral, deve ser tratada com artroplastia, particularmente em pacientes jovens. Ainda, a utilização de oxigênio hiperbárico (oxigenoterapia hiperbárica) tem sido relatada como eficaz no tratamento da OCF nas suas fases iniciais (Ficat tipo I e II) (WU et al., 2015).

Já foi relatado que a utilização de oxigênio sob pressão para tratamento da OCF apresenta resultados bastante variados, dependendo das características da lesão, tempo de comprometimento, idade, hábitos de vida, dentre outros fatores (BENNETT, 2011; CAMPORESI et al., 2010; KOREN et al., 2015; REIS et al., 2003; VEZZANI et al., 2017). Com base nestes trabalhos, a presente revisão da literatura busca compilar as informações relacionadas à evolução do tratamento da OCF com destaque para a utilização de oxigenoterapia hiperbárica, incluindo estudos experimentais, outras revisões de literatura e estudos clínicos, buscando fornecer evidências que poderão ser utilizadas para a melhor tomada de decisão clínica frente ao paciente com OCF.



## Objetivo

Realizar uma revisão da literatura buscando evidenciar a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de osteonecrose de cabeça de fêmur nas suas fases iniciais (Ficat tipos I e II).

## Método

Trata-se de uma revisão da literatura baseada na síntese das principais evidências relacionadas ou uso de oxigênio hiperbárico no tratamento da necrose de cabeça de fêmur. Para seleção dos trabalhos foi utilizada a estratégia de busca “(((femoral OR femur NOT hip) AND head) AND (necrosis OR osteonecrosis) AND hyperbaric AND (oxygenation OR oxygen) AND therapy)”, tanto na base de dados *PUBMED* como no *software Publish or Perish(POP)*, uma ferramenta gratuita que vasculha todas as bases de dados, com base na estratégia desenvolvida, e retorna os artigos ordenados pelo seu Índice h. Este índice é considerado um dos principais indicadores de qualidade de trabalhos acadêmicos, e se refere ao número de citações recebidas por outros artigos (FERRAZ, 2016a; HARZING, 2017). Após as buscas, foi realizada uma leitura crítica de todos os resumos e abstracts. Não foi utilizado corte temporal, e apenas artigos em língua inglesa e que efetivamente preenchessem o escopo inicial desta revisão foram selecionados. Após a seleção, os artigos foram inseridos em uma biblioteca automatizada com o *software Zotero* (FERRAZ, 2016b), e lidos na íntegra.

## Resultados

A busca inicial realizada na base *Pubmed* retornou 24 trabalhos, sendo 22 artigos e 2 livros. Após a exclusão dos livros e leitura dos títulos e *abstracts*, um artigo foi eliminado por tratar apenas da evolução radiográfica da necrose com base nos resultados de ressonância magnética, sem abordar questões relacionadas ao tratamento. Outro artigo foi excluído por se referir apenas a um relato de caso sobre um tipo específico de necrose, não atendendo a proposta desta revisão. Dois trabalhos foram eliminados por estarem em alemão, um por estar em francês, um por estar em espanhol, dois por estarem em chinês, e um por estar em tcheco. Ainda, dois trabalhos foram eliminados por se tratarem de cartas aos editores, restando 11 artigos. A busca realizada com o POP retornou 49 trabalhos, sendo que 9 destes apresentavam índice h. Destes, 7 trabalhos foram eliminados visto que já haviam sido selecionados pela busca realizada na *Pubmed*. Por fim, foram incluídos 7 artigos e um capítulo de livro, indicados por especialista da área de ortopedia e traumatologia, e com experiência na utilização de OHB para tratamento de necrose de cabeça de fêmur. Dessa forma, a revisão foi realizada levando em consideração 17 artigos, sendo 11 da base *Pubmed*, 2 recuperados com o POP, e 7 indicados por especialista.

## Discussão

Kataoka et al. (1992), em um estudo experimental conduzido no início da década de 1990, investigaram os efeitos da oxigenação hiperbárica (OHB) na osteonecrose isquêmica e nos distúrbios de ossificação nas cabeças femorais de ratos machos em fase de crescimento e espontaneamente hipertensos (SHR). Nos experimentos, os autores utilizaram 10 animais com 5 semanas de idade (Grupo A), e outros 10 com 8 semanas de idade (Grupo B), que foram submetidos à OHB sob 2,8 atmosferas por 6 semanas, totalizando 30 horas. Os animais foram sacrificados na idade de 17 semanas e amostras de tecidos foram enviadas para exame microscópico. Como principais resultados, os autores relataram que no Grupo A não houve evidências de OCF, e apenas dois exemplares



apresentaram algum distúrbio de ossificação. Já no Grupo B, foram observadas duas cabeças femorais com osteonecrose, e uma com distúrbio de ossificação. No Grupo C (Controle), formado por 10 machos Wistar mantidos em condições normais de laboratório, foram contabilizadas seis cabeças femorais com osteonecrose e quatro com distúrbios de ossificação. Com base nestes achados os autores concluíram que a OHB preveniu de maneira bastante eficaz a osteonecrose e a perturbação da ossificação das cabeças femorais em ratos geneticamente hipertensos.

Levin e colaboradores (1999), no final da década de 1990, realizaram um estudo experimental que comparou a cicatrização da necrose de cabeça femoral induzida pela privação cirúrgica da irrigação da cabeça femoral entre ratos expostos ou não ao oxigênio hiperbárico. No referido estudo foram avaliados a quantidade de osso necrótico, a extensão da osteogênese, o grau de remodelamento e as alterações da cartilagem articular, em uma escala quantitativa que variou de 0 a 3+. Como resultados, os autores relataram que no 2º, 7º e 21º dias do período pós-operatório não ocorreram diferenças significativas entre os dois grupos. Todavia, no 42º dia de pós-operatório, o osso aposicional e intramembranoso neoformado foi mais abundante, e o remodelamento se mostrou mais avançado nas cabeças femorais dos ratos tratados com oxigênio hiperbárico quando comparados aos não-tratados. Também foi notada menor quantidade de detritos necróticos nas cabeças femorais dos ratos tratados. Ainda, não houve diferenças na gravidade das alterações degenerativas da cartilagem articular entre os grupos, e a exposição de ratos ao oxigênio hiperbárico não preservou a viabilidade dos tecidos após o corte de todas as artérias que suprem a cabeça femoral. No entanto, o aumento da pressão de oxigênio nos tecidos, segundo os autores, pareceu fornecer configurações ideais para os processos reparativos. Como conclusão foi sugerido que o alívio da isquemia mediado pela oxigenoterapia hiperbárica parece estimular as atividades fibroblástica, angioblástica, osteoblástica e osteoclástica, de modo a acelerar o processo de cicatrização das cabeças femorais necróticas.

Peskin et al. (2001), em 2001, examinaram em ratos o papel da OHB combinada com a não-sustentação do peso (NSP) no tratamento da OCF induzida pela privação cirúrgica da irrigação da cabeça femoral. Na formação do protocolo experimental, o grupo 1 incluiu 16 animais tratados por uma combinação de NSP e OHB. Ainda, 20 animais tratados apenas por NSP (grupo 2), e 18 ratos que não receberam nenhum tratamento (grupo 3) serviram controle. Como principais resultados os autores relataram que o máximo benefício da OHB foi observado no dia 30º dia do estudo, visto que as cabeças femorais se apresentaram menos deformadas nos animais do grupo 1, com resultados estatisticamente significantes. Ainda, foi notada menor proporção de formação óssea de alto grau, além de maior quantidade de tecido hematopoiético bem regenerado nos animais tratados. A conclusão dos autores foi que a tendência para menor deformação da cabeça femoral no grupo tratado com OHB pode ser um preditor de melhor função do quadril.

Reis e colaboradores (2003), iniciaram seu estudo relatando que a OCF é uma doença potencialmente incapacitante, que afeta principalmente adultos jovens, e que embora o tratamento por exposição à OHB seja relatado como benéfico, ainda não existiam à época estudos sobre seu uso comparando pacientes tratados e não-tratados. Sendo assim, conduziram um estudo selecionando 12 pacientes que sofriam de OCF estágio I de Steinberg, cujas lesões tinham 4 mm ou mais de espessura e / ou 12,5 mm ou mais de comprimento, confirmados por ressonância magnética. A terapia diária com OHB foi administrada a cada paciente por 100 dias. Como resultados, os autores relataram que todas as lesões menores de estágio I de Steinberg e estágios mais avançados de OCF foram resolvidas, e que a grande maioria dos pacientes submetidos à OHB (81%) apresentou remissão da OCF, confirmada por uma segunda ressonância magnética, o que ocorreu em uma minoria dos pacientes



não tratados (17%). Por fim, os autores sugerem que o oxigênio hiperbárico é efetivo no tratamento do OCF estágio I de Steinberg.

Em 2004, Jhones e Hungerford (2004) conduziram uma revisão da literatura buscando fornecer, à época, uma atualização relacionada ao progresso nas descobertas ligadas à etiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento da OCF. Os autores evidenciaram que existe uma predileção genética para o desenvolvimento da condição em indivíduos expostos às duas principais associações etiológicas para OCF: uso de corticosteroides e abuso de álcool. Foram identificados relatos indicando que a maioria dos procedimentos conservadores disponíveis naquela época apresentavam melhores resultados nos estágios pré-colapso da cabeça femoral, especialmente em lesões menores. Também foi relatado que era necessário desenvolver novas técnicas de diagnóstico, particularmente relacionadas à ressonância magnética, e que pudessem ser utilizadas para identificação e quantificação das lesões osteonecróticas. Os avanços relativos aos procedimentos de enxerto ósseo e artroplastia começavam a apresentar melhores resultados, e esperava-se que o futuro tratamento da OCF pudesse envolver terapias genéticas e celulares.

Já em 2010, Hsieh et al (HSIEH; CHIOU; LIN, 2010) investigaram se a OHB poderia estimular a proliferação *in vitro* de osteoblastos, além de identificar os mecanismos que porventura estivessem envolvidos neste processo. Para tal, os autores expuseram culturas de osteoblastos a diferentes combinações de saturação e pressão de O<sub>2</sub>, que por sua vez foram avaliadas aos 3 e 7 dias de incubação. O grupo de células controle foi mantido sob pressão normal (1 atmosfera) e O<sub>2</sub> elevado, as células do grupo sob alta pressão foram mantidas em 2,5 atmosferas (duas vezes ao dia), as células do grupo apenas sob O<sub>2</sub> elevado foram tratadas com o referido gás em alta concentração (50%, duas vezes ao dia), e as células do grupo O<sub>2</sub> elevado em conjunto com alta pressão foram mantidas sob 2,5 atmosferas e alta concentração de O<sub>2</sub> (50%), também duas vezes ao dia. Como principais resultados, os autores notaram que a OHB promoveu significativamente a proliferação de osteoblastos, bem como a progressão do ciclo celular após três dias de tratamento. Ainda, foi possível identificar aumento na expressão de mRNA do fator de crescimento de fibroblastos (FGF), bem como níveis de aumentados de expressão de diversas proteínas associadas ao processo de regeneração óssea. Como conclusão, os autores relataram que a OHB era capaz de estimular proliferação de osteoblastos, e que os referidos achados sugeriam que os efeitos proliferativos sobre os osteoblastos associados à OHB poderiam contribuir para o recrutamento de osteoblastos no local da fratura, com possível envolvimento de diversas vias moleculares.

Também em 2010, Camporesi et al (2010) avaliaram os efeitos da OHB em uma coorte prospectiva formada por 20 pacientes com osteonecrose de cabeça femoral OCF, e caracterizada como um estudo duplo-cego, randomizado e controlado. Todos os pacientes acompanhados se encontravam no estágio II de Ficat, e foram tratados com OHB ou ar comprimido (AC), sendo 30 sessões por 6 semanas. Amplitude de movimento, estabilometria e dor foram avaliados no início do estudo e após 10, 20 e 30 sessões. Após o tratamento, todos os pacientes do grupo AC receberam tratamento com OHB. A avaliação dos resultados tomou por base o pré-tratamento com OHB e as imagens de ressonância magnética de 7 anos de seguimento. Após este período, os autores relataram melhoria significativa da dor após 20 sessões nos pacientes sob OHB. Já a amplitude dos movimentos melhorou significativamente durante a OHB no período compreendido entre 20 e 30 tratamentos. Ainda, todos os pacientes permanecem substancialmente sem dor 7 anos após o término das sessões, e nenhum deles necessitou ser submetido à artroplastia de quadril. Ao final, os autores concluíram que a OHB se mostrou viável para tratamento de pacientes com OCF no estágio II de Ficat.





Um ano depois, Bennett (2011) conduziu um estudo com pacientes adultos portadores de OCF idiopática (estágio II de Ficat), diagnosticada por radiografia e confirmada por ressonância magnética, excluindo aqueles com história de abuso de álcool, trauma no quadril ou uso de esteroides. Os pacientes foram submetidos a 30 sessões de OHB e os resultados avaliados após 10 e 20 tratamentos, bem como na conclusão do estudo. Como resultados, o autor afirmou que a magnitude do efeito da OHB aumentou em cada momento de avaliação, sugerindo um efeito dose-resposta. Ainda, relatou melhoras quando avaliada a amplitude de movimento para abdução e adução, embora a flexão não tenha melhorado significativamente. Não foram relatados efeitos adversos, todos os pacientes confirmaram a diminuição da dor, e nenhum deles descreveu alterações significativas em suas atividades cotidianas. Como conclusão, e confirmando os achados anteriores de Camporesi et al (2010), o autor relatou que a maioria dos pacientes avaliados apresentou melhora significativa, com base nos resultados da ressonância magnética ao final do estudo, e que nenhum deles necessitou receber artroplastia.

Ainda em 2011, Amanatullah e colaboradores (2011a) conduziram uma revisão da literatura que se iniciou com a informação de que a OCF é uma doença multifatorial, que poderia resultar em morbidade clínica significativa, afetando pacientes de qualquer idade, incluindo indivíduos jovens e ativos. Os autores relataram que as sequelas tardias da OCF incluíam colapso da cabeça do fêmur e subsequente degeneração da articulação do quadril. Ainda, observaram que melhorias na avaliação radiográfica passaram a permitir que os cirurgiões ortopédicos identificassem a doença em seus estágios iniciais. Para os autores, as opções disponíveis à época para tratamento da osteonecrose do quadril apresentavam resultados que variavam de acordo com as características individuais dos pacientes e também com o estágio da doença. Por fim, foi sugerido que modificações das técnicas cirúrgicas até então disponíveis, consideradas antiquadas pelos autores, bem como um maior investimento em pesquisa de tecnologias emergentes, levariam ao desenvolvimento de estratégias de manejo que poderiam ser capazes de alterar o curso da doença. Os autores finalizaram a revisão ressaltando que o manejo da OCF ainda permanecia controverso e que, claramente, o foco inicial deveria se concentrar na prevenção do colapso estrutural. Ressaltaram ainda que alguns dos estudos revisados apresentaram resultados que variaram de acordo com as características amostrais, com o Serviço onde o tratamento ocorreu e, evidentemente, com o estágio da doença.

Logo em seguida, também em 2011, mais uma vez Amanatullah et al (2011b), dando seguimento à revisão publicada anteriormente pelos próprios autores (2011a), descreveram alguns tratamentos de caráter molecular e celular que estavam, à época da publicação, sendo avaliados como terapias adicionais ou alternativas para o manejo da OCF. Foram citadas moléculas como o fator ativador do plasminogênio tecidual, o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, e o anticorpo anti-p53, visto que estes haviam sido sugeridos como marcadores proteicos da osteonecrose. Também, células-tronco mesenquimais isoladas e cultivadas de pacientes com OCF pareciam apresentar um certo potencial de diferenciação osteogênica e condrogênica, e poderiam ser utilizadas para induzir a cicatrização de lesões osteonecróticas. Em continuidade, foi citado que a transdução do fator adenoviral de crescimento endotelial vascular, do fator de crescimento de hepatócitos e do gene relacionado ao fator de transcrição do RUNX2 (anteriormente conhecido como o gene do fator de ligação  $\alpha 1$  - CBFA1), pareciam conduzir a um significativo aumento na angiogênese, da remodelação óssea ou da diferenciação osteoblástica em osso necrótico. Além disso, os autores ressaltaram que células-tronco derivadas da medula óssea expressando proteína morfogenética óssea recombinante resultavam em regeneração da cabeça femoral em modelos experimentais de OCF. Os



autores finalizaram a revisão ressaltando que todos estes estudos ainda estavam em seus estágios iniciais, requerendo validação clínica, embora seu potencial para diagnosticar e controlar a OCF indicasse melhoras significativas e revolucionárias para um futuro não muito distante.

Lin e colaboradores (LIN et al., 2014), no ano de 2014, levantaram a hipótese de que o efeito da OHB no processo de formação óssea poderia ser aumentado em decorrência da diferenciação osteogênica das células do estroma da medula óssea, que por sua vez é regulada pela sinalização Wnt3a /  $\beta$ -catenina. Os autores relataram que dados obtidos com experimentos *in vitro* demonstraram que a OHB foi capaz de aumentar a proliferação celular, a produção de Wnt3a, a fosforilação da LRP6 e a expressão da ciclina D1 em células do estroma da medula óssea osteogenicamente diferenciadas. Ainda para os autores, os níveis de mRNA e proteína de Wnt3a,  $\beta$ -catenina e Runx2 foram supra regulados, enquanto os níveis da GSK-3 $\beta$  foram regulados negativamente após o tratamento. Os autores discutiram também a relação de densidade relativa (fosfo-proteína / proteína) de Akt e GSK-3 $\beta$ , relatando que tanto esta como  $\beta$ -catenina foram inibidas após a OHB.

Em um segundo momento, os mesmos autores (LIN et al., 2014) investigaram se a OHB afetaria o acúmulo de  $\beta$ -catenina em cultura. A análise de *Western blot* discutida no trabalho revelou que a OHB elevou os níveis de  $\beta$ -catenina, que por sua vez estimulou a expressão de genes-alvo, aumentou a transcrição dependente de TCF, do promotor Runx2 / atividade do gene Luc, e elevou a expressão de marcadores osteogênicos de células do estroma da medula óssea, como por exemplo, a fosfatase alcalina, o colágeno tipo I, a osteocalcina e o cálcio. A dose de OHB aumentou de forma dependente a produção de proteína óssea morfogenética (BMP2). Também foi notado aumento da expressão de ATPases vacuolares, que estimulou a secreção de Wnt3a de células do estroma da medula óssea. Como conclusão, os autores afirmaram que os efeitos benéficos da OHB na formação óssea foram relacionados à sinalização de Wnt3a /  $\beta$ -catenina, e que a OHB aumentou a diferenciação osteogênica das células do estroma da medula óssea, regulando a secreção e a sinalização de Wnt3a.

Um ano depois, Al Hadi, Smerdon e Fox (AL HADI; SMERDON; FOX, 2015), buscando entender o modelo de diferenciação osteoblástica e formação de nódulos ósseos, expuseram células osteoblásticas humanas (Saos-2): 1 - à OHB (2,4 atmosferas, 97,9% O<sub>2</sub>, 90 minutos por dia); 2 - apenas à pressão elevada (2,4 atmosferas, 8,8% O<sub>2</sub>, 90 minutos por dia); 3 - apenas ao oxigênio elevado (1 atmosfera, 95% O<sub>2</sub>, 90 minutos por dia). Os grupos celulares foram avaliados buscando quantificar a diferenciação e formação óssea de osteoblastos, que por sua vez foi calculada pela atividade da fosfatase alcalina e incorporação de calceína. Os autores ainda avaliaram, PCR quantitativo, a expressão dos principais reguladores da diferenciação de osteoblastos e das proteínas da matriz óssea. Como resultados os autores relataram que a exposição diária à OHB acelerou a taxa de diferenciação de osteoblastos, que foi identificada pelo aumento da atividade da fosfatase alcalina, da expressão de colágeno tipo I e de mRNA de Runx-2 durante os estágios iniciais da cultura. Afirmaram ainda que a OHB também aumentou a formação de nódulos ósseos em condições hipóxicas, sendo este efeito muito mais pronunciado do que nas culturas mantidas apenas sob O<sub>2</sub> ou pressão elevadas. A principal conclusão dos autores foi que a OHB diária acelerou a taxa de diferenciação de osteoblastos, levando a um aumento na formação óssea. Por fim, afirmaram que a OHB, além de estimular a angiogênese, também pode trazer melhores resultados após a realização de cirurgias, visto que um dos seus principais efeitos benéficos é o estímulo diferenciação dos osteoblastos, o que *per se* é capaz de disponibilizar mais massa para o processo de reconstrução.

Também em 2015, Koren e colaboradores (2015) avaliaram os efeitos da OHB em um estudo de coorte os portadores de OCF. Inicialmente os autores revisaram os prontuários de 68 pacientes



com 78 articulações sintomáticas e afetadas pela OCF fases I e II de Steinberg, sendo todos tratados com OHB. Os achados da ressonância magnética antes e após os tratamentos foram comparados. Dando seguimento ao estudo, foi conduzida uma entrevista por telefone buscando determinar a sobrevivência da articulação com base nos questionários modificados *Harris Hip Score* e *Short Form 12 (SF-12)*, que também haviam sido preenchidos antes do início da terapia. Os resultados basais demonstraram que metade das articulações se encontrava no estágio I, e a outra metade no estágio II. Como principais resultados os autores relataram que a grande maioria dos pacientes tratados apresentou melhora e sobrevida da articulação. Ainda, a média observada pelo *Harris Hip Score* melhorou de 21 para 81, e o componente físico médio do SF-12 melhorou de 24 para 46, ambos com significância estatística. Sendo assim, a conclusão dos autores foi que a OHB é efetiva na preservação da articulação do quadril nas fases I e II de Steinberg para OCF.

Visando reconhecer e avaliar as várias estratégias de tratamento para necrose óssea isquêmica da cabeça femoral induzida por esteroides, Wu et al. (2015), em 2015, conduziram um trabalho de revisão sistemática da literatura. Os autores avaliaram diversas bases de dados, incluindo Pubmed, Google e Cochrane, com uma seleção inicial de 94 artigos sobre o tema, todavia revisando apenas os 32 artigos mais apropriados, segundo critérios não muito claros estabelecidos pelos próprios autores. Em conclusão, foi sugerido que o tratamento com bifosfonatos e alendronato, além da OHB, têm se mostrado eficazes na remissão da OCF induzida por esteroides. Todavia, os autores finalizam ressaltando que, para recomendar o uso regular de bifosfonatos em pacientes nas referidas condições, seriam necessárias mais evidências oriundas de estudos conduzidos com um maior número de pacientes, e que efetivamente confirmassem a eficácia desses tratamentos.

Por meio de um relato de experiência, em 2016, Wang et al (2016), relataram que durante o primeiro ano de uso de esteroides pode ocorrer necrose de osteócitos e bloqueio de vasos sanguíneos, que subseqüentemente podem produzir infarto ósseo e necrose da cabeça do fêmur, resultando em dores durante a movimentação. Os autores sugerem que, para o tratamento da referida condição, a estratégia farmacêutica é a abordagem básica, envolvendo o uso de bifosfonatos, coenzima Q10, eritropoetina, anti-hiperlipidêmicos, anticoagulantes, antioxidantes, proteína de reparo tecidual, e que esta pode ser utilizada em conjunto com a OHB, visto esta se constituir em um tratamento bastante promissor.

Também em 2016, Cao et al. (CAO et al., 2016) relataram em seu estudo que o tamanho e a localização da lesão, a ocorrência de colapso subcondral e o envolvimento da cartilagem articular poderiam ser considerados como critérios gerais de progressão para classificação da OCF. Para os autores, as opções de tratamento disponíveis se baseavam geralmente em fatores individuais e características da lesão. Ainda, embora ocorresse reparo espontâneo da OCF em alguns casos, era improvável que um paciente não tratado escapasse do colapso subcondral e, geralmente, necessitasse ser submetido à artroplastia total do quadril. Os autores sugeriram que, para preservar a cabeça femoral, por exemplo, a descompressão central e o enxerto ósseo eram recomendadas em pacientes mais jovens, visto que se mostravam úteis para aliviar a dor e melhorar a função da cabeça femoral antes do colapso. No entanto, o mau prognóstico após procedimentos cirúrgicos continuava sendo o maior problema para os portadores da doença, visto que as terapias farmacológicas e físicas só funcionavam em suas fases iniciais, sendo utilizadas apenas como um tratamento coadjuvante. Os autores finalizaram a revisão ressaltando os avanços da ciência básica, que se concentrava na engenharia do tecido ósseo visando otimizar as terapias e facilitar o prognóstico dos pacientes afetados.





Recentemente, novamente Camporesi e colaboradores (2017), resumiram as discussões realizadas na Décima Conferência Europeia de Consenso sobre Medicina Hiperbárica, que havia sido realizada em abril de 2016, na França, durante a qual especialistas da Europa revisaram a lista de indicações aceitas para o tratamento OHB. No relato, os autores consideraram todos os aspectos da OCF discutidos durante o encontro: fisiopatologia, apresentação clínica, tratamento padrão e terapia com OHB, além das revisões baseadas em evidências de sua eficácia. Como conclusão, os autores relataram que a OCF é uma indicação para OHB, sugerindo a criação de uma diretriz baseada neste procedimento para tratamento da referida condição clínica.

Ainda em 2017, Li et al (2017) conduziram uma metanálise utilizando as bases de dados *PubMed*, *Embase* e *Web of Science*, bem como as listas de referência de estudos relevantes publicados até agosto de 2016, em busca de trabalhos que tivessem utilizado a OHB para tratamento de necrose da cabeça femoral. Várias análises de subgrupos, análises de sensibilidade e testes de viés de publicação foram realizados para explorar a heterogeneidade e o viés dos estudos em potencial. Como resultados os autores relataram que nove estudos envolvendo 305 controles e 318 casos foram revisados. Em suma, o efeito clínico em pacientes que receberam OHB foi 4,95 vezes maior do que nos grupos controle, com diferença estatisticamente significativa. Com base no princípio da análise de subgrupos, as amostras foram divididas em asiáticas e não asiáticas, e a análise desses subgrupos demonstrou que o efeito clínico da OHB foi 4,77 vezes maior no grupo tratado do que no grupo controle na subpopulação asiática, e 7,07 vezes maior no grupo tratado do que no grupo de controle na subpopulação não asiática. Como conclusão, os autores sugerem que a OHB pode melhorar significativamente o efeito do tratamento clínico em pacientes com necrose da cabeça femoral, e que esta abordagem de tratamento é digna de aplicação clínica.

Em seguida, Mathieu e colaboradores (2017), avaliando as discussões realizadas no mesmo evento resumido por Camporesi et al (2017), resumiram as indicações da OHB da seguinte maneira: Tipo 1, em que a OHB é fortemente indicada como método de tratamento primário, pois é apoiada por evidências suficientemente fortes; Tipo 2, em que a OHB é sugerida, pois é apoiada por níveis aceitáveis de evidência; Tipo 3, onde a OHB pode ser considerada uma medida possível / opcional, mas ainda não é suportada por evidências suficientemente fortes. Na referida discussão, os autores consideraram três níveis de evidência: A, quando o número de ensaios clínicos randomizados (ECR) é considerado suficiente; B, quando existem alguns ECRs a favor da indicação e há amplo consenso entre os especialistas; C, quando as condições não permitem ECRs adequados, mas há amplo consenso de especialistas, inclusive internacionais. Os autores finalizam ressaltando que, pela primeira vez, a conferência também emitiu recomendações negativas para a OHB nas condições onde há evidências do Tipo 1.

Vezzani et al (2017), com base no fato de que a OHB apresenta efeitos benéficos no tratamento da OCF, mas seu mecanismo de ação ainda não está esclarecido, decidiram investigar se a OHB aumenta os níveis de osteoprotegerina sérica (OPG) e / ou inibe a ativação dos osteoclastos. Para tal, conduziram um estudo com 23 pacientes afetados unilateralmente nos estágios I, II e III de Ficat, que receberam OHB padrão. Os níveis séricos de OPG foram obtidos no início do tratamento (T0), após 15 sessões (T1), 30 sessões (T2), após 30 dias (T3), e após 60 sessões (T4). A ressonância magnética foi obtida no T0 e cerca de um ano após o término dos tratamentos com HBO, e o tamanho da lesão foi comparado entre pré e pós-OHB. Como resultados os autores relataram que, dos 19 pacientes que completaram o estudo, todos relataram redução considerável da dor. Ainda, a OHB reduziu significativamente o tamanho da lesão em todos os pacientes nos estágios I e II, e em 2 de 11 pacientes



no estágio III de Ficat. Como conclusão, os autores ressaltaram que a OHB aumentou os níveis séricos de OPG, mas os níveis do ativador do receptor do fator nuclear kappa-B (RANKL) não se alteraram, sugerindo novos estudos para identificação dos marcadores relacionados aos resultados promissores observados com o uso de OHB.

### **Conclusão**

Parece existir uma predileção genética para o desenvolvimento da OCF em indivíduos sob uso de corticosteroides e abuso de álcool. Os estudos clínicos demonstraram que a OHB é efetiva no tratamento da OCF estágios I e II de Ficat, embora existam recentes recomendações negativas em algumas condições onde há evidências do tipo 1. Também foi observado que o efeito da OHB na remissão da OCF parece ser menos efetivo em populações asiáticas. O mecanismo de reparação da OCF parece estar ligado ao estímulo da atividade fibroblástica, angioblástica, osteoblástica e osteoclástica, de modo a acelerar o processo de cicatrização das cabeças femorais, sendo este um preditor de melhor função do quadril. Ressalta-se o fato de que a magnitude do efeito da OHB aumenta de acordo com o número de sessões, caracterizando um efeito dose-resposta. O tratamento com bifosfonatos e alendronato, em conjunto com a OHB, tem se mostrado eficaz na remissão da OCF induzida por esteroides, embora os resultados dos estudos tenham variado de acordo com as características amostrais, com o Serviço onde o tratamento ocorreu e, evidentemente, com o estágio da doença. Outras abordagens farmacológicas para OCF envolveriam a utilização da coenzima Q10, eritropoetina, anti-hiperlipidêmicos, anticoagulantes, antioxidantes e proteína de reparo tecidual.

### **Referências**

AL HADI, H.; SMERDON, G. R.; FOX, S. W. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. **Journal of dentistry**, v. 43, n. 3, p. 382–388, 2015.

AMANATULLAH, D. F.; STRAUSS, E. J.; DI CESARE, P. E. Current management options for osteonecrosis of the femoral head: part I, diagnosis and nonoperative management. **Am J Orthop (Belle Mead NJ)**, v. 40, n. 9, p. E186-92, 2011a.

AMANATULLAH, D. F.; STRAUSS, E. J.; DI CESARE, P. E. Current management options for osteonecrosis of the femoral head: part II, operative management. **Am J Orthop (Belle Mead NJ)**, v. 40, n. 10, p. E216-25, 2011b.

BENNETT, M. Hyperbaric oxygen therapy improved both pain scores and range of motion in patients with early idiopathic femoral head necrosis (Ficat stage II). **Diving and Hyperbaric Medicine**, v. 41, n. 2, p. 105, jun. 2011.

CAMPORESI, E. et al. Review on hyperbaric oxygen treatment in femoral head necrosis. **Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc**, v. 44, n. 6, p. 497–508, dez. 2017.

CAMPORESI, E. M. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Femoral Head Necrosis. **The Journal of Arthroplasty**, v. 25, n. 6, p. 118–123, 1 set. 2010.



CAO, H. et al. Review of various treatment options and potential therapies for osteonecrosis of the femoral head. **Journal of Orthopaedic Translation**, Therapy for Musculoskeletal Disorders. v. 4, p. 57–70, 1 jan. 2016.

FERRAZ, R. R. N. Refinamento de Referencial Teórico: como encontrar artigos científicos de qualidade para a confecção de trabalhos acadêmicos. In: **Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simples mortais**. 1. ed. Erechim: Deviant, 2016a. p. 313.

FERRAZ, R. R. N. Como inserir citações e listar as referências do meu trabalho acadêmico de maneira automatizada? In: **Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simples mortais**. 1. ed. Erechim: Deviant, 2016b. p. 313.

HARZING, A.-W. **Publish or Perish**. Disponível em: <<https://harzing.com/resources/publish-or-perish>>. Acesso em: 25 ago. 2017.

HSIEH, C.-P.; CHIOU, Y.-L.; LIN, C.-Y. Hyperbaric oxygen-stimulated proliferation and growth of osteoblasts may be mediated through the FGF-2/MEK/ERK 1/2/NF- $\kappa$ B and PKC/JNK pathways. **Connective tissue research**, v. 51, n. 6, p. 497–509, 2010.

JONES, L. C.; HUNGERFORD, D. S. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. **Current opinion in rheumatology**, v. 16, n. 4, p. 443–449, 2004.

KATAOKA, Y. et al. Effect of hyperbaric oxygenation on femoral head osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 63, n. 5, p. 527–530, out. 1992.

KOREN, L. et al. Hyperbaric Oxygen for Stage I and II Femoral Head Osteonecrosis. **Orthopedics**, v. 38, n. 3, p. e200–e205, 1 mar. 2015.

LEVIN, D. et al. Treatment of Experimental Avascular Necrosis of the Femoral Head with Hyperbaric Oxygen in Rats: Histological Evaluation of the Femoral Heads during the Early Phase of the Reparative Process. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 67, n. 2, p. 99–108, 1 out. 1999.

LI, W. et al. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis. **Der Orthopade**, v. 46, n. 5, p. 440–446, maio 2017.

LIN, S.-S. et al. Hyperbaric oxygen promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells by regulating Wnt3a/ $\beta$ -catenin signaling—an in vitro and in vivo study. **Stem cell research**, v. 12, n. 1, p. 260–274, 2014.

MATHIEU, D.; MARRONI, A.; KOT, J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. **Diving and Hyperbaric Medicine**, v. 47, n. 1, p. 24–32, mar. 2017.



PESKIN, B. et al. Effects of non-weight bearing and hyperbaric oxygen therapy in vascular deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head. **Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc**, v. 28, n. 4, p. 187–194, 2001.

REIS, N. D. et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 85, n. 3, p. 371–375, abr. 2003.

VEZZANI, G. et al. Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 707–711, dez. 2017.

VEZZANI, G.; BOSCO, G.; CAMPORESI, E. Hyperbaric oxygen treatment of avascular bone necrosis of the femoral head. In: **Hyperbaric Medicine Practice**. 4. ed. North Palm Beach: Best Publishing Co, 2017.

WANG, F. et al. Risk-factors, pathogenesis, and pharmaceutical approaches for treatment of steroid-induced bone infarction of femoral head. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 73, n. 3, p. 557–563, jun. 2016.

WU, B. et al. Steroid-induced ischemic bone necrosis of femoral head: Treatment strategies. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 31, n. 2, p. 471–476, abr. 2015.