

MARINA TOMMASINI CARRARA DE SAMBUY

Estudo comparativo entre a fasciectomia parcial com ou sem injeção de tecido adiposo lipoaspirado no tratamento da moléstia de Dupuytren

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Rames Mattar Junior

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sambuy, Marina Tommasini Carrara de
Estudo comparativo entre a fasciectomia parcial
com ou sem injeção de tecido adiposo lipoaspirado no
tratamento da moléstia de Dupuytren / Marina
Tommasini Carrara de Sambuy. -- São Paulo, 2018.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.
Orientador: Rames Mattar Junior.

Descritores: 1. Contratura de Dupuytren
2. Procedimentos cirúrgicos operatórios 3. Tecido
adiposo 4. Tecido adiposo/transplante 5. Fasciotomia
6. Células-tronco 7. Ensaio clínico controlado
aleatório 8. Ensaio clínico 9. Mãos/cirurgia
10. Contratura de Dupuytren/complicações

USP/FM/DBD-030/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Eduardo, por todo apoio, compreensão, companheirismo e amor.

A minha querida filha Julia por trazer mais luz à minha vida e a me fazer enxergar os verdadeiros valores da vida.

Aos meus pais, Adriana e Massimo, irmãos Flavia e Fabio e avó Juliet, pelo incentivo, pelo enorme suporte ao meu desenvolvimento profissional e por acreditarem nos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Hugo Alberto Nakamoto por conferir em mim confiança para colocar em prática sua ideia e por ajudar a realizá-la durante os três anos de pesquisa de forma generosa e grandiosa.

Aos Profs. Drs. Gilberto Luís Camanho, Olavo Pires de Camargo e Tarcísio E. P. de Barros Filho, pela oportunidade de realizar esse estudo no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Rames Mattar Junior, pelos ensinamentos, pela orientação na tese e principalmente por ser para mim um grande exemplo na Cirurgia da Mão.

Ao Prof. Dr. Marcelo Rosa de Rezende e Dr. Teng Hsiang Wei, pelo apoio e incentivo durante todo o trabalho.

Ao Dr. Maurício Pinto Rodrigues, pela ajuda e parceria no ambulatório criado para este estudo.

A todos os terapeutas ocupacionais do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, em especial à Marília Sândalo Trevelin Pimentel, Liana Miranda Possedente e Rosana Mayumi Suzuki, pela brilhante participação nas avaliações pré e pós-operatórias sem as quais este estudo não seria possível.

A todo Grupo de Cirurgia da Mão e Microcirurgia Reconstructiva do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, pelo apoio e ajuda no

direcionamento dos casos, durante as cirurgias e acompanhamento dos casos.

Ao Dr. Raul Bolliger Neto pela enorme ajuda na análise estatística.

Ao bioestatístico Henry Dan Kyiomoto pelo auxílio no desenho do estudo e cálculo amostral.

A todos os residentes e ex-residentes do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo pela participação nas diferentes etapas da pesquisa.

Às bibliotecários do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo pela ajuda no levantamento bibliográfico, orientação na formatação e prazeroso convívio na biblioteca durante todos esses anos.

A todos os pacientes que participaram da pesquisa e colaboraram com o avanço da Medicina.

“A verdadeira arte é apenas uma sombra da perfeição divina”

“Muito ganha aquele que aprende, quando perde”

Michelangelo

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação de mestrado está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de “International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)”.
- Estrutura e apresentação: Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Universidade de São Paulo. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação/Faculdade de Medicina da USP; 2011.
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “List of Journals Indexed in Index Medicus”.
- Nomes das estruturas anatômicas baseados na Terminologia Anatômica, aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia - CTA-SBA. 1^a ed. (Brasileira) São Paulo, Editora Manole 2001. 248p
- Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5^a edição, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto no 6583/2008.
- Estrutura de apresentação dos dados baseada em: Des Jarlais, D. C., Lyles, C.,

Crepaz, N., & the Trend Group (2004). Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *American Journal of Public Health*, 94, 361-366.
<http://www.cdc.gov/trendstatement/>.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Objetivo	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 Moléstia de Dupuytren	23
2.2 Anatomia patológica	27
2.3 Utilização de enxerto de gordura	28
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
3.1 Desenho do estudo	32
3.2 População estudada.....	33
3.3 Aprovação na comissão de ética e termo de consentimento	33
3.4 Custo.....	33
3.5 Critérios de seleção	34
3.5.1 Critérios de inclusão.....	34
3.5.2 Critérios de não inclusão	34

3.5.3 Critérios de exclusão	35
3.6 Cálculo da amostra	35
3.7 Randomização	35
3.8 Avaliação “cega” dos resultados	38
3.9 Intervenção	38
3.9.1 Assepsia, antissepsia e antibioticoprofilaxia	38
3.9.2 Anestesia	39
3.9.3 Material cirúrgico	39
3.9.4 Procedimento cirúrgico	39
3.9.5 Divulgação da randomização ao cirurgião	41
3.9.6 Retirada do lipoaspirado de gordura	41
3.9.7 Processamento do lipoaspirado de gordura	43
3.9.8 Aplicação do enxerto de gordura	43
3.9.9 Cuidados pós-operatórios e reabilitação	43
3.10 Avaliação clínica	44
3.11 Complicações	44
3.12 Análise estatística	45
4 RESULTADOS.....	46
4.1 Fluxo dos participantes.....	46
4.2 Variáveis intrínsecas ao paciente	48
4.3 Análise dos desfechos	50
4.3.1 Escala visual analógico de dor	50
4.3.2 Análise do DEPT.....	51

4.3.3 Análise do escore BMHQ	53
4.4 Complicações	54
5 DISCUSSÃO.....	56
6 CONCLUSÃO	61
7 ANEXOS	62
8 REFERÊNCIAS	68

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BMHQ	Brief Michigan Hand Questionnaire
CCH	Colagenase <i>Clostridium histolyticum</i>
DEPT	Déficit de Extensão Passiva Total
DSR	Distrofia Simpático Reflexa
EVA	Escala Visual Analógica
ex.	por exemplo
FDA	Food and Drug Administration
FP	Fasciotomia percutânea por agulha
IASP	Associação Internacional para o estudo da dor (<i>International Association for Study of Pain</i>)
IFD	Inter-falangeana distal
IFP	Inter-falangeana proximal
IOT-HCFMUSP	Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MD	Moléstia de Dupuytren
MF	Metacarpo-falangeana
MHQ	<i>Michigan Hand Outcomes Questionnaire</i>
ml	mililitro
mm	milímetros
REDCap®	Plataforma web de armazenamento de dados para auxílio de pesquisa (<i>Research Electronic Data Capture</i>)

rpm

rotações por minuto

SDCR

Síndrome de Dor Complexa Regional

SIDA

Síndrome da imunodeficiência adquirida

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de fluxo detalhando a técnica de homogeneização dos grupos...	37
Figura 2 - Fasciectomy parcial aberta	40
Figura 3 - Processo de lipoaspiração de gordura com cânulas finas	42
Figura 4 - Diagrama de fluxo detalhando as etapas do estudo.....	47
Figura 5 - Resultados da mensuração do DEPT ao longo do seguimento.....	52
Figura 6 - Resultados do escore BMHQ ao longo do seguimento	54
Figura 7 - Complicações pós-operatórias ao longo do seguimento	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de Tubiana para estadiamento do grau de contratura do dedo	36
Tabela 2 - Avaliação da Classificação Tubiana pré-operatória de cada grupo	48
Tabela 3 - Variáveis intrínsecas ao paciente, dados categóricos	49
Tabela 4 - Avaliação do nível de dor de acordo com a escala visual analógica durante o seguimento	51
Tabela 5 - Resultados da mensuração do DEPT ao longo do seguimento	52
Tabela 6 - Resultados do escore BMHQ ao longo do seguimento	53
Tabela 7 - Complicações pós-operatórias ao longo do seguimento	55

RESUMO

Sambuy MTC. *Estudo comparativo entre a fasciectomia parcial com ou sem injeção de tecido adiposo lipoaspirado no tratamento da moléstia de Dupuytren* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: A Moléstia de Dupuytren (MD) é uma doença crônica progressiva fibroproliferativa caracterizada por contraturas em flexão dos dedos. A origem deste processo está na proliferação de miofibroblastos e na síntese de matriz extracelular. Diversas técnicas já foram descritas no tratamento da MD. A falta de uma técnica capaz de associar altas taxas de sucesso com baixos índices de complicações e recidivas estimulou a procura por novas técnicas. Acredita-se que a propriedade totipotente das células-tronco presentes no tecido adiposo seria capaz de atuar na proliferação e na diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, interrompendo a formação da fibrose e consequentemente a progressão da deformidade dos dedos. **OBJETIVO:** O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do enxerto de gordura, rico em células-tronco, nos pacientes com MD, submetidos a fasciectomia parcial aberta, por meio de avaliação funcional e goniométrica, e comparar com a técnica convencional (sem adição de enxerto de gordura). **MÉTODO:** Dois grupos totalizando 45 pacientes (24 pacientes no Grupo Controle e 21 no Grupo com gordura) foram operados pela técnica da fasciectomia parcial aberta. No Grupo controle era realizada apenas a fasciectomia parcial aberta. No Grupo com gordura, era realizada a fasciectomia parcial aberta e injetado, no local da corda ressecada, o enxerto de gordura, após o processamento do lipoaspirado de adipócitos proposto por Coleman (2006). O estudo foi prospectivo, randomizado e terapêutico. Os desfechos foram avaliados pela medida goniométrica do Déficit de Extensão Passiva Total (DEPT) e pelo escore funcional *Brief Michigan Hand Questionnaire* (BMHQ). As avaliações eram feitas no pré-operatório, com 6 semanas, 6 meses, 1 ano e 2 anos de seguimento. **RESULTADOS:** Na comparação com 6 semanas de pós-operatório, houve um aumento significativo da dor no Grupo com Gordura [mediana $2 \pm 2,82$ versus $0 \pm 1,86$ no grupo Controle ($p=0,045$)]. Os resultados do DEPT, não mostraram diferença significativa entre os grupos. Observamos piores resultados do escore funcional BMHQ com 6 meses e 1 ano de pós-operatório no Grupo com gordura ($p=0,040$ e $p=0,047$, respectivamente). Observamos ainda 9 casos (43%) de complicações no Grupo com gordura e 2 (8%) no Grupo Controle ($p=0,019$). **CONCLUSÃO:** O uso do enxerto de gordura associado à fasciectomia parcial aberta promoveu piores resultados funcionais comparado com a fasciectomia parcial aberta convencional, no curto prazo (um ano de seguimento pós-operatório). No entanto, resta a dúvida de qual seriam os resultados a longo prazo e, se as células-tronco, presentes no enxerto de gordura, poderiam interferir na recidiva da doença futuramente.

Descritores: contratura de Dupuytren; procedimentos cirúrgicos operatórios; tecido adiposo; tecido adiposo/transplante; fasciotomia; células-tronco; ensaio clínico controlado aleatório; ensaio clínico; mãos/cirurgia; contratura de Dupuytren/complicações

SUMMARY

Sambuy MTC. *Comparative study between limited fasciectomy with and without lipoaspirate adipose graft injection in the treatment of Dupuytren's disease* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo: 2018”.

BACKGROUND: Dupuytren's disease (DD) is a progressive chronic fibroproliferative disease characterized by flexion contractures of the fingers. The origin of this process is the proliferation of myofibroblasts and extra-cellular matrix synthesis. Several techniques have been described to treat the DD. The lack of a technique capable to associate high success rates with low rates of complications and recurrence stimulated the search for new techniques. It is believed that the totipotent property of the adipose-derived stem cells present in the processed lipoaspirate tissue would be able to inhibit the proliferation and differentiation of fibroblasts in myofibroblasts, interrupting the formation of fibrosis and consequently the progression of finger deformity. The primary objective of this study was to evaluate the effect of adipose-derived stem cells in patients with DD who underwent to open limited fasciectomy and compare with the conventional technique of limited fasciectomy. **METHODS:** A total of 45 patients were assigned in two groups in a single blind, prospective, randomized, controlled trial. All the patients were treated by the limited fasciectomy technique. In the control group (24 patients), only limited fasciectomy was performed. In the study group (21 patients), after the limited fasciectomy procedure, autologous lipoaspirate was injected at the site of the resected cord. Outcomes were assessed by the Total Passive Extension Deficit (TPED) and by the Brief Michigan Hand Questionnaire (BMHQ) functional score. The evaluations were performed by occupational therapists in the preoperative and at 6 weeks, 6 months, 1 year and 2 years. **RESULTS:** The study group presented higher rates of pain at 6 weeks postoperative (median $2 \pm 2,82$ versus $0 \pm 1,86$ on control group, $p=0,045$). TPED showed no significant differences between groups. BMHQ score, at 6 months and 1 year after surgery, were significantly inferior in the study group ($p=0,040$ e $p=0,047$, respectively). Patients in the study group had higher incidence of complications (9 patients, 43% versus 2, 8% in the control group, $p=0,019$). **CONCLUSIONS:** The autologous lipoaspirate associated to limited fasciectomy demonstrates inferior results regarding to functional score and pain compared to conventional limited fasciectomy, in short-term. Further long-term analysis is required to observe the effect of adipose-derived stem cells in the recurrences rates.

Descriptors: Dupuytren contracture; surgical procedures, operative; adipose tissue; adipose tissue/transplantation; fasciectomy; stem cells; randomized controlled trial; clinical trial; hand/surgery; Dupuytren contracture/complications

1 INTRODUÇÃO

Detalhada pelo Barão de Dupuytren em 1831, a Moléstia de Dupuytren (MD), também conhecida com fibromatose palmar, é uma doença crônica progressiva fibroproliferativa caracterizada por contraturas em flexão dos dedos, especialmente nas articulações metacarpo-falangianas (MF) e inter-falangianas, devido ao acometimento da fáscia palmar e ligamentos longitudinais dos dedos (Hueston e Tubiana apud Hurst)¹. Na MD, a formação de nódulos palmares foram classicamente descritos como sendo o primeiro sinal de doença. Estes nódulos se iniciam na região da prega palmar distal, podendo ser assintomáticos ou dolorosos, associado ou não a prurido. À medida que a doença progride, os nódulos evoluem e formam estruturas longitudinais com aspecto de cordas acelulares, que se proliferam no sentido proximal e distal, levando a contraturas dos dedos em flexão.

Luck (1939)² descreve a fisiopatologia clínica da doença em três fases: proliferativa, involutiva e residual. A classificação é baseada na atividade da doença e em seu aspecto histológico.

A origem deste processo está na proliferação de miofibroblastos e na síntese de matriz extracelular. Acredita-se que os fibroblastos se transformam em proto-fibroblastos antes de se diferenciarem em miofibroblastos, os quais são os responsáveis pelo excesso de colágeno e pela deposição de matriz extracelular nas formações fibrosas¹⁻⁴.

A MD possui alta prevalência na Europa, especialmente no norte europeu, variando de 3% a 6% dependendo da população estudada. A MD costuma manifestar-se a partir da

quarta década de vida, porém é mais prevalente após os 60 anos. Na Bélgica, o acometimento chega a 50% dos homens, entre 75 e 80 anos. O sexo masculino é mais acometido, chegando a proporções de 2:1 a 10:1¹.

A etiologia da MD não é totalmente conhecida, porém há um componente genético associado, com herança de padrão autossômico dominante e penetração variável. Fatores ambientais como tabagismo, consumo de álcool, trabalho manual pesado, trauma na mão, atividades esportivas como a escalada, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), diabetes e epilepsia também estão associados ao desenvolvimento da doença¹.

Alguns pacientes manifestam a doença de forma mais grave. Estes pacientes possuem epidemiologia e sinais específicos que indicam maior gravidade da doença, conhecidos como diátese. Os pacientes com diátese apresentam: acometimento bilateral das mãos; história familiar de MD; início precoce da doença; nódulos de Garrod [localizados no dorso da articulação inter-falangeana proximal (IFP)]; população de origem caucasiana e doença ectópica (Doença de Ledderhose na fáscia plantar ou de Peyronie no pênis). Neste subgrupo, a manifestação da doença é mais grave, a recidiva e o risco de progressão são maiores, além do prognóstico ser claramente pior^{1,5}.

Diversas técnicas foram descritas para tratar a MD. O primeiro tratamento proposto por Henry Cline, em 1777, consiste na secção da corda, chamada de fasciotomia, ou aponeurotomia⁶. Em 1842, após o advento da anestesia geral, Fergusson introduz a técnica aberta de ressecção da fáscia acometida, então denominada fasciectomia parcial aberta, a qual permaneceu como procedimento de escolha no tratamento da MD por 150 anos.

De Seze e Debeyre (1957) desenvolveram uma nova técnica percutânea, na tentativa de fragilizar as cordas com uma agulha, chamada “fasciotomia percutânea por agulha”

(FP). A corda é seccionada sem que seja realizada incisão na pele. A técnica passou a ganhar importância entre os pacientes devido à rápida recuperação, à baixa morbidade e ótimos resultados a curto prazo. Porém, estudos comparativos entre a FP e a fasciectomia convencional mostram que a nova técnica é inferior quando aplicada em pacientes com doença avançada. Além disso a FP apresentava maior recidiva e índice de complicação semelhante a cirurgia aberta. A recidiva chega a 84,9% pós FP e 20,9% pós fasciectomia parcial aberta⁶⁻⁸.

As complicações mais frequentes após o tratamento cirúrgico da MD são: dor, edema, parestesia, infecção, hematoma, lesão de nervo, lesão arterial, ruptura de tendão e síndrome de dor complexa regional (SDCR).

A falta de uma técnica capaz de associar altas taxas de sucesso com baixos índices de complicações e recidivas estimulou a procura por novas técnicas, principalmente nos últimos 10 anos. O uso de aparelhos gessados seriados, radioterapia e a aplicação de vitamina E, foram aplicadas, porém sem sucesso terapêutico eficaz^{6,9}.

Baseado em técnicas ambulatoriais menos invasivas, Hurst et al.¹⁰ mostram bons resultados com a fasciotomia percutânea química, promovida pela Colagenase *Clostridium histolyticum* (CCH), após aplicações seriadas da enzima. A CCH, derivada do *Clostridium histolyticum*, consiste em múltiplos subtipos de colagenase, que possuem propriedades colagenolíticas capazes de enfraquecer e degradar a corda. A substância não apresenta reação imunológica cruzada e sua utilização foi aprovada pelo órgão competente americano (Food and Drug Administration - FDA), em 2010. A fasciotomia química tem sido extensivamente estudada e utilizada em todo mundo. Mais de 2.600 injeções foram realizadas em estudos clínicos controlados e randomizados. Em estudos recentes com

seguimento de três e cinco anos, Peimer et al. mostram resultados promissores do uso da colagenase¹¹. Entretanto, são necessários estudos com maior seguimento destes pacientes para que seja comprovada a eficiência da técnica¹⁰⁻¹³.

Novos estudos histológicos buscam substâncias que agiriam na transformação dos fibroblastos em miofibroblastos com o objetivo de obter um tratamento que mude a evolução natural da doença. Dentre estes, destacam-se os estudos sobre a ação das células-tronco neste processo patológico. Acredita-se que a propriedade totipotente das células-tronco seria capaz de atuar na proliferação e na diferenciação dos fibroblastos^{14,15}.

A estratégia de nosso estudo é a de criar uma nova linha de pesquisa relacionada ao uso de enxerto de gordura no leito cirúrgico após a fasciectomia parcial aberta convencional, com o intuito de associar os benefícios do tecido adiposo, rico em células totipotentes, no controle da fibromatose palmar¹⁶⁻¹⁸. Existem evidências crescentes de que o enxerto de gordura, mediado pela ação das células-tronco, seja capaz de tratar fibroses e contraturas cicatriciais em todo corpo^{15,19}. Acredita-se que esta ação estaria relacionada com a capacidade das células-tronco de inibir a proliferação dos miofibroblastos contrácteis e mediar estes efeitos por fatores solúveis, influenciados pelo contato celular^{14,15,18,19}. A inibição dos miofibroblastos, interromperia a formação da fibrose e conseqüentemente a progressão da deformidade dos dedos. Desta forma, a utilização do enxerto de gordura parece ser uma estratégia importante para cessar a progressão da doença¹⁴. Além disso, o enxerto de gordura também agiria na deficiência ou atrofia da gordura subcutânea, encontrada na MD e seria capaz de restaurar esta perda^{2,4,20}.

Houvius et al. foram uns dos primeiros a associar à técnica da FP o enxerto de gordura, o que chamou de Extensa Aponeurotomia Percutânea com preenchimento de

Gordura (traduzido do inglês PALF- Percutaneous Aponeurotomy and Lipofiling). No estudo inicial, apresentam alguns casos onde realizam a aponeurotomia em todo trajeto da corda e em seguida injetam o enxerto de gordura no espaço criado entre a pele e a corda seccionada, obtendo bons resultados^{14,16,18}.

No entanto, restava a dúvida se esta técnica seria realmente superior às outras. Compararam então, os resultados da fasciectomia parcial aberta (técnica clássica), com a Extensa Aponeurotomia Percutânea com preenchimento de Gordura descrita anteriormente. Os resultados a curto prazo demonstram semelhança entre as técnicas com relação à melhora no ganho de extensão do raio, porém, observam menor complicação e retorno mais rápido ao trabalho nos pacientes submetidos à técnica percutânea associada ao enxerto de gordura²¹.

Desta forma, permanece a busca por um tratamento pouco invasivo e com baixa recidiva. Embora o uso do enxerto de gordura no tratamento das fibroses e fibromatoses tenha se mostrado promissor, faltam estudos comparativos e que avaliem os resultados a longo prazo. Não existem estudos comparando uma mesma técnica com ou sem enxerto autólogo de gordura.

Diante deste cenário, permanece a dúvida se a utilização do enxerto de gordura pode trazer benefícios se associado à fasciectomia parcial aberta.

1.1 Objetivo

O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do enxerto de gordura rico em células-tronco, nos pacientes com MD submetidos a fasciectomia parcial aberta, por meio de avaliação funcional e goniométrica, e comparar com a técnica convencional (sem adição de enxerto de gordura).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Moléstia de Dupuytren

Foucher et al.²² (1992) realizam a ressecção da corda junto com a pele acometida, a chamada dermofasciectomia, deixando a região da palma aberta e associam à incisão de Brunner outras incisões digitais ou palmares transversais. Relatam bons resultados com esta técnica (melhora angular de 74% a 83,5%) e sem complicações como hematoma, necrose de pele ou infecção. Consideram o procedimento uma boa indicação para pacientes acima de 50 anos.

Georges et al.²³ (2002) comparam a aferição do ângulo das articulações dos dedos feita por um terapeuta da mão experiente, utilizando um goniômetro, com a aferição feita por meio de fotografia, submetida a leitura por um programa de computador. A análise de 109 articulações mostra que a medida padrão feita com goniômetro apresenta a mesma acurácia comparado com a aferição digital.

Foucher et al.²⁴ (2003) apresentam resultados e complicações com a utilização da FP, em 331 dedos operados, com acompanhamento de 3,2 anos. Referem não terem tido casos de infecção ou lesão tendínea, porém terem tido uma lesão de nervo. Relatam melhora da contratura de 79% na MF e 65% na IFP. Reportam 58% de recidiva e 69% de doença em atividade. Concluem, que esta técnica está indicada para paciente mais velhos, com corda palpável e acentuada contratura da MF.

Rijssen e Werker²⁵ (2006) avaliam os resultados da FP com agulha de 74 pacientes

com a MD, com seguimento de 32 meses, por meio da mensuração do Déficit de Extensão Passiva Total (DEPT) e dos índices de complicação e recidiva. Definem recidiva da doença como o aumento do DEPT de mais de 30° com relação ao pós-operatório imediato. Os resultados imediatos mostram 77% de melhora e poucas complicações, porém após 32 meses a recidiva chega a 65%. Com isso, afirmam que a FP com agulha confere bons resultados a curto prazo e deve ser considerada quando se procura um procedimento minimamente invasivo onde o resultado a longo prazo não é importante ou quando se pretende postergar a fasciectomia aberta.

Rijssen et al.⁷ (2006) ampliam a análise e comparam os resultados da FP a curto prazo (uma e seis semanas de pós-operatório) com a fasciectomia parcial aberta. No grupo da FP, o DEPT melhora 63%, contra 79% pós-fasciectomia parcial aberta. Esta diferença é estatisticamente significativa. Em contraturas mais graves, a fasciectomia parcial aberta apresenta melhores resultados. Relatam 5% de complicações após a fasciectomia e 0% pós FP. A satisfação dos pacientes é a mesma, porém o desconforto no pós-operatório é mais relatado no grupo da fasciectomia. Os autores concluem que a FP permanece como uma alternativa à fasciectomia parcial aberta, a curto prazo, e nos casos com DEPT inicial menor que 90°.

Harden et al.²⁶ (2007) propõem critérios para o diagnóstico da SDCR. A SDCR é caracterizada por dor regional intensa, desproporcional a lesão que não segue um dermatomo específico, associada à alteração sensorial, motora, vasomotora, trófica e de sudorese. Utilizam como base os seguintes critérios propostos pela Associação Internacional para estudo da dor (IASP – *International Association for Study of Pain*), na Flórida, de 1994: presença de um evento invasivo ou imobilização; dor intensa e contínua

desproporcional ao evento causador associado a alodínea ou hiperalgesia; edema, alteração do fluxo sanguíneo local ou alteração vasomotora e exclusão de um diagnóstico que justifique os sintomas acima.

Hurst et al.¹⁰ (2009), utilizam técnicas ambulatoriais menos invasivas e introduzem o uso da CCH no tratamento da MD. A enzima é injetada ao longo dos nódulos e cordas promovendo quebra por degradação química do colágeno e consequentemente fragilização e rotura da corda. Os autores acompanharam 308 pacientes tratados com a colagenase comparando com um grupo placebo e reportam resultados significativamente melhores no grupo da CCH, após aplicações seriadas.

Denkler²⁷ (2010) realiza uma revisão de 20 anos da literatura inglesa sobre as complicações cirúrgicas pós fasciectomia nos pacientes com Dupuytren. As complicações mais encontradas são: deiscência da sutura (22,9%), dor na ferida operatória (17,4%), disestesia ou parestesia (13,5%), hipoestesia (10,1%), reação inflamatória (9,9%), SDCR (5,8%), infecção (2,4%) e hematoma (2,1%).

Rijssen et al.²⁸ (2012) apresentam um estudo randomizado, com seguimento de cinco anos, comparando a FP com a fasciectomia parcial aberta. Dos 115 pacientes operados, reportam 20,9% de recidiva após a fasciectomia parcial aberta e 84,9% após a FP, além de ocorrer mais precocemente neste grupo. Nos pacientes mais idosos reportam taxas menores de recidiva. Concluem que a FP é o tratamento preferencial para idosos por apresentar menos complicações, ser menos invasiva e apresentar menor recidiva nestes pacientes.

Peimer et al.¹¹ (2013) mostram resultados promissores com o uso da CCH. Após aplicação da CCH em 1.080 pacientes e seguimento de três e cinco anos, 643 atingiram correção de deformidades restando apenas 0° a 5° de contratura residual. Relatam recidiva

em 35% dos pacientes tratados com CCH.

Kan et al.²⁹ (2013) realizam uma revisão da literatura sobre as definições de recidiva na MD. Em 113 artigos revisados apenas 49% possuem definição de recidiva. Concluem que há uma extensa variedade de definições e pouca padronização do conceito de recidiva, o que torna difícil a comparação entre os estudos.

Fernandes et al.³⁰ (2014) traduzem e validam o escore funcional *Brief Michigan Hand Questionnaire* (BMHQ) para o português do Brasil. O questionário BMHQ é específico para avaliação funcional da mão e de fácil compreensão inclusive para pessoas com baixo nível educacional.

Cheung et al.⁵ (2015) apresentam uma revisão sobre as complicações da MD e seu manejo. Os autores afirmam que cada técnica possui uma complicação mais frequente. A fasciectomia aberta é relatada como tendo a maior porcentagem de complicações (infecção, SDCR, lesão arterial e nervosa) apesar de apresentar índices de recidiva menores (21%). A FP é descrita como a de menores taxas de complicações, porém alta recidiva (85%) e a Colagenase é citada como possuindo valores intermediários de recidiva (35%), porém alta incidência de hematoma e equimose. Os índices da SDCR, antigamente chamada de Distrofia Simpática, são mais comuns após a fasciectomia aberta e variam de 1,3% a 13%.

Lanting et al.³¹ (2016) sugerem, em um estudo com 247 portadores da MD, que há uma grande variação na evolução da doença e que muitos pacientes apresentam estabilização ou até mesmo regressão da doença. Deste modo, o momento da indicação cirúrgica deve ser melhor discutido.

Rodrigues et al.³² (2016) avaliam 432 pacientes, em cinco centros do Reino Unido, operados por três técnicas diferentes: FP, fasciectomia e dermofasciectomia. Os autores

concluem que não há diferença entre as técnicas com relação ao escore funcional aplicado. A FP apresenta menor índice de complicação comparado com a fasciectomia e dermofasciectomia, porém apresenta índice maior de recidiva.

Wehrli et al.³³ (2016) estudam a eficácia do escore BMHQ nos pacientes portadores da MD comparando-o com os escores Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ) e Quick Disabilities of Arm, Shoulder and Hand (QuickDASH). Os autores concluem que o BMHQ se mostra ser um escore preciso, versátil e confiável para avaliação dos pacientes com MD, além de poupar tempo devido ao rápido preenchimento.

2.2 Anatomia patológica

Gabbiani e Majno⁴ (1972) analisam nódulos palmares de seis pacientes com a MD por microscopia eletrônica. As células observadas são aparentemente fibroblastos e mostram três importantes características: assemelham-se ao aspecto de fibras das células musculares lisas, apresentam deformidades no núcleo como as achadas em células contraídas e possuem conexões intercelulares e entre as células e o estroma. Diante disso, sugerem que as células são fibroblastos que foram transformados em células contráteis (miofibroblastos) e que sua contractilidade possuiu um papel importante na patogênese da doença.

Bisson et al.² (1999) estudam a presença de fibroblastos e miofibroblastos em cultura de células, nódulos e cordas da MD. Comparam estes tecidos com células do retináculo flexor e avaliam a resposta dos fibroblastos à estimulação pelo fator de crescimento beta 1 (TGF- β 1). Relatam que a proporção encontrada de fibroblastos e miofibroblastos é de 9,7%

nos nódulos e 2,7% nas cordas, comparado com 1,3% em células do retináculo flexor. Esta proporção aumenta para 25,4% e 24,2%, respectivamente, quando submetidos a ação do TGF- β 1, enquanto as células do retináculo flexor não apresentam resposta alguma. Concluem, portanto, que os fibroblastos quiescentes presentes nas cordas e nódulos podem ser reativados e se transformarem em miofibroblastos pela ação do TGF- β 1 e que a sua estimulação promove um aumento do fenótipo dos miofibroblastos de forma similar nas cordas e nódulos. Esta pode ser a razão pela qual a doença apresenta altos índices de recidiva após o procedimento cirúrgico, ou após traumas repetitivos.

Hinz et al.³⁴ (2001) estudam a ação do TGF- β 1 nos fibroblastos. Demonstram que o TGF- β 1 estimula a contratilidade dos fibroblastos do tecido subcutâneo de ratos, assim como antagonistas do TGF- β 1 reduzem a expressão contrátil dos fibroblastos.

2.3 Utilização de enxerto de gordura

Mazzola e Mazzola¹⁵ (2015) apresentam a história do enxerto de gordura. Citam o primeiro transplante de tecido adiposo feito por Gustav Neuber, em 1893, retirado do braço para corrigir aderência cicatricial na órbita. Em 1909, reportam a primeira injeção de gordura para face e mamas, por Eugene Hollander. No entanto, em 1950 houve complicações, como a formação de cistos oleosos na face e com isso o uso da gordura se tornou praticamente obsoleto. Com o advento da lipossucção, o enxerto de gordura passa a ser redescoberto, mas as taxas de absorção ainda permanecem altas. Nos anos 90, Sydney Coleman sistematiza a técnica de extração, purificação e colocação da gordura para minimizar as taxas de reabsorção. Em 2001, Zuk e colaboradores demonstram que o tecido

adiposo é a maior fonte de células-tronco no adulto e que são capazes de se diferenciar em outros tecidos. Em 2007, Gino Rigotti mostra bons resultados com o uso da gordura em lesões cicatriciais por radiação.

Coleman³⁵ (1995) demonstra o potencial do uso do enxerto de gordura em preenchimentos e correções faciais, com bons resultados em mais de 400 infiltrações nasolabiais, usando sua técnica.

Zuk et al.³⁶ (2002) analisam as fontes de células-tronco e afirmam que o tecido adiposo é derivado das células mesenquimais embrionárias assim como a medula óssea e possuem um estroma facilmente isolado. Populações de células-tronco já haviam sido identificadas no estroma adiposo anteriormente por meio da centrifugação do tecido adiposo, o chamado lipoaspirado processado. Estas células podem ser isoladas no tecido adiposo humano e, assim como as células-tronco do tecido mesenquimal, são capazes de se diferenciar em outras linhagens: óssea, adiposa, muscular e cartilaginosa. Afirmam, ainda, que as células do lipoaspirado processado apresentam características únicas e distintas das células-tronco mesenquimais com diferentes marcadores e expressão genética.

Gimble e Guilak³⁷ (2003) descrevem o tecido adiposo como sendo de fácil extração e abundante fonte de células-tronco a partir da centrifugação diferenciada. Definem as células-tronco derivadas do tecido adiposo como multipotente, capazes de se diferenciar em várias linhagens celulares e de reparar e regenerar lesões teciduais agudas ou crônicas. Porém, são necessários estudos adicionais para assegurar sua eficácia e segurança antes de serem amplamente utilizadas.

Coleman³⁸ (2006) define o enxerto de gordura como a perfeita substância para preenchimento, pois além de ajustar as proporções do corpo e face age melhorando a

qualidade do tecido em seu entorno com resultados positivos contra o envelhecimento, tratamento de cicatrizes e úlceras crônicas. O autor descreve a técnica usada para processar o lipoaspirado autólogo e obter o enxerto de gordura rico em células-tronco.

Rigotti et al.³⁹ (2007) diante da evidência de que as células-tronco contribuem para a restauração vascular e funcional dos tecidos, investigam a presença de células-tronco, derivadas do tecido adiposo no lipoaspirado purificado, e demonstram sua eficácia clínica no tratamento dos efeitos colaterais da radioterapia. Apresentam bons resultados com aumento da hidratação e da neovascularização dos tecidos, além da melhora funcional dos pacientes. Concluem que o uso do lipoaspirado consiste em um procedimento pouco invasivo e benéfico para esses pacientes e que há uma potencial utilização da gordura em outras formas de microangiopatias.

Hovius et al.¹⁶ (2011) analisam o uso da gordura no tratamento da MD. Realizam uma técnica chamada de Extensa Aponeurotomia Percutânea por Agulha, na qual quebram a corda com agulha, de forma semelhante à técnica da FP, e descolam por completo a pele da corda e dos demais planos profundos. Em seguida injetam, neste espaço, o lipoaspirado processado. Observam melhora importante da contratura em 99 mãos operadas e 95% de satisfação dos pacientes 44 semanas após o procedimento. Referem ocorrência de uma lesão de nervo, uma infecção pós-operatória e quatro casos de SDCR.

Khoury et al.¹⁸ (2013) propõem o uso da Extensa Aponeurotomia Percutânea com preenchimento de Gordura no tratamento de contraturas cicatriciais que normalmente necessitariam de reconstrução com retalho.

Verhoekx et al.¹⁴ (2013) demonstram, *in vitro*, que as células-tronco derivadas do tecido adiposo são capazes de inibir a ação dos miofibroblastos na MD.

Pu et al.¹⁹ (2015) apresentam um panorama das diversas aplicações do enxerto de gordura e as perspectivas futuras. Afirmam que o enxerto de gordura continuará a ter um importante papel nas cirurgias reconstrutivas e cosméticas, bem como substituirá alguns dos procedimentos tradicionais da cirurgia reconstrutiva. Avaliam o uso do enxerto de gordura como uma técnica promissora a ser utilizada no tratamento de diversas patologias. Salientam, no entanto, serem necessários mais estudos para responder algumas questões importantes e principalmente buscar a melhor técnica para o seu uso.

Hovius et al.¹⁷ (2015) utilizam o enxerto de gordura pela técnica Extensa Aponeurotomia Percutânea com preenchimento de Gordura no tratamento da MD e comparam os resultados obtidos com a técnica da fasciotomia aberta convencional. Os autores consideram que o uso de gordura pode ser considerada uma técnica minimamente invasiva e promissora. Porém, os autores observam que não houve diferença estatística entre a Extensa Aponeurotomia Percutânea com preenchimento de Gordura e a fasciectomia aberta convencional.

Kan et al.²¹ 2016 seguem a linha da Extensa Aponeurotomia Percutânea com preenchimento de Gordura e comparam em um estudo prospectivo, controlado e randomizado o uso do enxerto de gordura com a fasciectomia aberta e obtêm o mesmo grau de correção da contratatura com um ano de pós-operatório, porém com retorno mais rápido às atividades, menor morbidade no procedimento e menos complicações a longo prazo.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O estudo seguiu o desenho de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, terapêutico. Os pacientes estudados faziam parte do ambulatório de especialidades dos portadores da MD, do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IOT-HCFMUSP). Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico pela técnica da fasciectomia parcial aberta. Ao final da cirurgia os pacientes eram randomizados em dois grupos: grupo A, sem adição de gordura (Grupo Controle) e grupo B, (Grupo da intervenção, com adição de enxerto de gordura).

- Grupo A (Grupo controle) - realizada fasciectomia parcial aberta;
- Grupo B (Grupo com gordura) - realizada fasciectomia parcial aberta mais aplicação de enxerto do gordura (células-tronco de tecido adiposo);

O avaliador designado a aplicar questionário funcional BMHQ e realizar a mensuração goniométrica não tinha conhecimento do grupo em que o paciente pertencia, apenas o cirurgião responsável pelo procedimento.

3.2 População estudada

Todos os pacientes foram atendidos e operados no IOT-HCFMUSP, provenientes do Sistema Único de Saúde. Foi criado um ambulatório específico para a avaliação dos pacientes com MD.

O diagnóstico da MD e a indicação cirúrgica eram feitos por médicos, especialistas em Cirurgia da Mão, por meio do exame clínico do paciente.

3.3 Aprovação na comissão de ética e termo de consentimento

O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (Protocolo IOT nº1057) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A).

Os pacientes eram informados dos detalhes e etapas da pesquisa. Aqueles interessados em participar preenchiam um termo de conhecimento livre e esclarecido (TCLE), sendo que poderiam sair do estudo a qualquer momento caso desejassem (Anexo B).

3.4 Custo

O estudo não recebeu nenhum auxílio financeiro sendo custeado pela verba do

hospital proveniente do SUS e pelo próprio pesquisador, não havendo nenhum conflito de interesse.

3.5 Critérios de seleção

3.5.1 Critérios de inclusão

- 1) Portadores da Moléstia de Dupuytren, do sexo feminino e masculino, com DEPT maior que 30°, somando as contraturas da MF, IFP e inter-falangeana distal (IFD). A aferição foi realizada por goniômetros específicos para os dedos;
- 2) Pacientes acima de 40 anos de idade.

3.5.2 Critérios de não inclusão

- 1) Pacientes com outras patologias na mão acometida pela MD;
- 2) Pacientes que já haviam sido submetidos a algum tratamento cirúrgico na mão acometida pela MD;
- 3) Pacientes inelegíveis ao tratamento cirúrgico por questões clínicas.
- 4) Pacientes que não concordaram e não assinaram o TCLE.

3.5.3 Critérios de exclusão

- 1) Óbito;
- 2) Perda do seguimento por não comparecimento aos retornos;
- 3) Desistência;

3.6 Cálculo da amostra

Com o objetivo de estimar a diferença entre os grupos no desfecho DEPT e BMHQ, estimamos uma amostra de 31 pacientes em cada grupo. Para calcular o tamanho da amostra, usamos os dados gerados dos primeiros indivíduos coletados durante o estudo piloto e usamos os seguintes pressupostos estatísticos: Distribuição dos dados Normal, desvio padrão de 35° do desfecho DEPT e diferença entre os grupos de 25°. Além disso, utilizamos na base de cálculo um erro do tipo I de 5% e um erro do tipo II de 20% e portanto um poder do estudo de 80%.

3.7 Randomização

No momento em que o paciente era incluído no estudo ele recebia um identificador, formado pela ordem sequencial de entrada, pela lateralidade avaliada na pesquisa e pela gravidade da doença (ex. 1DIII). A gravidade da contratatura em flexão dos

dedos seguiu a classificação de Tubiana de 1986 apud Hurst¹ (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação de Tubiana para estadiamento do grau de contratura do dedo

Grau	DEPT
I	0°-45°
II	45°-90°
III	90°-135°
IV	≥135°

DEPT=Déficit de Extensão Passiva
Total

Por exemplo, o primeiro paciente foi identificado com 1DIII pois havia acometimento da mão direita (D) e contratura entre 96° e 135° e portanto se enquadra no tipo III de Tubiana. Já o segundo paciente foi identificado como 2EII, pois havia a doença na mão esquerda e apresentava uma contratura em flexão entre 46° e 90°, tipo II de Tubiana.

Para a homogeneização e randomização dos grupos, foram confeccionadas quatro tabelas, uma para cada subgrupo de acordo com a classificação Tubiana (I a IV) (Figura 1).

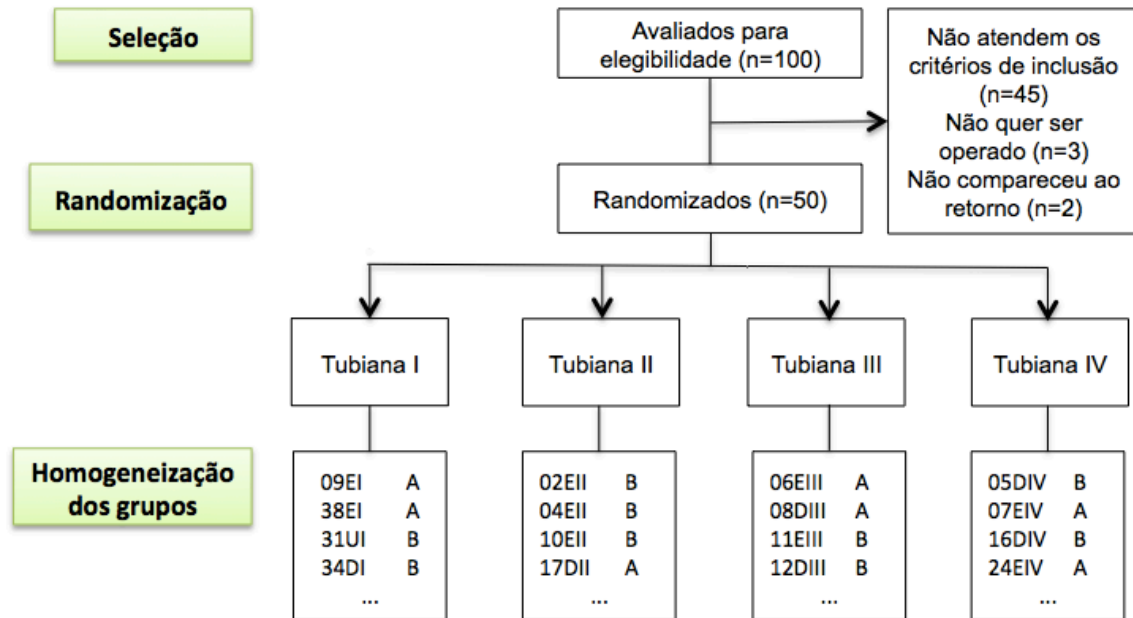


Figura 1 - Diagrama de fluxo detalhando a técnica de homogeneização dos grupos

À medida que os pacientes eram incluídos no estudo, seguindo a ordem de chegada, eles eram inseridos na tabela contendo o sorteio. Utilizamos o software (EXCEL for Windows) para o processo de randomização. O indivíduo responsável pela randomização foi um terceiro integrante do grupo, o qual não fez parte da análise pré e pós-operatória nem do procedimento cirúrgico.

O resultado só era fornecido aos cirurgiões no intra-operatório após concluída a fasciectomia, a fim de evitar qualquer diferença do gesto cirúrgico entre os grupos.

3.8 Avaliação “cega” dos resultados

A equipe da Terapia Ocupacional realizou a análise funcional do Membro Superior por meio do questionário BMHQ³⁰ (Anexo C), a análise goniométrica por meio da mensuração do grau de deformidade em flexão através do DEPT e a avaliação da dor seguindo a escala visual analógica (EVA). As análises foram realizadas no pré-operatório e após o procedimento: com seis semanas, seis meses, um ano e dois anos. O terapeuta não sabia em que grupo o paciente pertencia, garantindo o cegamento do estudo.

3.9 Intervenção

3.9.1 Assepsia, antissepsia e antibioticoprofilaxia

Todos os procedimentos foram realizados no Centro Cirúrgico. A antibioticoprofilaxia foi realizada com Cefazolina 2g, endovenosa em até três horas antes da incisão cirúrgica conforme padronização da instituição para procedimentos deste porte. O membro superior acometido era posicionado com garrote pneumático no braço. A assepsia foi feita com Clorexidina degermante a 4% seguida da antissepsia com Clorexidina solução alcoólica a 0,5%.

3.9.2 Anestesia

Os pacientes foram submetidos a anestesia geral ou bloqueio do plexo braquial.

3.9.3 Material cirúrgico

A sala cirúrgica continha os seguintes materiais: uma caixa de instrumentais delicados para cirurgia da mão, uma centrífuga e micro cânulas de aspiração.

3.9.4 Procedimento cirúrgico

Os pacientes permaneciam em decúbito dorsal horizontal com o membro posicionado na mesa de mão. O garrote era insuflado e a incisão da pele do tipo Brunner era planejada sobre o raio contraturado. Em seguida era realizada a dissecação da interface do subcutâneo com a corda na região palmar. O feixe vaso-nervoso era identificado e afastado garantido sua preservação durante todo o procedimento. A corda era então seccionada em sua origem palmar proximalmente, seguido de sua ressecção no sentido distal até que se atingisse a extensão completa do dedo (Figura 2). O garrote era solto e era feita hemostasia dos locais de sangramento. Em seguida, a pele era sutura com Nylon 4-0.

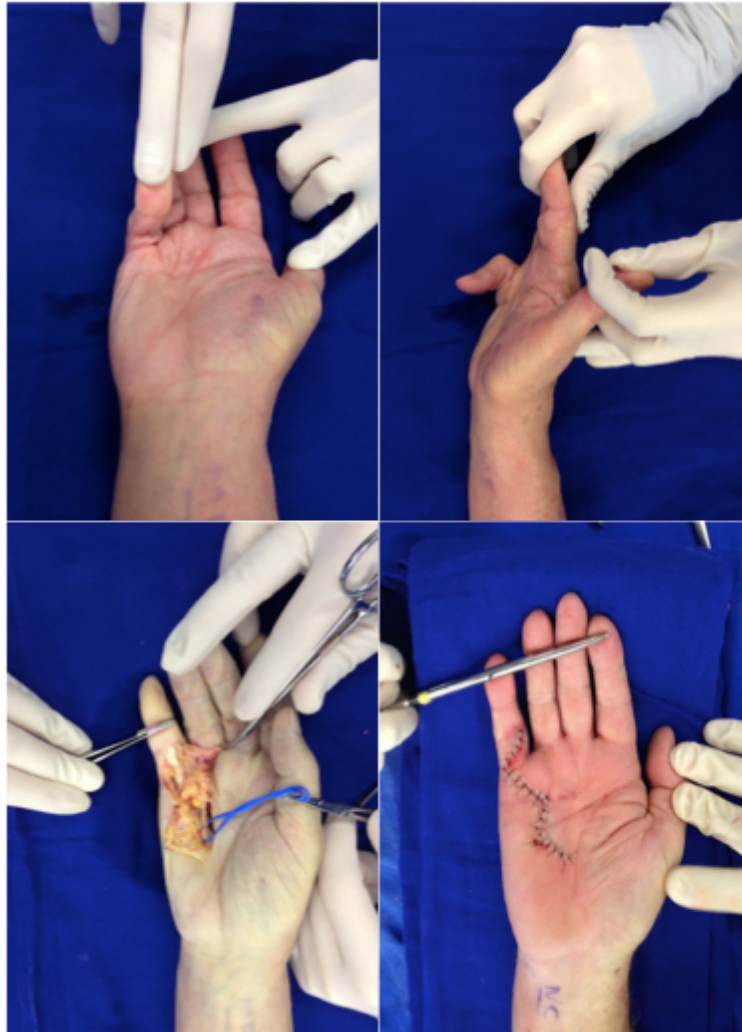


Figura 2 - Fasciectomia parcial aberta

(Superior esquerda), aspecto clínico pré-operatório evidenciando a contratura do 5º dedo, vista anterior; (superior direita), aspecto clínico pré-operatório evidenciando a contratura do 5º dedo, vista perfil; (inferior esquerda), aspecto clínico do intra-operatório após a retirada da corda patológica evidenciando completa extensão do dedo; (inferior direita), aspecto clínico do pós-operatório imediato após sutura da pele.

3.9.5 Divulgação da randomização ao cirurgião

Após o fechamento da pele o cirurgião entrava em contato com o responsável pela randomização, que o informava em que grupo o paciente pertencia. Se o paciente pertencia ao Grupo Controle, o curativo com enfaixamento era realizado e o procedimento finalizado. Se fosse do Grupo com Gordura, iniciava-se a retirada do lipoaspirado de gordura.

3.9.6 Retirada do lipoaspirado de gordura

Uma pequena incisão de 5 mm era feita na região abdominal periumbilical. De acordo com a técnica clássica de lipoaspiração, com micro cânulas finas de 1,5 e 2,0 mm de espessura. A micro cânula de aspiração, acoplada a uma seringa de 20 ml, era introduzida na camada adiposa e por meio de movimentos de vai-e-vem a gordura se desprendia e era aspirada^{35,38}. Obtinha-se 5 ml do lipoaspirado (Figura 3). A incisão periumbilical era fechada com um ponto de Nylon 5-0 e um curativo oclusivo era aplicado.

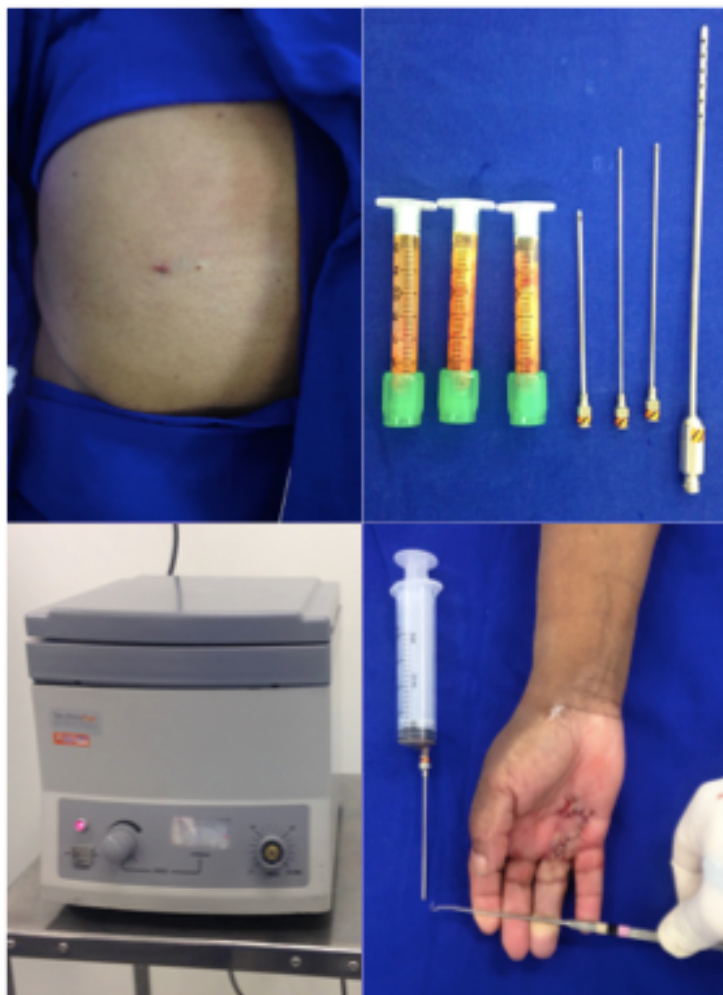


Figura 3 - Processo de lipoaspiração de gordura com cânulas finas (Superior esquerda), incisão onde foi realizada a lipoaspiração no abdômen; (superior direita), micro cânulas de aspiração e a gordura já extraída, nas seringas, prontas para serem introduzidas na centrífuga; (inferior esquerda), centrífuga em funcionamento 3.000 rpm; (inferior direita), gordura já injetada no espaço antes ocupado pela corda.

3.9.7 Processamento do lipoaspirado de gordura

O lipoaspirado era colocado em seringas devidamente tampadas e em seguida levado à centrífuga para ser processado. Na centrífuga, o conteúdo permanecia por três minutos, a 3.000 rpm. O conteúdo sobrenadante era desprezado restando apenas os adipócitos (Figura 3).

3.9.8 Aplicação do enxerto de gordura

O enxerto de gordura era passado para uma seringa estéril e por fim injetado através de uma micro cânula na região onde foi ressecada a corda, entre a pele e os planos profundos. O curativo era feito com o mesmo tipo de enfaixamento do grupo controle encerrando o procedimento.

3.9.9 Cuidados pós-operatórios e reabilitação

Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo tipo de curativo com enfaixamento simples, não sendo possível a identificação do grupo em que pertencia. Todos receberam o mesmo protocolo de reabilitação pela terapia da mão e uso de órtese noturna por seis meses.

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente e as avaliações pós-operatórias eram feitas pela equipe de terapia da mão seguindo as mesmas avaliações

realizadas no pré-operatório (dor, BMHQ e DEPT). As avaliações ocorreram com seis semanas, seis meses, um ano e dois anos. Utilizamos a ferramenta de armazenamento de dados online REDCap^{®40}, a qual foi desenvolvida para pesquisa científica e permite o armazenamento seguro das informação além do preenchimento online pelos diferentes pesquisadores. Cada pesquisador possuía seu próprio login e senha e toda alteração realizada ficava registrada.

3.10 Avaliação clínica

Foram realizadas a análise funcional do Membro Superior por meio do questionário BMHQ³⁰ (Anexo C), avaliação pela escala EVA de dor e a análise goniométrica por meio da mensuração do grau de deformidade em flexão através do DEPT. Utilizamos apenas as mensurações do pior raio de cada mão para evitar fatores de confusão dos dados.

3.11 Complicações

Os dados coletados referentes às possíveis complicações foram: infecção, lesão de nervo, lesão tendínea, deiscência da ferida operatória, hematoma e SDCR.

3.12 Análise estatística

Os dados de linha de base foram analisados para verificar se os grupos ficaram homogêneos pelo processo de estratificação e de randomização. Para análise da estatística inferencial, o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov foi realizado para os dados contínuos para observar a distribuição dos dados amostrais. Foi aceito como erro do tipo I, para significância estatística, valores com $p < 0,05$. Como os dados apresentavam distribuição não paramétrica, utilizamos o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. O teste chi-quadrado foi utilizado para a análise das complicações. Alguns dados faltantes foram imputados na tabela final por meio do cálculo da porcentagem de melhora do grupo em questão, pois se tratavam de perdas ao acaso (Missing at Random) de um grupo que segue o mesmo padrão.

A análise dos dados foi realizada no programa SPSS versão 20.0.

4 RESULTADOS

4.1 Fluxo dos participantes

No ambulatório destinado ao tratamento da MD foram avaliados 100 pacientes, entre fevereiro de 2014 e novembro de 2017. Não atendiam os critérios de inclusão 45 pacientes. Destes, 40 já tinham sido operados anteriormente e portanto tratavam-se de recidivas e cinco não havia condições clínicas para serem operados. Outros cinco pacientes não foram incluídos ou foram excluídos antes da randomização, três por não quererem ser operados e os outros dois por não retornarem para a avaliação (Figura 4).

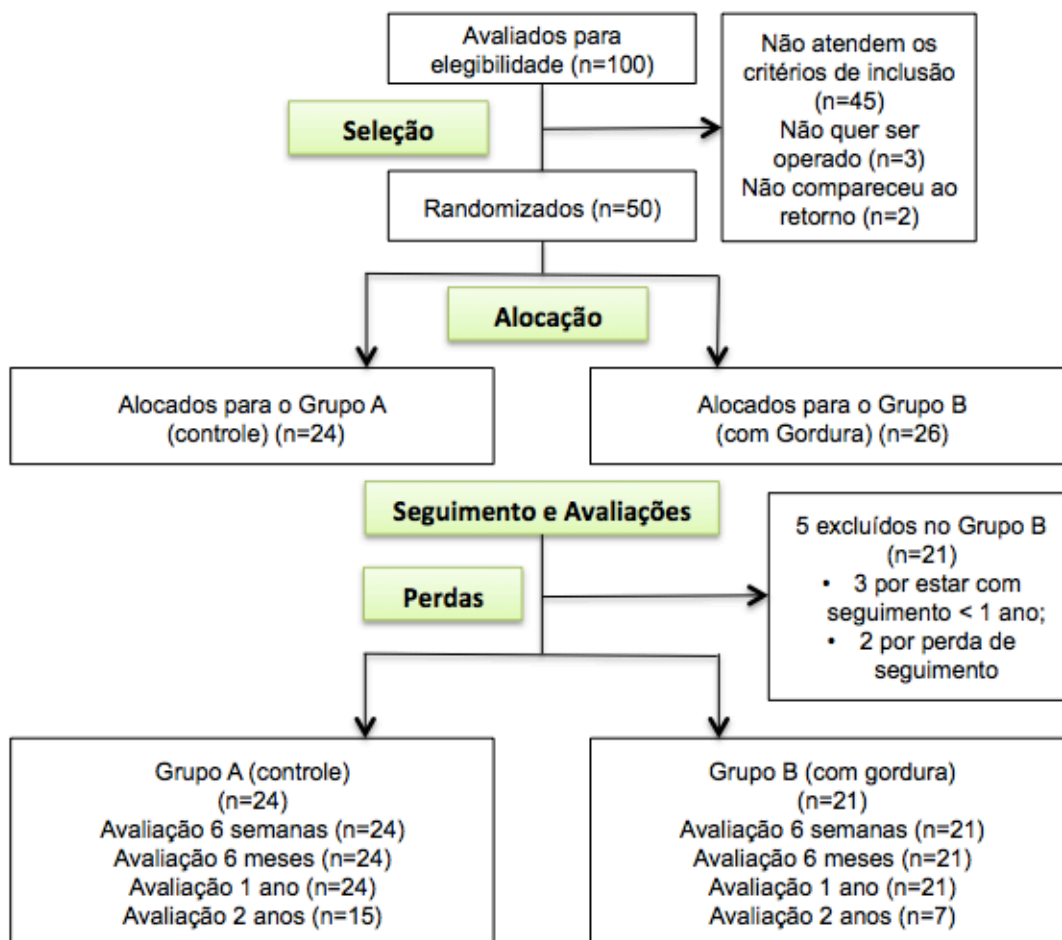


Figura 4 - Diagrama de fluxo detalhando as etapas do estudo

Assim, foram incluídos na pesquisa 45 pacientes, 24 foram randomizados para o Grupo A (Controle) e 26 para o Grupo B (com Gordura). No decorrer do estudo cinco pacientes do grupo B foram excluídos, dois por perda de seguimento e três por não apresentarem tempo de seguimento mínimo de um ano, restando 21 pacientes.

4.2 Variáveis intrínsecas ao paciente

Os grupos se mostraram homogêneos quanto ao grau de contratura, avaliado pela Classificação Tubiana (Tabela 2)

Tabela 2 - Avaliação da Classificação Tubiana pré-operatória de cada grupo

Estágio Tubiana	Grupos			
	Grupo A (controle)		Grupo B (com Gordura)	
	N	%	N	%
I (0°-45°)	5	21%	4	19%
II (45°-90°)	10	42%	11	52%
III (90°-135°)	8	33%	4	19%
IV (≥135°)	1	4%	2	10%
Total	24	100%	21	100%

DEPT Déficit de Extensão Passiva Total = Déficit de Extensão Passiva da MF+ IFP +IFD

A idade dos pacientes variou de 49 a 85 anos, uma média de 66 anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis intrínsecas ao paciente, dados categóricos

		Grupos			
		Grupo A (controle)		Grupo B (com Gordura)	
		N	%	N	%
Sexo	Masculino	20	83%	14	67%
	Feminino	4	17%	7	33%
	Total	24	100%	21	100%
Lado	Direito	13	54%	8	38%
	Esquerdo	11	46%	13	62%
	Total	24	100%	21	100%
Lado dominante	Sim	13	54%	7	33%
	Não	11	46%	14	67%
	Total	24	100%	21	100%
Presença de Nódulos	Sim	23	96%	19	90%
	Não	1	4%	2	10%
	Total	24	100%	21	100%
Presença de Cordões	Sim	24	100%	19	90%
	Não	0	0%	2	10%
	Total	24	100%	21	100%
Prurido na mão	Sim	5	21%	5	24%
	Não	19	79%	16	76%
	Total	24	100%	21	100%
Ledderhose	Sim	3	13%	2	10%
	Não	21	88%	19	90%
	Total	24	100%	21	100%
Peyronie	Sim	0	0%	2	15%
	Não	20	100%	11	85%
	Total	20	100%	13	100%
Uso de anticonvulsiva	Sim	4	17%	5	24%
	Não	20	83%	16	76%
	Total	24	100%	21	100%
Tabagismo	Sim	7	29%	7	33%
	Não	17	71%	14	67%
	Total	24	100%	21	100%
Alcoolismo	Sim	3	13%	7	33%
	Não	21	88%	14	67%
	Total	24	100%	21	100%
Diabetes	Sim	2	8%	6	29%
	Não	22	92%	15	71%
	Total	24	100%	21	100%

N: número de pacientes.

4.3 Análise dos desfechos

4.3.1 Escala visual analógico de dor

Pelo fato dos resultados não seguirem a curva de normalidade, foi utilizada a mediana para comparação entre os grupos. A mediana da pontuação pela EVA no pré-operatório foi de $2 \pm 3,06$, no Grupo Controle, e $5 \pm 3,63$ no Grupo com Gordura, sem diferença estatística ($p=0,616$). Na comparação com 6 semanas de pós-operatório, houve um aumento significativo da dor no Grupo com Gordura, mediana $2 \pm 2,82$ versus $0 \pm 1,86$, no grupo Controle ($p=0,045$). A comparação dos grupos nas avaliações de 6 meses, 1 ano e 2 anos não evidenciou diferença estatisticamente significativa ($p=0,487$, $p=0,864$ e $p=0,290$, respectivamente) (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação do nível de dor de acordo com a escala visual analógica durante o seguimento

	N	Mediana	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Pré-operatório						
Controle	24	2	3,06	0	9	0,616
Com gordura	21	5	3,63	0	9	
6 semanas						
Controle	24	0	1,86	0	5	0,045*
Com gordura	21	2	2,82	0	9	
6 meses						
Controle	24	0	1,73	0	5	0,487
Com gordura	21	0	2,18	0	9	
1 ano						
Controle	24	0	1,53	0	5	0,864
Com gordura	21	0	2,22	0	9	
2 anos						
Controle	15	0	1,35	0	5	0,290
Com gordura	7	0	1,88	0	5	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância; *: significância estatística ($p < 0,05$)

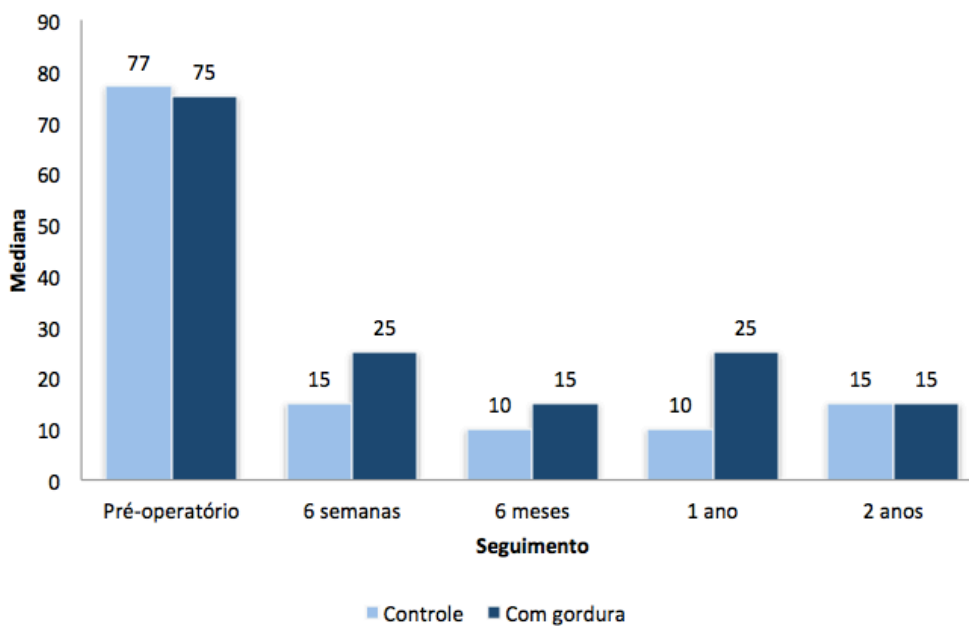
4.3.2 Análise do DEPT

Os resultados do DEPT, comparando os dois grupos, não mostraram diferença significativa (Tabela 5, Figura 5).

Tabela 5 - Resultados da mensuração do DEPT ao longo do seguimento

	N	Mediana	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Pré-operatório						
Controle	24	77,50	32,90	35	150	0,784
Com gordura	21	75,00	32,25	25	155	
6 semanas						
Controle	24	15,00	17,49	0	55	0,198
Com gordura	21	25,00	21,69	0	65	
6 meses						
Controle	24	10,00	12,85	0	45	0,101
Com gordura	21	15,00	30,71	0	130	
1 ano						
Controle	24	10,00	16,67	0	60	0,151
Com gordura	21	25,00	34,65	0	135	
2 anos						
Controle	15	15,00	14,93	0	55	0,971
Com gordura	7	15,00	26,72	0	75	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância

**Figura 5** - Resultados da mensuração do DEPT ao longo do seguimento

4.3.3 Análise do escore BMHQ

A mediana do escore BMHQ no pré-operatório foi de $55,20 \pm 23,79$, no Grupo Controle, e $60,41 \pm 18,27$, no Grupo com Gordura, sem significância estatística ($p=0,241$). Na avaliação com 6 meses e 1 ano, houve diferença estatística entre os grupo ($p=0,040$ e $0,048$, respectivamente). As medianas foram de $92,70 \pm 13,99$, no Grupo Controle, e $19,58 \pm 19,58$, no Grupo com Gordura, com 6 meses de pós-operatório e $91,28 \pm 10,03$, no Grupo Controle, e $17,32 \pm 17,32$, no Grupo com Gordura, com 1 ano de pós-operatório. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 6 e Figura 6 abaixo.

Tabela 6 - Resultados do escore BMHQ ao longo do seguimento

	N	Mediana	dp	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Pré-operatório						
Controle	24	55,20	23,79	11,13	89,58	0,241
Com gordura	21	60,41	18,27	27,08	89,58	
6 semanas						
Controle	24	79,16	11,06	43,75	97,91	0,121
Com gordura	21	23,66	23,66	22,72	100,00	
6 meses						
Controle	24	92,70	13,99	50,00	100,00	0,040*
Com gordura	21	19,58	19,58	25,00	100,00	
1 ano						
Controle	24	91,28	10,03	64,58	100,00	0,047*
Com gordura	21	17,32	17,32	43,75	96,03	
2 anos						
Controle	15	90,90	7,89	72,91	100,00	0,120
Com gordura	7	77,08	17,02	50,00	100,00	

N: número de pacientes; dp: desvio padrão; *p*: nível de significância; *: significância estatística ($p < 0,05$)

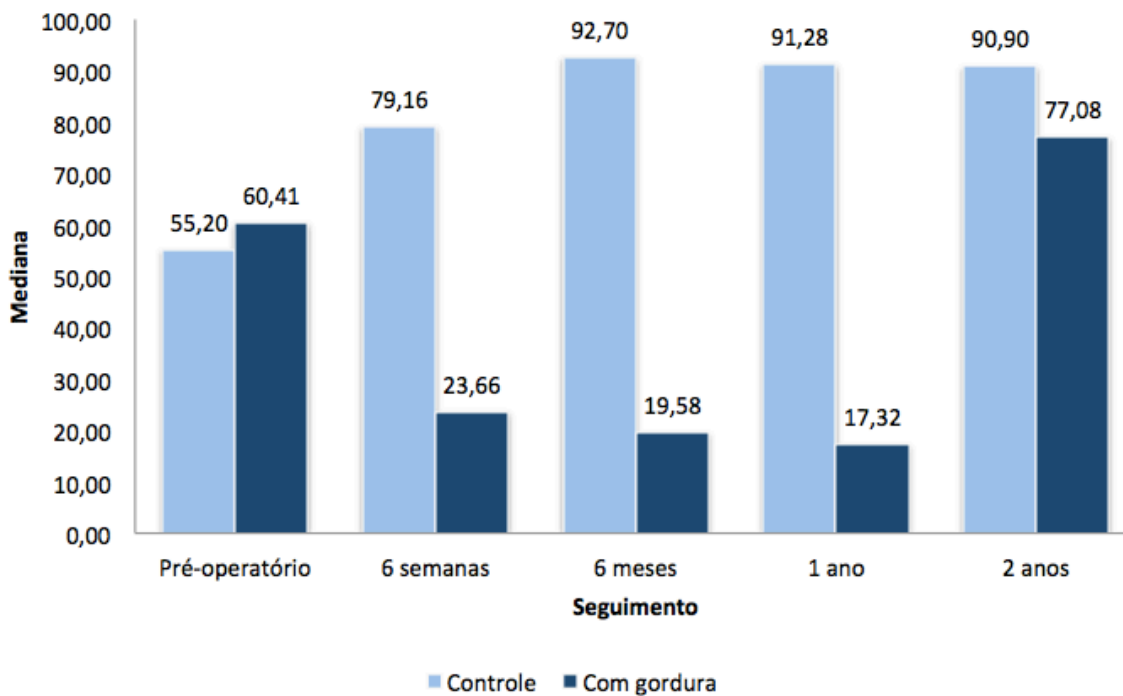


Figura 6 - Resultados do escore BMHQ ao longo do seguimento

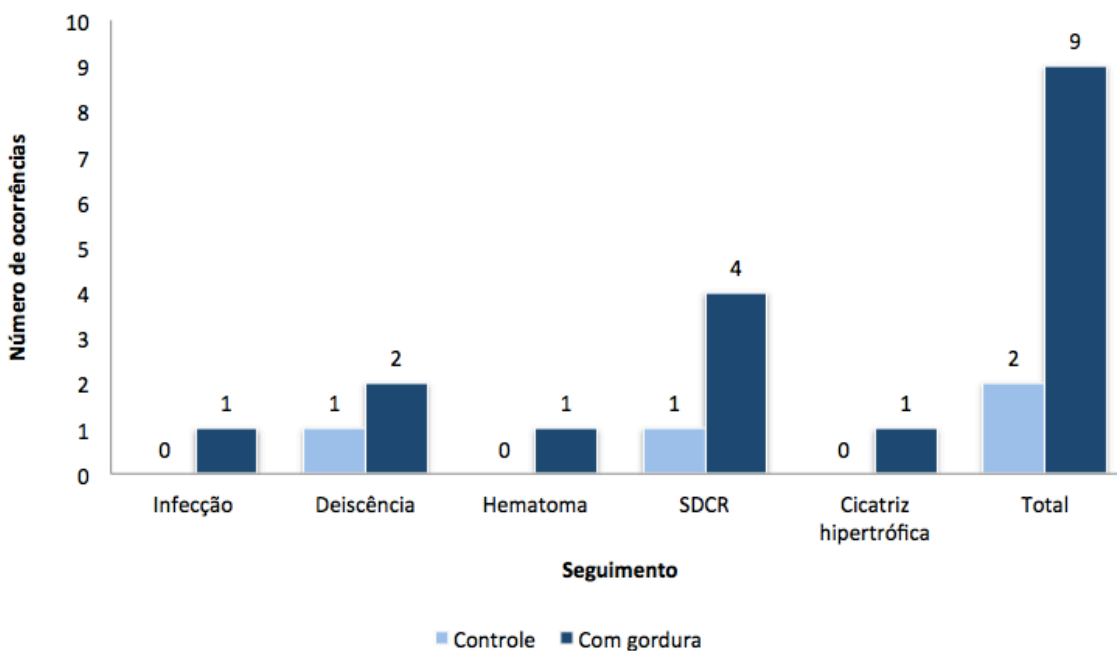
4.4 Complicações

Foram observadas complicações em 11 pacientes. Dois deles apresentaram mais de uma ocorrência. Um caso apresentou infecção e deiscência da ferida operatório. O outro apresentou lesão do nervo digital e SDCR. As complicações obtidas foram: um caso de infecção, 1 de hematoma, 1 de cicatriz hipertrófica, 3 de deiscência e 5 de SDCR (Tabela 7, Figura 7). Dos pacientes com SDCR, 4 eram do tipo I, Distrofia Simpático Reflexa (DSR) e 1 do tipo II, Causalgia por lesão do nervo digital no intra-operatório. Dos 4 pacientes que tiveram DSR, 3 pertenciam ao Grupo com Gordura e 1 ao Grupo Controle.

Tabela 7 - Complicações pós-operatórias ao longo do seguimento

Intercorrências	Grupos				<i>p</i>
	Grupo A (controle)		Grupo B (com Gordura)		
	N	%	N	%	
Infecção	0	0%	1	5%	
Deiscência	1	4%	2	10%	
Hematoma	0	0%	1	5%	
SDCR	1	4%	4	19%	
Cicatriz hipertrófica	0	0%	1	5%	
Total	2	8%	9	43%	0,019

N: número de pacientes; *p*: nível de significância

**Figura 7** - Complicações pós-operatórias ao longo do seguimento

5 DISCUSSÃO

Para que fosse possível a realização dessa pesquisa, criamos um ambulatório específico para pacientes com a MD, formado por uma equipe multidisciplinar composta por ortopedistas, especialistas em Cirurgia da Mão, terapeutas ocupacionais, equipe de enfermagem, assessoria de imprensa e uma secretária. A equipe de assessoria de imprensa realizou uma divulgação internamente da sobre o estudo, no Instituto de Ortopedia e Traumatologia, por meio de avisos nas salas de atendimento e outra externamente, por meio de divulgação na mídia social. Na divulgação havia um contato telefônico de forma que o paciente podia ligar e agendar a consulta com a secretária responsável.

Optamos por realizar a randomização estratificada dos pacientes de acordo com sua gravidade para não incorrer ao erro de haver mais pacientes graves em um determinado grupo, evitando assim um possível viés no estudo. Dessa forma, realizamos inicialmente a divisão dos pacientes em quatro grupos, de acordo com a Classificação Tubiana apud Hurst¹, (Tabela 1). Só após a divisão, era realizada a randomização, garantindo a homogeneização dos grupos (Figura 1).

A randomização foi realizada de acordo com as normas bioestatísticas, sendo feita a cada quatro casos para garantir que teríamos metade dos pacientes em um grupo e metade no outro.

Além disso, a randomização era comunicada ao cirurgião apenas após o término da fasciectomia para que não houvesse parcialidade no ato cirúrgico, mantendo exatamente a mesma técnica operatória nos dois grupos.

Garantimos a avaliação “cega” dos resultados ao realizá-las por terapeutas ocupacionais no setor de reabilitação da Terapia Ocupacional do Instituto, separado do ambulatório onde eram realizadas as consultas médicas. Além disso, o terapeuta não tinha conhecimento do grupo em que o paciente pertencia.

Embora o cálculo estatístico prévio tenha sugerido uma amostra maior, realizamos o estudo com o número da amostra atual devido aos prazos determinados pelo Programa de Pós Graduação da FMUSP.

Os benefícios do tecido adiposo, rico em células-tronco, no tratamento de contraturas cicatriciais são descritos em diversos artigos¹⁴⁻¹⁹. Tais benefícios estão relacionados à inibição dos miofibroblatos e à restauração da atrofia do subcutâneo pelo enxerto de gordura^{2,4,20}. Entretanto, faltam evidências desses benefícios no tratamento da MD. Os estudos que testam o enxerto de gordura no tratamento da MD o fazem após uma extensa aponeurotomia percutânea e ao final associam o enxerto de gordura^{14,16,18}. Kan et al. (2016) foram os primeiros a comparar a técnica da extensa aponeurotomia percutânea seguida de preenchimento de Gordura com a técnica convencional de fasciectomia parcial aberta. Os autores obtiveram resultados semelhantes entre as técnicas, porém com menor complicação e retorno mais rápido ao trabalho no grupo em que foi utilizada a gordura²¹.

No entanto, não existem estudos clínicos randomizados que utilizem apenas uma técnica associando a gordura, para que sua ação seja avaliada isoladamente. É de fundamental importância isolá-la como uma única variável e estudá-la em pacientes tratados pela mesma técnica cirúrgica. De forma a analisar especificamente o efeito do enxerto de gordura, comparamos dois grupos (com e sem gordura) utilizando a técnica convencional de fasciectomia parcial aberta.

Nossos achados mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Observamos piores resultados no escore funcional BMHQ com seis meses e um ano de pós-operatório no Grupo com gordura ($p=0,040$ e $p=0,047$, respectivamente) (Tabela 6, Figura 6). A análise com dois anos de seguimento não apontou diferença estatística entre os grupos ($p=0,120$). Não foi possível realizá-la em todos os pacientes, pois apenas 22 atingiram o seguimento de dois anos (15 do Grupo controle e sete do Grupo com gordura). Por esse motivo, a análise de dois anos foi realizada separadamente.

O Grupo com gordura apresentou aumento significativo da dor pela escala EVA com seis semanas de pós-operatório (mediana $2 \pm 2,82$ versus $0 \pm 1,86$, no grupo Controle ($p=0,045$)).

Observamos ainda nove casos (43%) de complicações no Grupo com gordura e dois (8%) no Grupo Controle, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste Qui-quadrado ($p=0,019$). Dentre eles, cinco casos foram de SDCR, quatro no Grupo com gordura (19%) e um o Grupo controle (4%). Utilizamos para o diagnóstico da SDCR os critérios propostos pela Associação Internacional para estudo da dor (IASP – *International Association for Study of Pain*), na Flórida, em 1994, Merskey apud Harden²⁶.

Com relação à análise goniométrica, não houve diferença entre os grupos. Ambos mostraram melhora expressiva do DEPT.

A incidência de complicações após a técnica da fasciectomia parcial aberta costuma ser maior se comparada com as técnicas percutâneas, principalmente em se tratando da SDCR, variam de 1,3% a 13%^{5,7,27}. Porém, obtivemos índices superiores no grupo com gordura, 43% de complicações totais e 19% de SDCR.

Cinco casos foram excluídos do Grupo com gordura durante o estudo. Dois deles

não retornaram para as avaliações finais, um pois apresentou SDCR e quis sair do estudo e o quinto não retornou mesmo após ser convocado. Possivelmente esses casos contribuiriam para a piora dos valores finais do Grupo com gordura. Os demais excluídos não completaram ainda o tempo mínimo de seguimento de um ano.

Acreditamos que a queda no escore funcional BMHQ e o aumento da dor com seis semanas de pós-operatório, no Grupo com Gordura, se deve aos altos índices de complicações deste grupo, onde alguns indivíduos deslocaram a mediana para valores baixos.

Os piores resultados encontrados no Grupo com gordura contrastam com os resultados dos estudo que utilizam o enxerto de gordura, no tratamento da MD, publicados até o momento^{14,16-18,21}. No entanto, a técnica cirúrgica não foi a mesma utilizada nos estudos anteriores. Diferentemente da nossa pesquisa, os resultados publicados utilizam o enxerto de gordura após a técnica da extensa aponeurotomia percutânea, e não apresentam a mesma técnica sem o enxerto de gordura (grupo controle). Permanece a incerteza, se os benefícios encontrados são decorrentes da ação da gordura ou simplesmente da técnica da extensa aponeurotomia percutânea.

Constatamos que, o enxerto de gordura não trouxe benefícios se comparado ao grupo controle, quando associado à fasciectomia parcial aberta, no curto prazo (um ano de seguimento pós-operatório). No entanto, resta a dúvida de qual seriam os resultados a longo prazo e, se as células-tronco, presentes no enxerto de gordura, poderiam interferir na recidiva da doença futuramente.

Utilizando como critério de recidiva uma perda maior ou igual a 30 graus em relação às medidas do pós-operatório de seis semanas, obtivemos apenas três casos de

recidiva após um ano, sendo dois no Grupo controle e um no Grupo com gordura.

Uma das críticas do estudo é o curto tempo de seguimento de um ano para avaliar a recidiva pós-operatória. Para melhor compreensão dos resultados desta técnica, seria necessário maior tempo de seguimento dos casos.

6 CONCLUSÃO

O uso do enxerto de gordura associado à fasciectomia parcial aberta no tratamento da MD promoveu piores resultados comparado com a fasciectomia parcial aberta convencional.

Os resultados da avaliação goniométrica (DEPT) dos dois grupos foram semelhantes em todas as avaliações pós-operatórias. Todavia, no Grupo com uso da gordura foram constatados piores resultados no escore funcional (BMHQ), bem como mais complicações e mais dor.

7 ANEXOS

Anexo A – Liberação Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq, nº12141) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

COMISSÃO CIENTÍFICA

IDENTIFICAÇÃO

Protocolo IOT nº 1057

Pesquisador Responsável: Dr. Hugo Nakamoto
Pesquisadora Executante: Dra. Marina Tommasini Carrara Sambuy
Título: Tratamento da Moléstia de Dupuytren: Estudo comparativo entre a fasciectomia simples e fasciectomia associada a injeção de tecido adiposo rico em células.
Grau de Pesquisa: Projeto Regular

APRECIÇÃO GERAL DA PROPOSTA

2º PARECER

- Considero uma boa opção ter reduzido os grupos para apenas 2, uma vez que o número de pacientes por grupo necessário é grande (92). Resta a dúvida se o grupo conseguirá recrutar e operar 184 pacientes no período de 36 meses.
 - Melhora da parte estatística e randomização.
 - A título de informação aos autores, o TCLE pode ser aceito assim, mas faltaram duas coisas consideradas importantes: incluir os riscos (quaisquer) da cirurgia mesmo de técnicas já consagradas e incluir o potencial benefício se injetar a gordura.
 - Por último, sugiro que os pacientes sejam seguidos por período mais longo, pois as recidivas poderão acontecer após 1 ano e o estudo foi dimensionado para recidiva e não melhora clínica

RELATOR
 Relator
 Comissão Científica
 10/06/2014

DECISÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA EM 25.06.2014: Projeto Aprovado com restrições.

Para enviarmos o projeto para submissão da CAPPesq os pesquisadores deverão:

- 1) Os pesquisadores deverão fazer as alterações acima mencionadas no TCLE e encaminhar a Secretaria da Comissão Científica do DOT para reavaliação do Relator
- 2) Anexar todos os documentos relativos ao projeto de pesquisa, inclusive este parecer e o projeto de pesquisa, no cadastro on-line através do site: <http://www.hc.fm.usp.br/> (*Pesquisa = CAPPesq*)
- 3) Preencher a Folha de Rosto da Plataforma Brasil que deverá ser impressa, assinada pelo pesquisador responsável e encaminhada a esta secretaria (**anexa instrução do preenchimento**)

Anexo B - Termo de conhecimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **TRATAMENTO DA MOLÉSTIA DE DUPUYTREN: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A FASCIECTOMIA SIMPLES E A FASCIECTOMIA ASSOCIADA À INJEÇÃO DE TECIDO ADIPOSEO RICO EM CÉLULAS TRONCO.**

2. PESQUISADOR: **Dr. Hugo Nakamoto**

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM: 75.640

UNIDADE DO HCFMUSP: IOT-HC-FMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO RISCO ALTO

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 48 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo, que visa estudar a ação das células-tronco derivadas de tecido adiposo no tratamento da Moléstia de Dupuytren. Comparar sua ação quando associada à técnica tradicional de fasciectomia da aponeurose palmar e à associada à injeção de tecido adiposo rico em células-tronco.

Os pacientes serão divididos de forma aleatória em dois grupos. Os dois grupos serão operados pela mesma técnica cirúrgica porém em um deles será injetado pequena quantidade de células-tronco retiradas da coxa. A aspiração da gordura no lado de dentro da coxa é feita através de uma agulha após anestesia local. Esta técnica já foi provada ser eficiente para o tratamento do Dupuytren podendo diminuir a recidiva da doença.

O procedimento será realizado no centro cirúrgico, com anestesia de todo o braço de modo a garantir total conforto do paciente sem dor alguma. Após a retirada da "corda", que faz o dedo dobrar, serão dados pontos na pele e será feito um curativo com enfaixamento sem imobilização. Se o paciente estiver bem será liberado para casa no mesmo dia com remédio para dor caso seja necessário.

Como todo procedimento cirúrgico, existem alguns riscos relacionados à cirurgia, como por exemplo dor, infecção da ferida operatória, alteração da sensibilidade dos dedos e problemas de cicatrização da ferida. Porém, serão tomadas todas as medidas existentes para prevenir tais complicações e caso ocorram, serão devidamente tratadas pela equipe de Mão e Microcirurgia do Hospital.

O paciente será orientado a procurar o Pronto Socorro do Instituto a qualquer sinal de complicação ou queixa e a equipe de Mão e Microcirurgia estará 24h a disposição na retaguarda do Hospital.

O retorno no ambulatório será feito após 7 dias da cirurgia para retirada dos pontos e análise funcional e do ganho de extensão dos dedos através do exame físico e de um questionário. Não será necessário realizar nenhum exame específico, exceto os exames pré-operatório (exame de sangue, eletrocardiograma do coração e rx do tórax) e avaliação do clínico geral antes da cirurgia.

Será realizada análise clínica durante o acompanhamento ambulatorial.

Em qualquer momento desse estudo você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é o **Dr. Hugo Nakamoto**, que pode ser encontrado no endereço R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 333, 8o andar, telefone: 30817882. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3081882 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3081-7882 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, sendo que o paciente tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais dessa pesquisa e dos resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Existe o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“TRATAMENTO DA MOLÉSTIA DE DUPUYTREN: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A FASCIECTOMIA SIMPLES E A FASCIECTOMIA ASSOCIADA A INJEÇÃO DE TECIDO ADIPOSEO RICO EM CÉLULAS TRONCO”**.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Eu discuti com o Dr. Hugo Nakamoto sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo C - Questionário BMHQ

Instruções: Essa pesquisa solicita sua opinião sobre a sua saúde e suas mãos. Essas informações vão ajudar a acompanhar como você se sente e o quanto é capaz de fazer suas atividades diárias.

Responda **TODAS** as questões marcando apenas uma resposta.

Se você não tem certeza sobre como responder uma questão, por favor, tente responder da melhor maneira possível. **Responda todas as questões, mesmo que você não tenha problemas nas mãos ou punhos.** Algumas questões perguntam sobre sua capacidade para completar certas tarefas. Se você não realiza alguma dessas tarefas, por favor, imagine a dificuldade que você teria ao fazê-la. As perguntas sobre o funcionamento da sua mão incluem o trabalho profissional, doméstico e escolar. Por favor, marque uma resposta para cada pergunta.

1.	No geral, como foi o funcionamento da(s) sua(s) mão(s) na última semana?	Muito Bom 1	Bom 2	Regular 3	Ruim 4	Muito Ruim 5
2.	Qual foi a sensibilidade de sua(s) mão(s) na última semana?	Muito boa 1	Boa 2	Regular 3	Ruim 4	Muito Ruim 5
3.	Qual foi o grau de dificuldade que você teve para segurar uma frigideira na última semana?	Nada Difícil 1	Um pouco difícil 2	Razoavelmente difícil 3	Moderadamente Difícil 4	Muito Difícil 5
4.	Qual o grau de dificuldade você teve para abotoar uma camisa ou blusa na última semana?	Nada Difícil 1	Um pouco difícil 2	Razoavelmente difícil 3	Moderadamente Difícil 4	Muito Difícil 5
5.	Nas últimas 4 semanas, com que frequência você não pôde trabalhar por causa de problemas com sua(s) mão(s) ou seu(s) punho(s)?	Sempre 1	Frequentemente 2	Às vezes 3	Raramente 4	Nunca 5
6.	Nas últimas 4 semanas, com que frequência você demorou mais do que o normal para realizar tarefas por causa de problemas com a(s) mão(s) ou punho(s)?	Sempre 1	Frequentemente 2	Às vezes 3	Raramente 4	Nunca 5
7.	Com que frequência a dor na(s) mão(s) ou punho(s) interferiu em suas atividades diárias (como comer ou tomar banho) na última semana?	Sempre 1	Frequentemente 2	Às vezes 3	Raramente 4	Nunca 5
8.	Descreva o grau de dor em sua(s) mão(s) / seu(s) punho(s), na última semana?	Muito Fraca 1	Fraca 2	Moderada 3	Intensa 4	Muito Intensa 5
9.	Eu estou satisfeito (a) com a aparência de minha(s) mão(s)	Concordo plenamente 1	Concordo 2	Não concordo nem discordo 3	Discordo 4	Discordo plenamente 5
10.	Na última semana, a aparência de minha(s) mão(s) interferiu em minhas atividades diárias habituais.	Concordo plenamente 1	Concordo 2	Não concordo nem discordo 3	Discordo 4	Discordo plenamente 5
11.	Na última semana, você ficou satisfeito(a) com o movimento de seus dedos?	Muito satisfeito 1	Satisfeito 2	Nem satisfeito nem insatisfeito 3	Insatisfeito 4	Muito insatisfeito 5
12.	Na última semana, você ficou satisfeito(a) com o movimento de seu(s) punho(s)?	Muito satisfeito 1	Satisfeito 2	Nem satisfeito nem insatisfeito 3	Insatisfeito 4	Muito insatisfeito 5

8 REFERÊNCIAS

1. Hurst LH. Dupuytren's contracture. In: Wolf FW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH, Cohen MS. *Green's operative hand surgery*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 141-58.
2. Bisson MA, McGrouther DA, Mudera V, Grobbelaar AO. The different characteristics of Dupuytren's disease fibroblasts derived from either nodule or cord: expression of alpha-smooth muscle actin and the response to stimulation by TGF-beta1. *J Hand Surg Br*. 2003;28(4):351-6.
3. Skoff HD. The surgical treatment of Dupuytren's contracture: a synthesis of techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(2):540-4.
4. Gabbiani G, Majno G. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. *Am J Pathol*. 1972;66(1):131-46.
5. Cheung K, Walley KC, Rozental TD. Management of complications of Dupuytren contracture. *Hand Clin*. 2015;31(2):345-54.
6. van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy in dupuytren's disease. *J Hand Surg Br*. 2006;31(5):498-501.

7. van Rijssen AL, Gerbrandy FS, Ter Linden H, Klip H, Werker PM. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *J Hand Surg Am.* 2006;31(5):717-25.
8. Tubiana R. Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. *Ann Chir Main.* 1986;5(1):5-11.
9. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(2):82-90.
10. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med.* 2009;361(10):968-79.
11. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, Cohen B, Kaufman GJ, Lindau T. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (CORDLESS study): 3-year data. *J Hand Surg Am.* 2013;38(1):12-22.
12. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Lindau T. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum

(CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg Am.* 2015;40(8):1597-605.

13. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, Kaufman GJ, Tursi JP, Hurst LC. The efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for 2 dupuytren contractures in the same hand: a prospective, multicenter study. *J Hand Surg Am.* 2015;40(10):1963-71.

14. Verhoekx JS, Mudera V, Walbeehm ET, Hovius SE. Adipose-derived stem cells inhibit the contractile myofibroblast in Dupuytren's disease. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(5):1139-48.

15. Mazzola RF, Mazzola IC. History of fat grafting: from ram fat to stem cells. *Clin Plast Surg.* 2015;42(2):147-53.

16. Hovius SE, Kan HJ, Smit X, Selles RW, Cardoso E, Khouri RK. X Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for Dupuytren disease. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):221-8.

17. Hovius SE, Kan HJ, Verhoekx JS, Khouri RK. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling (PALF): A regenerative approach to dupuytren contracture. *Clin Plast Surg.* 2015;42(3):375-81.

18. Khouri RK, Smit JM, Cardoso E, Pallua N, Lantieri L, Mathijssen IM, Khouri RK Jr, Rigotti G. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(5):1280-90.
19. Pu LL, Yoshimura K, Coleman SR. Future perspectives of fat grafting. *Clin Plast Surg*. 2015;42(3):389-94.
20. Verjee LS, Midwood K, Davidson D, Eastwood M, Nanchahal J. Post-transcriptional regulation of alpha-smooth muscle actin determines the contractile phenotype of Dupuytren's nodular cells. *J Cell Physiol*. 2010;224(3):681-90.
21. Kan HJ, Selles RW, van Nieuwenhoven CA, Zhou C, Khouri RK, Hovius SE. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling (PALF) versus limited fasciectomy in patients with primary dupuytren's contracture: a prospective, randomized, controlled trial. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1800-12.
22. Foucher G, Cornil C, Lenoble E. Open palm technique for Dupuytren's disease. A five-year follow-up. *Ann Chir Main Memb Super*. 1992;11(5):362-6.
23. Georgeu GA, Mayfield S, Logan AM. Lateral digital photography with computer-aided goniometry versus standard goniometry for recording finger joint angles. *J Hand Surg Br*. 2002;27(2):184-6.

24. Foucher G, Medina J, Navarro R. Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results. *J Hand Surg Br.* 2003;28(5):427-31.
25. van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy in dupuytren's disease. *J Hand Surg Br.* 2006;31(5):498-501.
26. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8(4):326-31.
27. Denkler K. Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty.* 2010;10:e15.
28. van Rijssen AL, ter Linden H, Werker PM. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(2):469-77.
29. Kan HJ, Verrijp FW, Huisstede BM, Hovius SE, van Nieuwenhoven CA, Selles RW. The consequences of different definitions for recurrence of Dupuytren's disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(1):95-103.
30. Fernandes CH, Neto JR, Meirelles LM, Pereira CN, Dos Santos JB, Faloppa F. Translation and cultural adaptation of the Brief Michigan Hand Questionnaire to Brazilian Portuguese language. *Hand (NY).* 2014;9(3):370-4.

31. Lanting R, van den Heuvel ER, Werker PM. Clusters in short-term disease course in participants with primary Dupuytren disease. *J Hand Surg Am.* 2016;41(3):354-61.
32. Rodrigues JN, Zhang W, Scammell BE, Chakrabarti I, Russell PG, Fullilove S, Davidson D, Davis TR. Functional outcome and complications following surgery for Dupuytren's disease: a multi-centre cross-sectional study. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016 Jul 29. [Epub ahead of print].
33. Wehrli M, Hensler S, Schindele S, Herren DB, Marks M. Measurement properties of the brief michigan hand outcomes questionnaire in patients with Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am.* 2016;41(9):896-902.
34. Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Mol Biol Cell.* 2001;12(9):2730-41.
35. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg.* 1995;19(5):421-5.
36. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002;13(12):4279-95.

37. Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2003;5(5):362-9.
38. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(3 Suppl):108S-120S.
39. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, Pasini A, Sbarbati A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(5):1409-22.
40. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.