



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Alexandre Manuel Carvalho da Silva Almendra

Novas opções de tratamento das lesões cartilagíneas focais: futuro ou realidade?

março, 2014

FMUP

Alexandre Manuel Carvalho da Silva Almendra

Novas opções de tratamento das lesões cartilagíneas focais: futuro ou realidade?

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ortopedia e Traumatologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel António Pereira Gutierres

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia

março, 2014

FMUP

Eu, Alexandre Manuel Cavallho da Silva Almeida, abaixo assinado, nº mecanográfico 2008 01 288, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20 / 03 / 2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Alexandre Manuel Cavallho da Silva Almeida

NOME

Alexandre Manuel Carvalho da Silva Almeida

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13653259

allux2@gmail.com

911091766

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200801288

2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ortopedia e Traumatologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Novas opções de tratamento das lesões cartilagueiras focais: futuro ou realidade?

ORIENTADOR

Doutor Manuel António Pereira Guterres

COORDINADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/3/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Alexandre Manuel Carvalho da Silva Almeida

Dedicatória

Aos meus pais, à Sofia, ao meu avô e sobretudo à minha avó.

Novas opções de tratamento das lesões cartilagíneas focais: futuro ou realidade?

New treatment options for focal chondral lesions: future or reality?

Alexandre M C S Almendra¹, Manuel A P Gutierrez²

¹ Estudante do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, autor correspondente

² Professor auxiliar, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Hospital São João EPE Porto, 4200-319 Porto, Portugal

Autor correspondente:

Alexandre Manuel Carvalho da Silva Almendra

Rua cândido de Oliveira, nº 75, 2º esquerdo frente; 4715-012; Braga

allux2@gmail.com

(+351) 911 091 766

Para outro autor:

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

Resumo

Objetivo: Rever a patogenia, etiologia e principalmente, as opções de tratamento das lesões cartilagíneas focais do joelho.

Fontes dos dados: Pesquisa em diversas bases de dados, entre elas: *Cochrane Library*, *Bandolier*, *DARE*, *TRIP database*, *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Ebsco*, com artigos publicados entre 1959 e 2013.

Síntese dos dados: O tratamento das lesões da cartilagem hialina constitui um desafio, devido à sua incapacidade de regeneração, por falta de suprimento vascular. Um leque variado de opções está atualmente disponível, desde modalidades conservadoras a variadas técnicas cirúrgicas. Analisámos as indicações e resultados destas, caracterizando as técnicas de revascularização, paliativas e de substituição. Sintetizamos esta informação num algoritmo de tratamento que pensamos poder dar um contributo para uma melhor abordagem.

Conclusões: A opção de tratamento escolhida (conservadora ou cirúrgica) deve considerar o grau, tamanho e localização da lesão, integrando também dados relativos à idade, nível de atividade e expectativas do paciente. As modernas técnicas de autotransplante, quer por mosaicoplastia quer por culturas de condrócitos, apresentam resultados promissores nas lesões mais avançadas.

Palavras-chave: articular cartilage; knee injuries; chondral defects; focal chondral defects; microfracture; mosaicplasty; chondrocyte implantation; gene therapy

Abstract

Aim: Review the pathogenesis, aetiology and mainly the treatment options of focal chondral lesions of the knee.

Data sources: A survey was conducted in several databases, including *Cochrane Library*, *Bandolier*, *DARE*, *TRIP database*, *PubMed*, *ScienceDirect* and *Ebsco*, with articles published between 1959 and 2013.

Data synthesis: The treatment of hyaline cartilage lesions poses a challenge, due to its inability of regeneration, considering its lack of vascular supply. A wide variety of options is currently available, since conservative modalities to various surgical techniques. We analyzed these options' indications and results, characterizing revascularization, palliative and substitution techniques. We summarized this information in one treatment algorithm which we think could give a precious contribute for a better approach.

Conclusions: The treatment option selected (conservative or surgical) should consider the degree, size and localization of the lesion, combining also data related to age, level of activity and patients' expectations. The modern techniques of auto-transplant, either *mosaicplasty* or either chondrocytes cultures, show promising results in more advanced lesions.

Keywords: articular cartilage; knee injuries; chondral defects; focal chondral defects; microfracture; mosaicplasty; chondrocyte implantation; gene therapy

INTRODUÇÃO

As lesões cartilagíneas do joelho representam uma causa significativa de morbidade e constituem um aliciante desafio terapêutico para os médicos. Já em 1743, o famoso anatomista inglês *William Hunter* escreveu o seguinte: “Desde Hipócrates à actualidade é universalmente aceite que a cartilagem ulcerada é um problema e que, uma vez destruída, não se regenera.”⁽¹⁾

A prevalência desta patologia é difícil de definir com precisão pois diferentes percentagens são apresentadas pelos vários estudos realizados. Curl et al., numa revisão de 31.516 artroscopias ao joelho, concluiu que 63% dos joelhos apresentavam lesões cartilagíneas.⁽²⁾ Widuchowski et al., numa análise retrospectiva de 25.124 artroscopias ao joelho, encontrou lesões condrais em 60% dos pacientes.⁽³⁾ Por sua vez, Aroen A. et al, num estudo que incluiu 933 artroscopias ao joelho, encontrou patologia da cartilagem articular em 66% dos doentes.⁽⁴⁾ Convém salientar que esta prevalência é maior nos atletas e nos indivíduos com mais de 40 anos de idade.⁽²⁾⁽⁵⁾

A cartilagem é uma estrutura extremamente vulnerável e que quando lesionada, apresenta uma capacidade de reparação limitada, muito por culpa da sua baixa vascularização e à presença de poucas células especializadas e com baixa actividade mitótica.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾ Apesar de algumas lesões cartilagíneas serem assintomáticas, a maioria manifesta-se com um quadro de dor contínua, diminuição da capacidade funcional e, a longo prazo, aumenta o risco de desenvolvimento de osteoartrose.⁽⁹⁾

Atualmente, os médicos dispõem de um leque muito variado de opções para o tratamento destas lesões, englobando desde métodos conservadores até técnicas mais invasivas.⁽¹⁰⁾ No entanto, a decisão de como tratar as lesões cartilagíneas focais (LCF) do joelho é uma questão para a qual ainda não existe um consenso.⁽¹¹⁾

Independentemente da técnica utilizada, o resultado final não difere muito entre os diferentes tratamentos e consiste, na maioria das vezes, num tecido fibroso de reparação que substituiu a cartilagem hialina. Este novo tecido, não partilha com a cartilagem hialina, das mesmas características biomecânicas necessárias ao suporte de forças compressivas distribuídas ao longo do joelho, originando a longo prazo recidiva das queixas e alterações degenerativas.⁽¹⁰⁾

Dada a elevada prevalência desta patologia, estão a ser endividados esforços para serem desenvolvidas novas técnicas como os fatores de crescimento, terapia génica e matrizes biológicas (bioscaffolds).

CARTILAGEM HIALINA: ESTRUTURA E FUNÇÃO

A cartilagem hialina é constituída por vários constituintes, entre eles, condrócitos, colagénio, proteoglicanos, proteínas não-colagenosas e água.⁽¹²⁾ Os dois principais componentes são os proteoglicanos (que hidratam a cartilagem) e colagénio tipo II (que forma uma rede de fibrilas que confere resistência á tração).⁽¹³⁾

Das suas funções destacam-se a capacidade de absorção, suporte de carga, minimização do atrito e proteção do osso subcondral.

Enquanto as lesões de alguns tecidos musculo-esqueléticos, como o osso, levam á activação de sistemas de reparação/regeneração que têm como resultado a formação de um tecido totalmente funcional e idêntico ao tecido pré-lesão, nas LCF existem uma série de limitações á sua reparação intrínseca. Em primeiro, por ser um tecido avascular, limita o acesso a nutrientes necessários para os processos energéticos de reparação bem como a remoção dos metabolitos em excesso; além disso, é um tecido relativamente acelular, existindo poucas células disponíveis para a regeneração.^{(14) (15)}

Estes condicionantes, limitam a capacidade de regeneração da cartilagem a um tecido fibrocartilágíneo que tem uma composição molecular (maior concentração de colagénio tipo I e menor de colagénio tipo II e proteoglicanos) e um comportamento biomecânico diferentes da cartilagem hialina original.^{(14) (15)}

Assim sendo, uma lesão cartilágínea apresenta uma probabilidade de regeneração mínima, a menos que seja submetida a intervenção. Esta tem como objectivo a formação de um tecido de substituição o mais parecido possível com a cartilagem hialina original.

ETIOLOGIA DAS LESÕES CARTILAGÍNEAS

As lesões cartilágíneas podem ser classificadas em focais e degenerativas. As lesões focais, sobre as quais nos vamos centrar nesta revisão, são bem delimitadas e frequentemente causadas por traumatismo, *osteocondritis dissecans* ou osteonecrose. Por sua vez, as lesões degenerativas têm contornos mal definidos e resultam de instabilidade ligamentar, lesões meniscais, desalinhamento ou osteoartrose.⁽¹⁰⁾

A causa mais comum das lesões focais é o trauma, geralmente causado por actividades desportivas ou acidentes. Nestas situações as forças de cisalhamento

formadas têm como resultado uma fratura de stress na cartilagem e, por vezes, no osso subcondral. A faixa etária mais comumente atingida é entre os 20-40 anos.

Quanto á *osteocondrite dissecans* é, em 60% dos pacientes, causada por microtrauma recorrente dos côndilos femorais. ⁽¹⁶⁾

Por sua vez, a osteonecrose pode ser primária (espontânea/avascular) ou secundária a diversos fatores como a corticoterapia, pós-meniscectomia, alcoolismo, entre outros. ⁽¹⁷⁾

As LCF têm uma etiologia multifatorial em que o papel do tratamento profilático é controverso, sendo por isso necessário encontrar opções de tratamento viáveis, uma vez que aumentam o risco de aparecimento de lesões degenerativas. ^{(9) (10)}

CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES CARTILAGÍNEAS DO JOELHO

Os novos métodos de diagnóstico facilitaram a visualização da cartilagem articular e permitiram a descrição macroscópica das lesões bem como o enquadramento das mesmas com os fatores desencadeantes e sintomas. (imagem 1)

Para uma melhor orientação terapêutica das lesões cartilagíneas foram então desenvolvidos sistemas de classificação simples e fáceis de usar.

O sistema de classificação de Outerbridge foi o primeiro a ser desenvolvida e baseia-se na classificação das lesões de acordo com o seu aspecto grosseiro, visualizado nas artroscopias. (Grau 0: Cartilagem articular normal; Grau I: Cartilagem amolecida, com bolhas ou tumefacções; Grau II: Fissuras parciais e fendas da cartilagem com < 1cm de diâmetro; Grau III: Fissuras totais, com atingimento do osso subcondral com > 1cm de diâmetro; Grau IV: Exposição do osso subcondral) ^{(12) (18)}

Apesar do aparecimento de outros métodos mais completos, este sistema é simples e útil na prática clínica, pelo que se mantém, ainda hoje, como uma das classificações mais usada. ⁽¹⁹⁾

Com o desenvolvimento de métodos de diagnóstico mais sofisticados, foram criados novos sistemas de classificação mais completos, como o da *international cartilage repair society* (ICRS). Este sistema considera, para além do aspecto macroscópico da lesão, a sua espessura cartilagínea, sendo dividido em ⁽¹⁹⁾:

- Grau I: Fissura superficial;
- Grau II: Espessura < 50%;
- Grau III: Espessura > 50%, até perda total da espessura;

- Grau IV: Lesão osteocondral com extensão até ao osso;
- Grau V: Lesão de *Osteocondritis Dissecans*;
- Grau VI: Exposição do osso subcondral

TRATAMENTO CONSERVADOR

O tratamento conservador tem como objetivo o atraso da progressão da doença, bem como o seu alívio sintomático e não a cura das lesões cartilagíneas.

Este deve ser considerado como primeira opção nos doentes levemente sintomáticos e em estágios muito precoces da doença, em que o tratamento cirúrgico tem mais malefícios que benefícios.⁽¹⁰⁾

O tratamento dos pacientes assintomáticos, cujo diagnóstico de LCF é acidental, é uma questão que se mantém problemática. Atualmente, o único estudo disponível que acompanhou por um longo período de tempo este tipo de doentes, foi desenvolvido por Messner e Maleitus. Eles concluíram que 22 dos 28 doentes têm bons a excelentes resultados sem qualquer tratamento e, quando reavaliados 14 anos mais tarde, apresentavam alterações radiológicas que permitiram concluir que lesões assintomáticas podem evoluir para lesões permanentes e graves.⁽²⁰⁾

O tratamento conservador pode ser dividido em medidas de suporte gerais, de fisioterapia e farmacológica.

Nas primeiras, destacam-se o repouso, o gelo, uso de sistemas de apoio (canadianas e ortótese) e a perda de peso, com o objetivo de diminuir a carga sobre o membro, proporcionando ao mesmo tempo alívio sintomático.^{(21) (22) (23) (24)}

O recurso às técnicas disponíveis de fisioterapia, permite o fortalecimento muscular e proteção do membro.^{(21) (22) (23) (24)}

A abordagem farmacológica é variada e incorpora analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e corticóides injectáveis.^{(21) (22) (23) (24)}

Apesar da melhoria sintomática proporcionada por este tratamento, não existe evidência de melhoria estrutural das LCF, isto é, não promovem a regressão das lesões. O seu interesse nas lesões focais é limitado, devendo apenas ser considerado em crianças e como tratamento a longo prazo nos indivíduos mais velhos, bem como naqueles onde a osteoartrose se encontre estabelecida.^{(11) (12)}

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Nas últimas duas décadas, com o envelhecimento da população, aumentou o número de pessoas com LCF, pelo que diversas técnicas foram estudadas e desenvolvidas. Contudo, apesar deste esforço, a escolha do tratamento ideal continua a ser um desafio para os ortopedistas. ^{(25) (26) (27)}

A cirurgia deve ser considerada quando estamos perante lesões ICRS III e IV ou após falência do tratamento conservador no alívio sintomático. ⁽²⁸⁾

As estratégias terapêuticas devem basear-se nas características da lesão (tamanho, o grau e localização), assim como na idade do doente e nas suas expectativas com a modalidade de tratamento. ^{(28) (29)}

Nas lesões localizadas no compartimento tibiofemoral, o tamanho da lesão é o principal determinante na escolha do procedimento. Como tal, nas lesões de pequenas dimensões ($<2\text{-}4\text{ cm}^2$), a microfratura e o autoenxerto osteocondral são as técnicas preferidas, obtendo bons/excelentes resultados em 60% a 80% dos pacientes. ⁽²⁸⁾ Quanto às lesões de maiores dimensões ($>2\text{-}4\text{ cm}^2$), o autoenxerto de condrócitos/ autoenxerto de condrócitos induzido por matriz e o aloenxerto osteocondral são as modalidades de eleição, uma vez que produzem bons/excelentes resultados em mais de 70% dos pacientes. ⁽²⁸⁾

Por sua vez, nas lesões localizadas na rótula, os resultados obtidos com qualquer uma das técnicas disponíveis são piores do que nas lesões situadas nos côndilos. Embora não exista nenhuma técnica de eleição para estas lesões, o autoenxerto de condrócitos/ autoenxerto de condrócitos induzido por matriz é a técnica que, atualmente, demonstrou melhores resultados. É importante salientar que a correcção concomitante de factores adversos, como o movimento anormal da rótula, é crucial para o sucesso do tratamento. ⁽²⁸⁾

Há que ter em conta determinadas situações que contraindicam a cirurgia, nomeadamente ser fumador, obeso (índice de massa corporal (IMC) $>35\text{ Kg/m}^2$), ter uma condição inflamatória ou uma comorbilidade articular (mau alinhamento, lesão meniscal ou ligamentar). ⁽²⁸⁾

Atualmente, a maioria das técnicas utilizadas no tratamento das LCF raramente conseguem restabelecer a superfície articular normal com cartilagem hialina, mas sim com fibrocartilagem ⁽³⁰⁾

Genericamente, as modalidades cirúrgicas podem ser organizadas em 5 categorias: revascularização (drilling retrógrado), paliativas (lavagem e desbridamento), estimulação da medula (furagens/perfurações, artroplastia por abrasão, microfratura), técnicas de substituição (enxerto) e técnicas recentes/em estudo (técnicas celulares autólogas, autoenxertos de condrócitos e autoenxertos de condrócitos induzidos por matriz, fatores de crescimento, terapias genéticas e matrizes biológicas (Bioscaffolds)).

Qualquer uma destas técnicas tem como objetivo restaurar e preservar a função da cartilagem (maior produção de colagénio tipo II), aliviar a dor e minimizar a progressão para osteoartrite. ⁽²⁹⁾

Nesta revisão será feita uma descrição das principais técnicas cirúrgicas utilizadas para o tratamento das LCF do joelho.

TÉCNICAS DE REVASCULARIZAÇÃO

1 DRILLING RETRÓGRADO

O drilling retrógrado é uma técnica na qual se produzem canais vasculares até ao osso subcondral, permitindo a revascularização da cartilagem sem a atravessar, evitando assim a sua lesão iatrogénica. ^{(31) (32)}

As suas indicações são lesões ICRS I-II, estáveis e com cartilagem preservada da *osteocondrite dissecans*. É, no entanto, importante salientar que as crianças com este tipo de lesões são tratadas preferencialmente de maneira conservadora. ^{(31) (32)}

Inicia-se pela introdução de um fio guia por via percutânea, abaixo da epífise que, auxiliado por controlo de intensificador de imagem, é direccionado até ao centro da lesão. Depois de assegurada a integridade da cartilagem hialina através de artroscopia, criam-se um ou mais túneis de 3-4 mm até ao osso subcondral, dependendo do tamanho da lesão, permitindo assim o aporte de sangue ao local da lesão, essencial para a sua regeneração. ^{(31) (32)}

TECNICAS PALIATIVAS

1. LAVAGEM E DESBRIDAMENTO

A lavagem artroscópica permite retirar os mediadores inflamatórios e partículas livres da cartilagem alojadas na cavidade sinovial, causando sinovites ou derrames articulares. ^{(10) (11)}

Por sua vez, o desbridamento da cartilagem (condroplastia) permite a remoção de partículas ou bordos livres que entram em colisão na articulação. ^{(10) (11)} Pode ser realizado por diversas técnicas, nomeadamente a curetagem e o desbridamento mecânico com *shaver*, ainda que esta última não produza uma superfície articular lisa podendo eventualmente originar uma lesão adicional na cartilagem. ⁽¹⁸⁾

Hubbard et al, num estudo prospetivo em pacientes com lesões cartilagíneas no joelho IRSC grau III e IV, comparou um grupo tratado com desbridamento e outro com lavagem. No grupo submetido ao desbridamento, 80% dos pacientes tiveram alívio sintomático no final do primeiro ano comparado com os 20% do grupo tratado com lavagem. Os resultados pioraram ao fim de 5 anos, indicando o pobre benefício a longo prazo destas duas técnicas, quando isoladas no tratamento das LCF. ⁽³³⁾

Num inquérito realizado na Europa em 2011, Salzmann Gian M. et al, concluíram que, independentemente do tamanho da lesão, o desbridamento artroscópico é a técnica mais utilizada no tratamento das lesões cartilagíneas focais. Nesse estudo, o desbridamento mostrou ser a técnica preferida (54,1%) para as lesões IRSC grau I e II e permanece como umas das três mais utilizadas, geralmente em combinação com outras técnicas, nas lesões IRSC grau III e IV. ⁽³⁴⁾

Estes métodos tornaram-se bastante populares graças à sua facilidade técnica, baixo custo e à possibilidade de serem executados em associação com outros procedimentos artroscópicos, como a reparação meniscal e a reconstrução ligamentar. ⁽³⁵⁾ No entanto, apesar da sua relativa eficácia no alívio dos sintomas, não existe evidência de benefício nas lesões condrais a longo prazo, pelo que outras técnicas têm de ser implementadas e testadas. ⁽³⁶⁾

TÉCNICAS DE ESTIMULAÇÃO DA MEDULA

1. ARTROPLASTIA POR ABRASÃO

A artroplastia por abrasão foi introduzida em 1980 por Johnson e consistia na remoção artroscópica de 1-3 mm de cartilagem com o auxílio de um *shaver*.⁽³⁷⁾

É de simples execução e consiste na remoção da camada superficial do osso subcondral, permitindo que o sangue e as células mesenquimatosas atinjam a zona de lesão, estimulando a reparação através da formação de fibrocartilagem.⁽³⁸⁾

Vários investigadores colocaram em causa a sua natureza traumática pela remoção de grande quantidade de osso subcondral. De fato, num estudo retrospectivo realizado por Bert e Maschka, 33% dos pacientes sofreram um decréscimo dos *scores* de avaliação funcional após a cirurgia.⁽³⁹⁾

Atualmente, é maioritariamente combinada com outras técnicas, nomeadamente lavagem, desbridamento e menisctomia parcial.^{(34) (40)}

Os diversos estudos realizados revelaram resultados heterogêneos, não existindo nenhum que seja capaz de apresentar dados consistentes ou resultados satisfatórios no tratamento das LCF.⁽¹⁰⁾

2. FURAGEM OU TÉCNICA DE PRIDIE

Técnica popularizada por Pridie em 1959, quando descreveu o crescimento de tecido fibroso em superfícies articulares previamente submetidas à realização de furos no osso subcondral.⁽⁴¹⁾

Inicialmente prepara-se o local da lesão, removendo os bordos soltos de cartilagem. Depois, com o auxílio de uma broca mecânica ou manual, perfura-se o leito desta até ao osso trabecular, permitindo o acesso do sangue e células mesenquimatosas ao local da lesão. Forma-se um tecido de reparação que consiste numa mistura de cartilagem hialina com fibrocartilagem.⁽¹⁸⁾

Esta técnica foi bastante utilizada no tratamento das lesões cartilagíneas focais de pequenas dimensões até ao início dos anos 90, momento em que começou a ser substituída pelas microfraturas, que apresentam menor probabilidade de necrose térmica associada.⁽⁴²⁾

Dada a facilidade de execução e o seu baixo custo, é uma técnica ainda muito utilizada na *osteocondrite dissecans*.⁽⁴³⁾

3. MICROFRATURAS

As microfraturas foram desenvolvidas por Steadman no final da década de 90, como resposta às limitações das outras técnicas de estimulação de medula.⁽⁴⁴⁾ Esta apresenta a vantagem de evitar a geração de calor e de apresentar melhor acessibilidade, através do uso de instrumentos angulados, atingindo locais inacessíveis à técnica de furagem.^{(44) (45) (46)}

É bastante simples, com uma taxa de recuperação rápida e um baixo custo; além disso, tem uma baixa morbidade associada.^{(47) (48) (49)}

Actualmente, é considerada como 1º linha no tratamento dos pacientes com lesões cartilagíneas pequenas (<2-4 cm²), ICRS grau III e IV, com pouca ou nenhuma perda óssea e baixa actividade física.⁽²⁸⁾

O sucesso clínico das microfraturas não depende apenas das características da lesão, mas também da idade dos doentes.^{(13) (29)} Dos estudos realizados, os resultados forem melhores nos indivíduos mais jovens.^{(47) (50)}

Esta técnica começa pela remoção de todos os fragmentos periféricos da cartilagem, criando margens verticais na lesão, facilitando a ligação do tecido de reparação que se irá formar.^{(12) (13) (29) (49)}

Posteriormente, perfura-se o osso subcondral da periferia para o centro com uma distância de 3-4 mm entre cada furo. (imagem 2) O resultado final é a formação de uma região que ficará coberta de sangue e que dará origem a um coágulo que vai iniciar o processo de reparação.^{(12) (13) (29) (49)}

As análises histológicas mostraram que o tecido formado é uma mistura de fibrocartilagem (a maioria) e cartilagem hialina que não é suficiente para áreas sujeitas a grandes pressões pelo que é necessário a formação de tecidos com mais semelhanças com a cartilagem hialina original.⁽⁴⁹⁾

As suas principais complicações são o defeito de preenchimento da lesão, a formação de fissuras condrais e as alterações degenerativas do osso subcondral (cistos, sobrecrecimento ósseo e osteófitos) em 33% dos doentes.^{(45) (49) (51)}

Numa revisão realizada por Mithoefer et al, as microfraturas demonstraram excelentes resultados a curto-prazo, mas a longo prazo os resultados não são tão

encorajadores.⁽⁴⁵⁾ Esta revisão é corroborada por outros estudos que demonstraram bons-excelentes resultados em 60%-80% dos pacientes.^{(47) (52)}

A microfratura é actualmente o *gold-standard* para o tratamento das lesões condrais pequenas, com excelentes resultados a curto/médio-prazo. No entanto, com a deterioração clínica e funcional observada a longo prazo, novas investigações estão a ser realizadas no sentido de melhorar a qualidade do tecido de reparação formado, nomeadamente através da cobertura posterior do leito de lesão submetido às microfraturas, por membranas de colagénio.^{(29) (53)}

TÉCNICAS DE SUBSTITUIÇÃO

1. MOSAICOPLASTIA E AUTOENXERTO OSTEOCONDAL

A mosaicoplastia foi desenvolvida por Hangody no início da década de 90, estando descrita o início da sua aplicabilidade clínica em 1992.^{(54) (55)}

Esta técnica consiste na transferência de pequenos enxertos cilíndricos ($<1\text{ cm}^2$), de áreas não sujeitas a carga (faces dos côndilos femorais), para o local da lesão cartilágnea. (imagem 3) Estes enxertos são impactados de forma a ficarem ao nível da superfície, para evitar bloqueio do joelho com o movimento. Pode ser realizada por cirurgia aberta, através de uma pequena abertura (artrotomia) ou por artroscopia.^{(25) (56)}

O uso de enxertos de diferentes tamanhos permite o preenchimento do defeito em mais de 90%, mas o espaço livre que fica entre os enxertos nunca será preenchido por cartilagem, mas sim por fibrocartilagem. Isto constitui um problema, visto que múltiplos espaços livres preenchidos com fibrocartilagem podem afectar a congruência da articulação e criar um ponto de partida para a degenerescência da cartilagem.^{(12) (25) (29)}

Está indicado no tratamento de pacientes jovens ativos, com lesões ICRS III e IV de pequenas dimensões ($<2\text{-}4\text{ cm}^2$) e perda óssea associada.^{(12) (28) (57)}

A mosaicoplastia é uma técnica de baixo custo e realizada apenas numa etapa. Por sua vez, ao contrário do aloenxerto osteocondral, tem a vantagem de não incorrer em risco de rejeição nem de transmissão de doença.

Em múltiplas análises histológicas mostrou-se que esta técnica preserva a cartilagem hialina após o transplante, o que constituiu uma grande vantagem sobre a microfratura e as outras técnicas de estimulação da medula.^{(58) (59)}

Este método apresenta, no entanto, algumas complicações não desprezíveis, tais como a morbilidade na região dadora, a limitação da quantidade de cartilagem disponível para transplante, o elevado grau de exigência para a sua execução e as diferenças na espessura da cartilagem na zona dadora e na zona da lesão. ^{(12) (29)}

Vários estudos documentaram os resultados obtidos com esta técnica. Hangody et al., num estudo com 155 doentes seguidos durante 5 anos, mostraram um total de 85 doentes que se mantiveram assintomáticos. Na análise histológica, identificaram a presença de fibrocartilagem entre os enxertos de cartilagem hialina. ⁽⁵⁵⁾ Estes resultados foram corroborados por Marcacci et al., num estudo que seguiu, durante 7 anos, 30 doentes submetidos a mosaicoplastia. ⁽⁶⁰⁾

Num outro estudo, Gudas et al, compararam os resultados obtidos com a mosaicoplastia e a microfratura. Nas duas técnicas observou-se uma melhoria sintomática, mas os pacientes tratados com a mosaicoplastia obtiveram melhores resultados. Além disso, dos pacientes tratados com mosaicoplastia, 93% retornaram ao seu nível de actividade inicial porém, dos pacientes tratados com microfratura, apenas 52% conseguiram atingir o mesmo nível de atividade. ⁽⁶¹⁾

2. ALOENXERTO OSTEOCONDRAI

Dadas as limitações relacionadas com o tamanho e com a morbilidade na colheita do autoenxerto, surgiu a necessidade de se utilizar enxerto de cadáver (aloenxerto). As principais indicações desta técnica passam por lesões condrais e/ou osteocondrais $>2\text{-}4\text{ cm}^2$, localizadas nos côndilos femorais ou após falência de outros métodos. ^{(10) (11) (28) (62)} É importante realçar que, ao contrário das outras técnicas, a idade não tem impacto sobre os resultados associados a este tratamento. ⁽²⁸⁾

Ao contrário dos autoenxertos, os aloenxertos têm o risco eventual de transmissão de doenças e de desencadearem respostas auto-imunes. ^{(18) (29)} Estes podem ser criopreservados ou conservados em plasma fresco, sendo que, nesta última forma, só estão disponíveis num curto espaço de tempo (48h-72h). ⁽²⁹⁾

Os enxertos frescos apresentam uma maior viabilidade dos condrócitos, mas também um maior risco de transmissão de infeções. Por sua vez, os criopreservados apresentam uma baixa imunogenicidade e baixo risco de transmissão de doenças, mas a sua viabilidade é menor. ⁽⁶³⁾

É uma técnica exigente e da qual se espera um processo de cura lento. ⁽⁶⁴⁾

As vantagens desta modalidade passam por uma ausência de morbilidade do dador e da limitação pelo tamanho. ⁽⁶⁴⁾

Diversos estudos documentam um sucesso global que ronda 85% quando se usam enxertos livres, principalmente nas lesões monopolares, sendo significativamente menor nas lesões bipolares. ⁽⁶⁴⁾

3. AUTOENXERTO DE CONDRÓCITOS (AUTOLOGOUS CHONDROCYTE IMPLANTATION – ACI)

O autoenxerto de condrócitos em humanos foi realizado inicialmente por *Mats Brittberg* em 1994, tendo publicado um estudo no qual se obtiveram bons a excelentes resultados em 87% dos pacientes submetidos a este procedimento com 73% de cartilagem hialina após biópsia. ⁽⁶⁵⁾

É uma técnica que tem como objectivo recuperar a cartilagem hialina, sendo realizada em duas etapas:

- Primeiro, a colheita de uma pequena quantidade (300 mg) de cartilagem saudável, de zonas do doente não sujeitas a carga (bordo medial do sulco troclear). Este retalho é tratado enzimaticamente para que os condrócitos possam ser isolados e de seguida cultivados durante 4-6 semanas. ⁽¹³⁾

- Numa segunda etapa, retiramos um enxerto de periósseo da tíbia proximal, suturando-o na cartilagem saudável, à volta do defeito. De seguida, a suspensão de condrócitos é injetada no interior do defeito, assim recoberto. ⁽²⁹⁾

Está indicada no tratamento das lesões cartilagíneas focais de maiores dimensões (>2-4cm²), ICRS III e IV e localizadas tanto nos côndilos como na rótula. ^{(28) (29) (62)}

É importante referir que o ACI também pode ser utilizado com sucesso nas lesões mais pequenas. No entanto, dada a elevada morbilidade associada, bem como o seu elevado custo, tornam-no apenas utilizado nestas lesões como último recurso. ⁽²⁸⁾

À semelhança dos outros métodos, também apresenta limitações, nomeadamente o fato de ser uma técnica com duas etapas, com eventual dificuldade técnica no acesso a determinadas estruturas para suturar e consequente morosidade cirúrgica, assim como, longo período de reabilitação e complicações posteriores, relacionadas com o enxerto de periósseo (delaminação, perda de condrócitos para a articulação e hipertrofia). ^{(10) (49)}

Numa revisão sistemática de estudos controlados, Vavken P. *et al.* avaliaram a efetividade do ACI na reparação do joelho, em comparação com outras técnicas disponíveis tanto a nível clínico, como na qualidade do tecido reparado. ⁽⁶⁶⁾

No resultado clínico: Saris *et al.* não encontraram diferenças no *knee injury and osteoarthritis outcome score* (KOOS) entre ACI e microfratura, após 24 meses mas, após 36 meses, os resultados foram melhores no ACI; Knutsen *et al.* não encontraram resultados estatisticamente significativos no score funcional entre ACI e microfratura 2 e 5 anos após a cirurgia; Visna *et al.* comparou ACI e artroplastia por abrasão e encontrou melhores resultados no score Lysholm, *international knee documentation committee* (IKDC) e Tegner com o ACI após 12 meses; Bentley *et al.*, num estudo que comparou ACI com autoenxerto osteocondral não encontrou diferenças significativas entre as duas técnicas; Horas *et al.* também não encontraram diferenças nos scores funcionais 2 anos após o tratamento com ACI ou mosaicoplastia, embora tenha reportado resultados ligeiramente superiores com ACI. ⁽⁶⁶⁾

A qualidade do tecido de reparação também foi avaliada:

-Artroscopicamente: Knutsen *et al.* não encontrou diferenças entre o ACI e a microfratura 2 anos após o tratamento; Bentley *et al.* reportou melhores resultados 1 ano após ACI do que com o autoenxerto osteocondral. ⁽⁶⁶⁾

-Biópsia: Saris *et al.* encontraram melhores resultados com ACI em comparação com microfratura; Knutsen *et al.* não encontraram diferenças estatisticamente significativas após ACI e microfratura; Bentley *et al.* reportou uma superioridade significativa no ACI em relação ao autoenxerto osteocondral. ⁽⁶⁶⁾

-Ressonância Magnética: sem diferenças entre o ACI e a microfratura 36 meses após o tratamento. ⁽⁶⁶⁾

Estes estudos mostraram que não existem resultados suficientemente consistentes para afirmar que o ACI é superior aos outros procedimentos, pelo que esta técnica é muitas vezes usada quando as outras técnicas falham ou nas lesões que envolvem a rótula. ^{(28) (48)}

4. AUTOENXERTO DE CONDRÓCITOS POR INDUÇÃO DA MATRIZ (MATRIX - INDUCED AUTOLOGOUS CHONDROCYTE IMPLANTATION – MACI)

A primeira geração do autoenxerto de condrócitos é o ACI e como vimos anteriormente, apesar de apresentar bons resultados, é tecnicamente exigente e pode apresentar complicações, como a hipertrofia do periósseo (18%).^{(67) (68)} Devido a isto, substituiu-se o periósseo por uma membrana de colagénio, continuando a ser uma técnica de difícil execução (2ª geração).^{(18) (67)}

Surgiu uma terceira geração, que envolve a cultura dos condrócitos numa membrana biodegradável de colagénio tipo I ou III, usualmente chamado como *Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation* (MACI).^{(12) (69) (70)} As indicações da MACI são sobreponíveis com as do ACI, mas, com esta nova técnica, conseguiu-se reduzir a hipertrofia a 5%.⁽⁷¹⁾

O MACI é uma técnica de duas etapas, sendo a primeira em tudo sobreponível à primeira do ACI, a não ser o fato de os condrócitos, depois de separados por processo enzimáticos, serem semeados durante 4 semanas na membrana de colagénio. Num segundo momento, o implante é colocado na lesão por artroscopia ou por uma mini artrotomia.⁽⁶⁷⁾

Com o MACI, temos uma menor morbilidade, uma menor morosidade cirúrgica e uma melhor distribuição dos condrócitos quando comparado com o ACI.^{(12) (67)} Além disso, tal como no ACI, numa análise histológica, verificou-se que cerca de 50% dos pacientes tinham cartilagem hialina ou uma mistura de cartilagem hialina com tecido fibroso.^{(72) (73)}

Num estudo realizado por Elbert *et al.* os pacientes tratados com MACI, foram avaliados clinicamente e por RM, 5 anos após a operação. Foi observada uma melhoria significativa no *score* funcional e 67% das lesões apresentavam preenchimento completo da lesão.⁽⁷⁴⁾

Foram também realizados estudos prospetivos comparando o MACI com as técnicas de estimulação da medula, destacando-se o de Basad *et al.* e o de Kon *et al.* Basad *et al.* mostrou uma superioridade nos resultados do MACI sobre a microfratura, 2 anos após a cirurgia.⁽⁷⁵⁾ Também Kon *et al.* no seu estudo de 5 anos, obteve resultados sobreponíveis.⁽⁷⁶⁾

Por sua vez, Zeifang *et al.* realizou um estudo controlo randomizado, em que comparou o ACI com o MACI aos 12 e 24 meses após operação e não encontrou diferenças estatisticamente significativas no *score* funcional IKDC e de Tegner.⁽⁷⁷⁾ Similarmente, Bartlett *et al.* não obteve resultados estatisticamente significativos entre ACI e MACI no que respeita á avaliação clínica, artroscópica e histológica, um ano após a cirurgia.⁽⁷⁸⁾

Dos resultados de que dispomos actualmente, o MACI demonstrou ser superior á maioria das técnicas utilizadas, mas parece não haver benefício em relação ao ACI. Trata-se de estudos a curto- e médio-prazo, pelo que são necessários estudos a longo prazo para que possamos tirar melhores conclusões.

TERAPIAS BIOLÓGICAS EM INVESTIGAÇÃO

1. FATORES DE CRESCIMENTO

A utilização dos fatores de crescimento tem vindo a ser considerada para o tratamento de patologia das mais diversas áreas da medicina e as lesões cartilagíneas focais no joelho não são exceção à regra.

Os fatores de crescimento têm demonstrado capacidade de estimular as técnicas de reparação, através do recrutamento de condrócitos para o local da lesão, da estimulação da proliferação dos condrócitos (mitogénese) e por aumentar a síntese de matrix extracelular por estas células.⁽⁷⁹⁾

Dos estudos realizados, os fatores de crescimento têm sido usados ora como plasma rico em plaquetas (PRP), que é injetado na zona da lesão e permite uma maior concentração destes componentes, ora como terapias génicas de modificação de células, que levam a uma maior produção de fatores de crescimento no local da lesão por essas mesmas células.⁽⁸⁰⁾

Tanto Filardo *et al.* como Kon *et al.*, nos seus estudos concluíram que a injeção de PRP consegue reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo em pacientes jovens e com baixo grau de degenerescência articular.^{(81) (82)}

Por sua vez, Noh *et al.*, avaliaram a regeneração da cartilagem em modelos animais com o uso de uma mistura no ratio de 3:1 de condrócitos humanos não modificados e condrócitos geneticamente modificados para secretarem uma maior

quantidade de fator transformador de crescimento (TGF). O estudo mostrou que esta técnica é segura e eficaz no desenvolvimento do tecido de regeneração.⁽⁸³⁾

Atualmente, a investigação nesta área tem dado particular interesse ao fator transformador de crescimento beta (TGF- β), proteína óssea morfogenética (BMP) e fator de crescimento de fibroblasto (FGF).

O TGF- β , principalmente o 1 e 3, tem revelado grande capacidade condrogénica com propriedades osteoindutoras.⁽⁸⁴⁾

Quanto ao BMP, principalmente o 2 e o 7, para além das suas propriedades osteoindutoras, tem mostrado um importante papel na proliferação e diferenciação de condrócitos.^{(80) (84)}

O FGF-2, demonstrou um papel crucial na proliferação de células pré-condrócitos durante a indução da condrogénese.⁽⁸⁵⁾

Como se trata de uma técnica recente, é importante fomentar estudos a longo-prazo, no sentido de obter dados mais consistentes sobre os factores com acção benéfica na cartilagem, bem como sobre o desenvolvimento de matrizes que permitam a sua libertação prolongada.

Importa salientar que, embora a sua utilização seja atualmente muito generalizada, a sua aplicação se deve restringir a casos seleccionados, visto que o seu interesse ainda é limitado ao controle temporário da dor, uma vez que ainda não está completamente esclarecido o benefício sobre a regeneração cartilágnea.

2. TERAPIA GENÉTICA

A terapia genética é uma área recente de investigação que tem apresentado muitos avanços nos últimos anos.

A investigação nesta área tem por base a premissa de que, o uso de terapias genéticas combinando a introdução de genes capazes de inibir as atividades catabólicas (IL-10 ou IL1-Ra) e induzir as atividades anabólicas, pode conduzir a uma completa regeneração dos tecidos lesados.⁽²⁹⁾

A terapia genética consiste na manipulação de células estaminais ou condrócitos que passam a expressar nas LCF, genes que codificam fatores de crescimento, aumentando a regeneração.⁽¹⁸⁾

Mason *et al.*, num estudo em que se modificaram células estaminais de forma a expressarem BMP-7 nas lesões osteocondrais dos joelhos de coelhos verificaram que há regeneração óssea e cartilagínea após 12 semanas.⁽⁸⁶⁾

Este método ainda não tem aplicabilidade clínica, embora diversos estudos estejam em curso com os mais variados fatores de transcrição (BMP-7, BMP-2, IGF-1, FGF-2, etc).⁽²⁹⁾

Embora este método ainda esteja em fase experimental, espera-se que a contínua investigação nesta área contribua para o desenvolvimento de técnicas mais eficazes.

3. MATRIZES BIOLÓGICAS (BIOSCAFFOLDS)

As matrizes biológicas são biomateriais que servem como moldes 3D para a proliferação e propagação celular. Na sua produção, podem ser usados materiais naturais (colagénio, cola de fibrina, ácido hialurónico), assim como materiais sintéticos (fibras de carbono, ácidos poliglicólicos).⁽¹⁸⁾

Para promoverem a regeneração do osso e da cartilagem, têm de ter um conjunto de características particulares, nomeadamente serem biodegradáveis, permeáveis, porosas, mecanicamente estáveis, inócuas e têm de servir de suporte temporário para as células (condrócitos ou células estaminais).⁽⁸⁷⁾

Este método tridimensional teve como base o MACI, funcionando como uma espécie de 4º geração de autoenxerto de condrócitos.⁽¹³⁾⁽⁶⁷⁾

Tal como os outros métodos mais recentes, esta é também uma técnica que ainda está a ser desenvolvida e testada em diversos estudos.

Kon *et al.*, avaliou a estabilidade, a segurança e a viabilidade da técnica cirúrgica com estas matrizes. Concluíram que o procedimento é seguro e as suas avaliações imagiológicas mostraram grande estabilidade da matriz biológica. Os resultados clínicos também foram encorajadores.⁽⁸⁸⁾

Supõe-se que esta técnica vai revolucionar a indústria médica na próxima década. No entanto, mais estudos são necessários para definir as suas aplicações de forma concreta.

Algoritmo para o tratamento das LCF no joelho. (Imagem 4)

CONCLUSÃO

As lesões cartilagíneas focais do joelho permanecem ainda hoje como um grande desafio para os ortopedistas. Na escolha da melhor estratégia terapêutica, devemos dar particular atenção ao local, grau e tamanho da lesão. É importante referir que o valor que permite distinguir as pequenas das grandes lesões não é consensual, variando entre os 2 e os 4 cm². Há que ter também em conta, as características do doente, como a idade, o IMC e a estabilidade articular.

Nas lesões levemente sintomáticas e que se encontram em estadios precoces (ICRS I e II), o tratamento conservador deve ser a terapêutica preconizada devido à sua relativa eficácia no alívio sintomático. Perante a falência deste método, o mesmo efeito pode ser obtido pela lavagem e/ou desbridamento. A tentativa de revascularização, através de drilling retrógrado, poderá estar indicada se a cartilagem se mantiver íntegra.

Por sua vez, nas lesões ICRS III e IV, é importante distinguir as lesões localizadas nos côndilos ou na rótula, visto que implicam abordagens diferentes, assim como a sua dimensão.

Nas lesões localizadas nos côndilos com menos de 2-4cm², as estratégias terapêuticas preferidas são a microfratura ou mosaicoplastia. A primeira está mais indicada em pacientes com baixa actividade física e com pouca ou nenhuma perda óssea associada. Por sua vez, o autoenxerto osteocondral deve ser utilizado em pacientes activos e nas lesões com perda óssea concomitante.

Quanto às LCF de maiores dimensões (> 2-4cm²) localizadas nos côndilos femorais, o tratamento de eleição passa pelo aloenxerto osteocondral ou ACI/MACI. Nos indivíduos mais velhos ou com perda óssea associada, o aloenxerto é a técnica preferida.

Por sua vez, as lesões na rótula, ao contrário das acima descritas, estão associadas a piores resultados, independentemente do método utilizado. Nestas, a modalidade cirúrgica com mais sucesso foi o ACI/MACI, sendo por isso a escolha de eleição. É importante destacar que também aqui, o sucesso do tratamento está dependente da correcção de comorbilidades associadas, como o mau alinhamento articular.

Novas modalidades terapêuticas estão em estudo, nomeadamente a aplicação de fatores de crescimento, a terapia genética e as matrizes biológicas, podendo vir a

revolucionar o tratamento das LCF, mas até à data, ainda não existem resultados a longo prazo que nos permitam definir as suas indicações.

Anexos



1. A RM permite a caracterização da lesão em termos de localização, extensão e grau, sendo essencial para a definição da estratégia terapêutica.

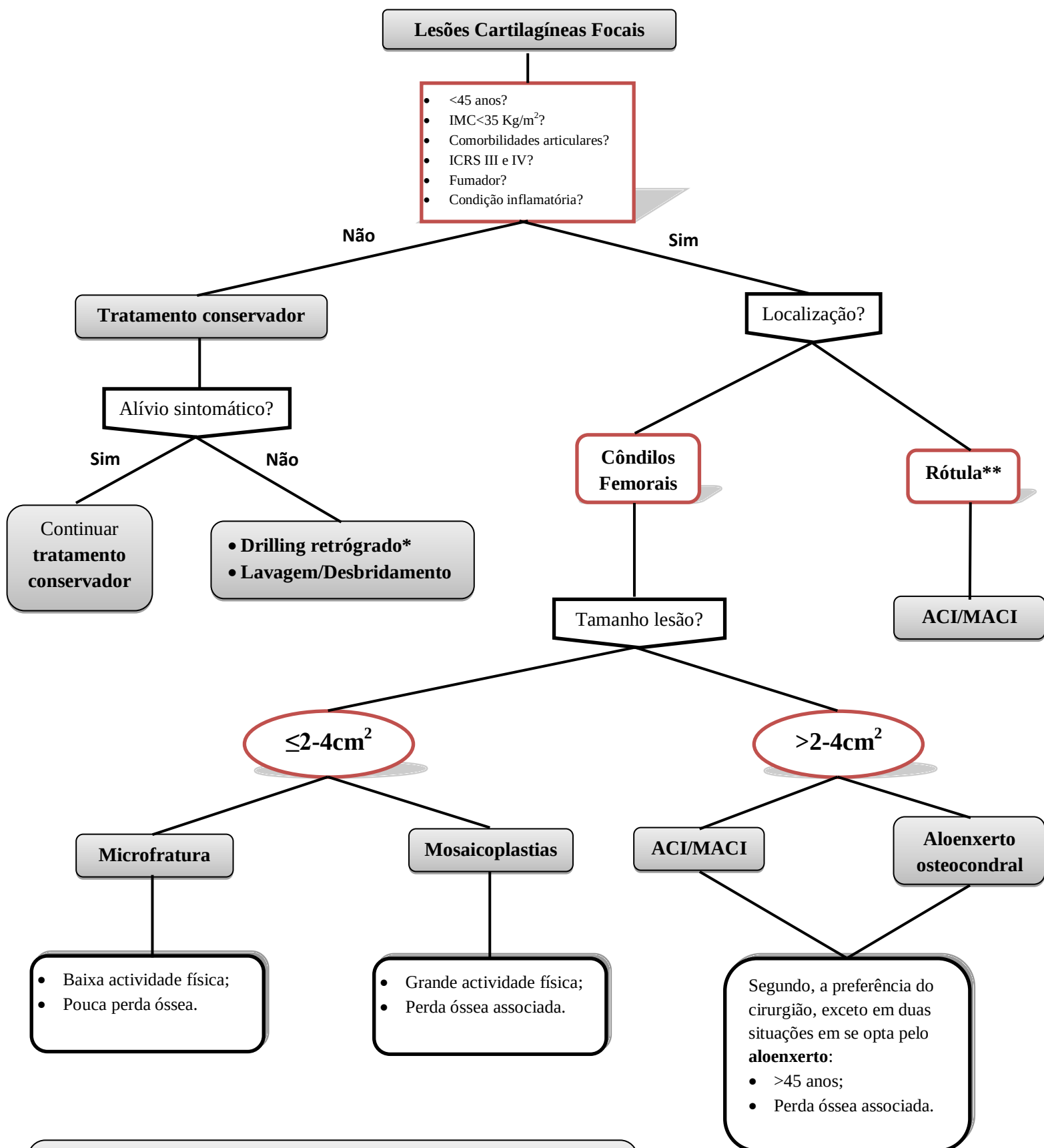


2. Posicionamento correto das microfraturas, equidistantes 3-4 mm



3. Imagem de RM de lesão tratada com mosaicoplastia, controlando a posição do cilindro osteocondral e a sua integração.

4. Algoritmo para o tratamento das LCF no joelho.

*: Na **osteocondrite dissecans** grau I-II;**: Podem ser usadas qualquer uma das técnicas de substituição, mas o **ACI/MACI** estão associados a melhores resultados nesta localização.

Referências

1. Hunter W. Of the structure and disease of articulating cartilages.1743. Clin Orthop Relat Res. 1995 Aug; (317):3-6.
2. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poechling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. Arthroscopy. 1997 Aug; 13 (4):456-60.
3. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects in 1000 knees arthroscopies. Knee. 2007; 14:177-82.
4. Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. Am J Sports Med. 2004 Jan-Feb; 32:211-5.
5. Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston Ra, Brophy RH. Prevalence of chondral defects in athletes`knees: a systematic review. Med Sci Sports Exerc. 2010 Oct; 42 (10): 1795-801.
6. Newman AP. Articular cartilage repair. Am J Sports Med. 1998 Mar-Apr; 26(2):309-24.
7. O`Driscoll SW. The healing and regeneration of articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 1998; 80:1795-17.
8. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 1993 Apr; 75 (4):532-53.
9. Gelbert AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. Ann Intern Med. 2000 Sep; 133(5): 321-8.
10. Craig W, David JW, Ming HZ. A current review on the biology and treatment of articular cartilage defects (part I + part II). J Musculoskelet Res. 2003; 7 (3 e 4):157-24.
11. Browne JE, Branch TP. Surgical alternatives for treatment of articular cartilage lesions. J Am Acad Orthop Surg. 2000 May-Jun; 8(3):180-9.
12. Saha MR, Kaplan KM, Meislin RJ, Bosco JA 3rd. Articular cartilage restoration of the knee. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007; 65 (1):51-9.

13. Kalson SN, Gikas PD, Briggs TWR. Current strategies for knee cartilage repair. *Int J Clin Pract.* 2010 Sep; 64(10); 1444-8.
14. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ. Biomechanical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg Am*; 1980 Jan; 62(1):79-10.
15. Cheung HS, Lynch KL, Johnson RP, Brewer BJ. In vitro synthesis of tissue-specific type II collagen by healing cartilage. I. Short-term repair of cartilage by mature rabbits. *Arthritis Rheum.* 1980 Feb; 23(2):211-9.
16. Bianchi G, Paderni S, Tigani D, Mercuri M. Osteochondritis dissecans of the lateral femoral condyle. *Chir Organi Mov.* 1999 Apr-Jun; 84(2):183-7.
17. Pate DV, Breazeale NM, Behr CT, Warren RF, Wickiewicz TL, O'Brien SJ. Osteonecrosis of the knee: current clinical concepts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1998; 6(1):2-11.
18. Falah M, Nierenberg G, Soudry M, Hayden M, Volpin G. Treatment of articular cartilage lesions of the knee. *Int Orthop.* 2010 Jun; 34(5):621-30.
19. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patella. *J Bone Joint Surg Br.* 1961 Nov; 43:752-7.
20. Messner K, Maletius W. The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiologic follow-up on 28 young athletes. *Acta Orthop Scand.* 1996 Apr; 67(2):165-8.
21. Articular cartilage restoration of the knee. [Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007] – PubMed result [Internet]. [citado 2011 Fev 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539762>
22. ScienceDirect - Current Orthopaedics : Isolated chondral injuries of the knee (diagnosis and treatment) [Internet]. [citado 2011 Fev 2]; Available from: <http://www.sciencedirect.com>
23. Cole BJ, Cohen BC. Chondral Injuries of the Knee. A contemporary view of cartilage restoration. Orthopedic special edition. 2000
24. Famworth L. Osteochondral defects of the knee. *Orthopedics.* 2000 Feb; 23(2):146-9.
25. Hangody L, Rathonyi GK, Duska Z, Vasarhelyi G, Fules P, Modis L. Autologous osteochondral mosaicplasty: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Mar; 86 (1):65-7.

26. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85(2):58-11.
27. Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loret I. Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2002 May; 10 (3):154-9.
28. Gomoll AH, Farr J, Gillogly SD, Kercher J, Minas T. Surgical management of articular cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Oct 20; 92: 2470-20.
29. Vaquero J, Forriol F. Knee chondral injuries: clinical treatment strategies and experimental models. *Injury.* 2012 Jun; 43(6):694-11.
30. Odenbring S, Egund N, Lindstrand A, Lohmander LS, Willén H. Cartilage regeneration after proximal tibial osteotomy for medial gonarthrosis: an arthroscopic, roentgenographic and histologic study. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 Apr; 277:210-6.
31. Goebel S, Steinert A, Rucker A, Rudert M, Barthel T. Minimally invasive retrograde drilling of osteochondral lesions of the femur using an arthroscopic drill guide. *Oper Orthop Traumatol.* 2011 Apr; 23 (2):111-9.
32. Boughanem J, Riaz R, Patel RM, Sarwark JF. Functional and radiographic outcomes of juvenile osteochondritis dissecans of the knee treated with extra-articular retrograde drilling. *Am J Sports Med.* 2011 Aug; 39:2212-5.
33. Hubbard MJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. A five-year study. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Mar; 78(2):217-9.
34. Salzmann GM, Niemeyer P, Steinwachs M, Kreuz PC, Sudkamp NP, Mayr HO. Cartilage repair approach and treatment characteristics across the knee joint: a European survey. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Mar; 131(3):283-8.
35. Montgomery RS, Foster DB, Ngo SS, Terrel RD, Wang JC, Petrigliano FA, et al. Trends in the surgical treatment of articular cartilage defects of the knee in the United States. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013 Jul 30; 13:2614-9
36. Moseley JB, O'Malley K, Peterson NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11; 347:81-8.
37. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy.* 1986; 2(1):54-15.

38. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty. *Operative arthroscopy*, 2nd edn. Philadelphia, Lippincott-Raven. Pp 427-446.
39. Bert JM, Maschka K. The arthroscopic treatment of unicompartmental gonarthrosis: a five-year follow-up study of abrasion arthroplasty plus arthroscopic debridement and arthroscopic debridement alone. *Arthroscopy*. 1989; 5(1):25-7.
40. Merchan E, Galindo E. Arthroscopic-guided surgery versus nonoperative treatment for limited degenerative arthritis of the femorotibial joint in patients over 50 years of age: a prospective comparative study. *Arthroscopy*. 1993; 9 (6):663-7.
41. Pridie AH. The method of resurfacing osteoarthritic knee. *J Bone Joint Surg*. 1959; 41:618-5.
42. Blevins FT, Steadman JR, Rodrigo JJ, Silliman J. Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance. *Orthopedics*. 1998 Jul; 21(7): 761–7.
43. Hefti F, Brunner R, Freuler F, Hasler C, Jundt G. *Pediatric Orthopedics in Practice*. Berlin: Springer; 2007.
44. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Britt KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results. *Oper Tech Orthop*. 1997; 7:300-4.
45. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, et al. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee: a prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Sep; 87(9):1911-20.
46. Gill TJ, Asnis PD, Berkson EM. The treatment of articular cartilage defects using the microfracture technique. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006 Oct; 36(10):728-10.
47. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2003 May-Jun; 19(5): 477-7.
48. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med*. 2009 May; 37(5): 902-8.

49. Hong-Chul L, Ji-Hoon B, Sang-Heon S, Young-Eun P, Seung-Ju K. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Aug; 470(8): 2261-7.
50. Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, Niemeyer P, et al. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger?. *Arthroscopy*. 2006 Nov; 22(11): 1180-6.
51. Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad SJ, Uhl M, et al. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Nov; 14(11): 1119-25.
52. Asik M, Ciftci F, Sen C, Erdil M, Atalar A. The microfracture technique for the treatment of full-thickness articular cartilage lesions of the knee: midterm results. *Arthroscopy*. 2008 Nov; 24(11):1214-20.
53. Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A. Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Sep 20; 13: 2676-8.
54. McCoy B, Miniaci A. Osteochondral autograft transplantation/mosaicplasty. *J Knee Surg*. 2012 May; 25 (2): 99-9.
55. Hangody L, Kish G, Karpati Z. Osteochondral plugs: autogenous osteochondral mosaicplasty for treatment of focal chondral and osteochondral articular defects. *Operat Tech Orthop*. 1997; 7:312.
56. Huntley JS, McBirnie JM, Simpson AH, Hall AC. Cutting-edge design to improve cell viability in osteochondral grafts. *Osteoarthritis cartilage*. 2005 Aug; 13(8): 665-6.
57. Hangody L, Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85: 25-7.
58. Jakob RP, Franz T, Gautier E, Mainil-Varlet P. Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results and reflections. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Aug; 401:170-14.
59. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint: a prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Feb; 85: 185-7.

60. Marcacci M, Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Zafagnini S. Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7 years follow-up. *Am J Sports Med.* 2007 Dec; 35(12):2014-7.
61. Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Toliusis V, Bernotavicius G, et al. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy.* 2005 Sep; 21 (9):1066-9.
62. Jones DG, Peterson L. Autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Nov; 88:2502-20.
63. Ozturk A, Ozdemir MR, Ozkan Y. Osteochondral autografting (mosaicoplasty) in grade IV cartilage defects in the knee joint: 2- to 7-years results. *Int Orthop.* 2006 Jun; 30 (3): 200-4.
64. Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic knee defects: surgical technique. *Operat Tech Orthop.* 1997; 7: 335-5.
65. Brittberg M, Faxen E, Peterson L. Carbon fibre scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis: a prospective study 4-year follow-up of 37 patients. *Clin Orthop Surg.* 1994; 307:155-9.
66. Vavken P, Samartzis D. Effectiveness of autologous chondrocyte implantation in cartilage repair of the knee: a systematic review of controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun; 18(6): 857-6.
67. Dunkin BS, Lattermann C. New and emerging techniques in cartilage repair: matrix-induced autologous chondrocyte implantation. *Oper Tech Sports Med.* 2013 Jun 1; 21(2):100-7.
68. Wood JJ, Malek MA, Frassica FJ, Polder JA, Mohan AK, Bloom ET, et al. Autologous cultured chondrocytes: adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Mar; 88(3): 503-7.
69. Brittberg M. Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure. *Am J Sports Med.* 2010 Jun; 38(6): 1259-12.
70. Jacobi M, Villa V, Magnussen RA, Neyret P. MACI-A new era?. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2011 May 20; 3(1):10.

71. Gommoll AH, Probst CH, Farr J, Cole BJ, Minas T. Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy after autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2009 Nov; 37(1): 20-3.
72. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Oct; 89(10): 2105-12.
73. Gikas PD, Morris T, Carrington R, Skinner J, Bentley G, Briggs T. A correlation between the timing of biopsy after autologous chondrocyte implantation and histological appearance. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Sep; 91(9):1172-7.
74. Elbert JR, Robertson WB, Woodhouse J, Fallon M, Zheng MH, Ackland , et al. Clinical and magnetic resonance imaging-based outcomes to 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation to address articular cartilage defects in the knee. *Am J Sports Med.* 2011 Apr; 39(4):753-10.
75. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Sturz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Apr; 18(4): 519-8.
76. Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte with microfracture for chondral lesions of the knee: a prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med.* 2009 Jan; 37(1): 33-8.
77. Zeifang F, Oberle D, Nierhoff C, Richter W, Moradi B, Schmitt H. Autologous chondrocyte implantation using the original periosteum-cover technique versus matrix-associated autologous chondrocyte implantation: a randomized clinical trial. *Am J Sports Med.* 2010 May; 38(5): 924-9.
78. Barlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 May; 87(5): 640-5.
79. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis cartilage.* 2006 May; 14(5): 403-12.

80. Rodriguez-Merchan EC. Regeneration of articular cartilage of the knee. *Rheumatol Int.* 2013 Apr; 33(4):837-8.
81. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martina A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Apr; 19(4): 528-7.
82. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martina A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Apr; 18(4): 472-9.
83. Barber FA, Iwasko NG. Treatment of grade III femoral chondral lesions: mechanical chondroplasty versus monopolar radiofrequency probe. *Arthroscopy.* 2006 Dec; 22(12): 1312-7.
84. Desmyter S, Goubau Y, Benahmed N, de Wever A, Verdonk R. The role of bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) in the treatment of tibial fracture non-unions. An overview of the use in Belgium. *Acta Orthop Belg.* 2008 Aug; 74 (4): 534-3.
85. Mizuta H, Kudo S, Nakamura E, Otsuka Y, Takagi K, Hiraki Y. Active proliferation of mesenchymal cells prior to the chondrogenic repair response in rabbit full-thickness defects of articular cartilage. *Osteoarthritis cartilage.* 2004 Jul; 12: 586-10.
86. Mason JM, Grande DA, Barcia M, Grant R, Pergolizzi RG, Breitbart AS. Expression of human bone morphogenetic protein-7 in primary rabbit periosteal cells: potential utility in gene therapy for osteochondral repair. *Gene ther.* 1998 Aug; 5 (8): 1098-6.
87. Safran MR, Kim H, Zaffagnini S. The use of scaffolds in the management of articular cartilage injury. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008 Jun; 16 (6): 306-11.
88. Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Pressato D, Busacca M, Grigolo B, et al. A novel nano-composite multi-layered biomaterial for treatment of osteochondral lesions: technique note and an early stability pilot clinical trial. *Injury.* 2010 Jul; 41(7): 693-8.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Sr. Prof. Dr. Manuel Gutierrez, pela disponibilidade e orientação prestada para a realização desta monografia.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Informações Gerais

A Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia é a publicação científica da Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia (SPOT). A Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia publica artigos na área da Ortopedia, Traumatologia e ciências afins.

A língua oficial da Revista é o português e a publicação dos artigos é bilingue em português e inglês. Os textos publicados em língua portuguesa estão em conformidade com as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa e são convertidos pelo programa Lince (ILTEC © 2010).

Revisão Editorial

Os artigos submetidos para publicação são avaliados pelo Conselho de Redacção da Revista que faz uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência da Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia e ao cumprimento das normas de publicação. O Conselho de Redacção solicita a apreciação do artigo por Revisores especialistas externos ("Peer review"). Os Revisores são sempre de instituições diferentes da instituição original do artigo e é-lhes ocultada a identidade dos autores e a sua origem. O artigo poderá ser:

- **Aceite para publicação**, sem modificações;
- **Devolvido aos autores com proposta de modificações**;
- **Recusado para publicação**, sem interesse para a Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia.

No caso de serem propostas modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista, que não deve, no entanto, ultrapassar os cinco dias úteis. O desrespeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Tipos de artigos publicados

Artigos Originais: incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com interesse para a Ortopedia e Traumatologia. O texto deve ter entre 2.000 e 4.000 palavras, excluindo tabelas e referências. O número de referências não deve exceder 30.

Casos Clínicos: incluem relatos de casos clínicos ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O texto é composto por uma introdução breve sobre a importância do assunto e objectivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com outros casos descritos na literatura. O número de palavras deve ser inferior a 2.000, excluindo referências e tabelas. O número de referências não deve exceder 15.

Artigos de Revisão: incluem revisões críticas e actualizadas da literatura em relação a temas de importância clínica. Nesta categoria incluem-se os estudos de meta-análises. São em geral escritos mediante convite do Editor, podendo ser propostos pelos autores. Devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas deverão ser actuais e em número mínimo de 30 e máximo de 100.

Artigos de Ensino: incluem temas essencialmente didácticos dedicados à formação pós-graduada nas áreas de Ortopedia e Traumatologia. São em geral escritos mediante convite do Editor, podendo ser propostos pelos autores.

Artigos de Investigação: incluem a apresentação de trabalhos de investigação básica ou clínica nas áreas de Ortopedia e Traumatologia ou afins.

Notas Técnicas: incluem a descrição de detalhada de técnicas cirúrgicas ou de outra natureza relacionada com a área de Ortopedia e Traumatologia.

Artigos Estrangeiros: são escritos a convite por Redactores Estrangeiros sobre temas da sua área de especialização.

Artigos Especiais: são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho de Redacção julgue de especial interesse para publicação. A sua revisão admite critérios próprios.

Cartas ao Editor: devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados na Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta. O Conselho de Redacção também solicita aos Coordenadores das Secções e Presidentes das Sociedades afins da SPOT um comentário crítico a artigos seleccionados que foram publicados na Revista sob a forma de "Fogo cruzado".

Instruções aos autores

Orientações gerais

O artigo (incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas) deve estar em conformidade com os requisitos uniformes para artigos submetidos a revistas biomédicas ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"), publicado pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ver a última actualização, de Abril de 2010, disponível em <http://www.icmje.org>).

Recomenda-se que os autores guardem uma versão do material enviado. Em ambas as situações de submissão (correio electrónico ou correio postal), os materiais enviados não serão devolvidos aos autores.

Instruções para submissão online

1. A Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia dá preferência à submissão online de artigos no site da Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia.
2. Para submissão online os autores devem aceder ao site **www.spot.pt**, seleccionar a área da RPOT e seguir integralmente as instruções apresentadas.

Instruções para envio por correio electrónico

1. A Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia aceita a submissão de artigos por correio electrónico.

Enviar para: rpot@spot.pt

2. **Assunto:** Escrever o título abreviado do artigo.

3. **Corpo da mensagem:** Deve conter o título do artigo e o nome do autor responsável pelos contactos pré-publicação, seguidos de uma declaração em que os autores asseguram que:

- a) o artigo é original;
- b) o artigo nunca foi publicado e, caso venha a ser aceite pela Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia, não será publicado noutra revista;
- c) o artigo não foi enviado a outra revista e não o será enquanto em submissão para publicação na Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia;
- d) todos os autores participaram na concepção do trabalho, na análise e interpretação dos dados e na sua redacção ou revisão crítica;
- e) todos os autores leram e aprovaram a versão final;
- f) não foram omitidas informações sobre financiamento ou conflito de interesses entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
- g) todas as pessoas que deram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citadas nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito;
- h) os direitos de autor passam para a Sociedade Portuguesa de

Ortopedia e Traumatologia, caso o artigo venha a ser publicado.

NOTA: Caso o artigo seja aceite para publicação, será solicitado o envio desta declaração com a assinatura de todos os autores.

4. Arquivos anexados: Anexar arquivos que devem permitir a leitura pelos programas do Microsoft Office®, contendo respectivamente:

- a) Arquivo de texto com página de rosto, resumo em português e inglês, palavras-chave, keywords, texto, referências bibliográficas e títulos e legendas das figuras, tabelas e gráficos;
- b) Arquivo de tabelas, figuras e gráficos separados. Caso sejam submetidas figuras ou fotografias cuja resolução não permita uma impressão adequada, o Conselho de Redacção poderá solicitar o envio dos originais ou cópias com alta qualidade de impressão;
- c) Sugere-se fortemente que os os autores enviem os arquivos de texto, tabelas, figuras e gráficos em separado. Deve ser criada uma pasta com o nome abreviado do artigo e nela incluir todos os arquivos necessários. Para anexar à mensagem envie esta pasta em formato comprimido (.ZIP ou .RAR).

Instruções para envio por correio postal

1. Enviar para:

Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia

SPOT – Rua dos Aventureiros, Lote 3.10.10 – Loja B

Parque das Nações

1990-024 Lisboa - Portugal

2. Incluir uma carta de submissão, assinada por todos os autores, assegurando que:

- a) o artigo é original;
- b) o artigo nunca foi publicado e, caso venha a ser aceite pela Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia, não será publicado noutra revista;
- c) o artigo não foi enviado a outra revista e não o será enquanto em submissão para publicação na Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia;
- d) todos os autores participaram na concepção do trabalho, na análise e interpretação dos dados e na sua redacção ou revisão crítica;
- e) todos os autores leram e aprovaram a versão final;
- f) não foram omitidas informações sobre financiamento ou conflito de interesses entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
- g) todas as pessoas que deram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citadas nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito;
- h) os direitos de autor passam para a Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia, caso o artigo venha a ser publicado.

3. O original deve ser enviado numa cópia impressa em folha de papel branco, tamanho A4 (210x297mm); margens de 25mm; espaço duplo; fonte Times New Roman, tamanho 10 ou 12; páginas numeradas no canto superior direito, a começar pela página de rosto. Não usar recursos de formatação, tais como cabeçalhos e rodapés. Utilizar preferencialmente formato Word, podendo utilizar também PDF, Text, ou RTF.

4. Enviar uma cópia do original em disquete ou CD, que contenha apenas arquivos relacionados ao artigo.

Orientações para cada secção do material a submeter

Cada secção deve ser iniciada numa nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português incluindo palavras-chave, resumo em inglês incluindo keywords, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), gráficos (cada gráfico completo, com título e notas de rodapé em página separada) e legendas das figuras.

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) Título do artigo, conciso e informativo, evitando abreviaturas;
- b) Título na língua inglesa;
- c) Título abreviado (para constar no cabeçalho das páginas), com máximo de 100 caracteres, contando os espaços;
- d) Nome de cada um dos autores (o primeiro nome e o último sobrenome devem obrigatoriamente ser informados por extenso; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- e) Titulação mais importante de cada autor;
- f) Nome, endereço postal, telefone, fax e endereço electrónico do autor responsável pela correspondência;
- g) Nome, endereço postal, telefone, fax e endereço electrónico do autor responsável pelos contactos prévios à publicação;
- h) Identificação da instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado;
- i) Declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou declarar claramente quaisquer interesses económicos ou de outra natureza, que se possam enquadrar nos conflitos de interesse);
- j) Identificação da fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;

Resumo

O resumo deve ser submetido em duas línguas: português e inglês. O resumo deve ter no máximo 250 palavras. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo.

Abaixo do resumo, devem constar três a dez palavras-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nas bases de dados bibliográficas. As palavras-chave em inglês (keywords) devem preferencialmente estar incluídas na lista de “Medical Subject Headings”, publicada pela U. S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original:

Objectivo: Informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objectivo principal e os objectivos secundários mais relevantes.

Material e Métodos: Informar sobre o desenho do estudo, o contexto ou local, os pacientes ou materiais e os métodos de trabalho e de obtenção de resultados.

Resultados: Informar os principais dados, intervalos de confiança e significado estatístico.

Conclusões: Apresentar apenas conclusões apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objectivos, bem como sua aplicação prática.

Resumo de artigo de revisão:

Objectivo: Informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se foca algum factor em especial, como etiopatogenia, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: Descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de selecção de artigos e os métodos de extracção e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: Informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: Apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Resumo de caso clínico

Objectivo: Informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de singularidade ou novas formas de diagnóstico e tratamento.

Descrição: Apresentar sinteticamente as informações básicas do caso, com ênfase nas mesmas questões singularidade.

Comentários: Conclusões sobre a importância do caso clínico e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes secções, cada uma com o seu respectivo subtítulo:

- a) Introdução:** sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. No final da introdução, os objectivos do estudo devem ser claramente descritos.
- b) Material e Métodos:** descrever a população estudada, a amostra e os critérios de selecção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. Deve incluir-se declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pela comissão de ética da instituição a que está vinculado o trabalho.
- c) Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objectiva e com sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Deve-se preferir o uso de gráficos em vez de tabelas quando existe um número muito grande de dados.
- d) Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Devem-se discutir as implicações dos achados e as suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objectivos iniciais do estudo.

O texto dos artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de secções.

O texto dos casos clínicos deve conter as seguintes secções, cada uma com o seu respectivo subtítulo:

- a) Introdução:** apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da patologia em questão e quais são as práticas actuais de abordagem diagnóstica e terapêutica.
- b) Descrição do(s) caso(s):** o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e os seus factores condicionantes. Quando o artigo descrever mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em tabela.
- c) Discussão:** apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a sua importância para a prática clínica.

Agradecimentos

Devem ser breves e objectivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Os integrantes da lista de agradecimento devem dar a sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos árabes respectivos entre parêntesis. Se houver mais de 6 autores, devem ser citados os seis primeiros nomes seguidos de "et al". Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus*. Uma lista extensa de periódicos, com as suas respectivas abreviaturas, está disponível através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users" em <http://www.nlm.nih.gov/tsd/journals>.

As referências bibliográficas devem estar em conformidade com os requisitos uniformes para artigos submetidos a revistas biomédicas ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"), publicado pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (estão disponíveis exemplos de referências bibliográficas em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Listam-se em seguida alguns exemplos de referência bibliográfica:

1. Artigo padrão

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

2. Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

3. Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. Teses e dissertações

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

6. Artigo de revista eletrônica

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

7. Sítio na Internet

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Artigos aceites para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que seguidos da indicação "in press". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém explicativo. Todas as notas explicativas devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. As tabelas não devem conter linhas verticais ou horizontais a delimitar as células internas.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. As notas explicativas devem ser apresentadas nas legendas. As figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar a fonte e ser acompanhadas por uma carta de permissão de reprodução do detentor dos direitos de autor. As fotografias não devem permitir a identificação do paciente ou devem ser acompanhadas de autorização por escrito para publicação.

As imagens em formato digital devem ser anexadas nos formatos TIFF ou JPEG, com resolução entre 300 e 600 ppp, dimensão entre 15cm e 20cm e a cores, para possibilitar uma impressão nítida. As figuras serão convertidas para o preto-e-branco só para efeitos de edição impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida, solicita-se contacto com os editores. As imagens em formato de papel devem conter no verso uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Abreviaturas, símbolos e acrónimos

Devem ser evitados, principalmente no título e resumo. O termo completo expandido deve preceder o primeiro uso de uma abreviatura, símbolo ou acrónimo.

Unidades de medida

Devem ser usadas as Unidades do Sistema Internacional (SI), podendo usar-se outras unidades convencionais quando forem de uso comum.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General Information

The Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology is the scientific publication of the Portuguese Society of Orthopaedics and Traumatology (SPOT).

The Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology publishes articles in the area of Orthopaedics, Traumatology and related sciences. The official language of the journal is Portuguese, with articles presented bilingually in both Portuguese and English. The texts are published in Portuguese in accordance with the rules of the new Portuguese Spelling Agreement and are converted by the software Lince (ILTEC © 2010).

Editorial Review

Articles submitted for publication are first assessed by the Editorial Committee to ensure that they comply with the minimum standards required by the journal and with general publishing norms. They are then subjected to a double-blind peer review process, involving referees from institutions other than the authors' affiliation.

The article may be:

- **Accepted for publication** without modifications;
- **Provisionally accepted, subject to alteration;**
- **Rejected** as unsuitable for the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology.

If alterations are suggested, these should be introduced and the article returned within a period of thirty days.

Proofs will be sent to the author (s), indicating the period allowed for revision, in accordance with the journal's publication requirements. This, however, should not exceed five working days. Failure to comply with the period established may result in the non-acceptance of the authors' revised version, with the necessary revision being carried out by the Journal.

Types of articles published

Original Articles: these include controlled randomised studies, diagnostic test studies, other descriptive or intervention studies, and basic research of interest for Orthopaedics and Traumatology. The text should be between 2000 and 4000 words in length, excluding tables and references. The number of references should not exceed 30.

Clinical Cases: these include accounts of clinical cases or unusual situations, rare illnesses or ones that have never before been described, and innovative forms of diagnosis or treatment. The text should consist of: a brief introduction, indicating the importance of the topic and the author's objectives in presenting the case; a summarized account of the case; and commentaries, discussing relevant aspects and comparing the case with others described in the literature. The text should be no longer than 2000 words in length, excluding references and tables. The number of references should not exceed 15.

Reviews: these should be up-to-date critical reviews of the literature upon subjects of clinical importance, including meta-analytical studies. They will generally be written upon invitation, although may also be proposed by authors. They should be no longer than 6000 words, excluding references and tables. Bibliographic references should be recent and be between 30 and 100 in number.

Educational Articles: articles on didactic subjects, devoted to postgraduate training in the area of Orthopaedics and Traumatology. They will generally be written at the invitation of the Editor, though may also be proposed by authors.

Research Articles: these include the presentation of research in basic or

clinical areas of Orthopaedics and Traumatology, or similar.

Technical Notes: include a detailed description of surgical techniques or other related field of Orthopaedics and Traumatology..

Foreign Articles: these are written upon invitation by foreign authors about subjects within their area of specialization.

Special Articles: these are texts that are not classifiable in any of the above categories, but which the Editorial Committee judges to be of special interest for the publication. Special criteria may be applied for the reviewing of these articles.

Letters to the Editor: these should discuss, criticise or comment upon articles published in the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology, and should be no longer than 1000 words, including up to six bibliographic references. Whenever possible, a response from the authors will be published alongside the letter. The Editorial Committee may also invite Section Editors and the presidents of other scientific societies to offer critical commentaries upon selected articles, which will be published in the Journal in the form of "**Crossfire**".

Instructions for authors

General guidelines

The article (including tables, illustrations and bibliographic references) should comply with the general requirements of articles submitted to biomedical journals ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") published by the International Committee of Medical Journal Editors (see latest update from April 2010, available at <http://www.icmje.org>).

Authors are advised to keep a copy of material submitted. Materials will not be returned to authors, irrespective of method of submission (e-mail or post).

Instructions for online submission

1. The Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology gives preference to the online submission of articles at the website of the Portuguese Society of Orthopaedics and Traumatology.
2. For online submission authors should access the site **www.spot.pt**, select the area of RPOT and follow the instructions.

Instructions for email submission

1. The Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology accepts the submission of articles by e-mail. Send to: **rpot@spot.pt**
2. **Subject:** This should be the abbreviated title of the article.
3. **Body of message:** This should contain the title of the article and name of the author responsible for pre-publication contacts, followed by a declaration guaranteeing that:
 - a) the article is original;
 - b) the article has not been previously published and, if accepted by the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology, it will not be published in any other journal;
 - c) the article has not been sent to any other journal, and will not be while it is being considered for publication by the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology;
 - d) all the authors participated in the design of the study, analysis and interpretation of data, writing up and critical revision;
 - e) all the authors have read and approved the final version;
 - f) no information has been omitted as regards financing or any conflicts of interest that may arise between the authors and companies or individuals with possible interests in the material covered in the article;
 - g) all the people who made substantial contributions to the article, but who do not fulfill the criteria of authorship, are listed in the

Acknowledgments, thereby being in a position to supply written authorization;

h) upon publication of the article, copyright will pass to the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology.

NOTE: If the article is accepted for publication, authors will be required to send this declaration containing all their signatures.

4. Attached files: Attached files should be in a format that may be read by the programmes of Microsoft Office®. These should contain:

a) Text file with cover page, abstract in Portuguese and English, keywords, text, bibliographic references, and titles and captions for figures, tables and graphs;

b) Separated files with tables, figures and graphs. If the resolution of figures or photographs submitted is not of a quality suitable for printing, the Editorial Committee may request the originals or better quality copies.

c) We strongly suggest that authors submit their text files, tables, charts and graphs in separate files. A folder should be created with an abbreviated name and all necessary files should be included inside. Compress (.ZIP or .RAR) and attach this folder to the message.

Instructions for postal submissions

1. Send to:

Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia

SPOT – Rua dos Aventureiros, Lote 3.10.10 – Loja B

Parque das Nações

1990-024 Lisboa - Portugal

2. Include cover letter, signed by all authors, guaranteeing that:

a) the article is original;

b) the article has not been previously published and, if accepted by the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology, it will not be published in any other journal;

c) the article has not been sent to any other journal, and will not be while it is being considered for publication by the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology;

d) all the authors participated in the design of the study, analysis and interpretation of data, writing up and critical revision;

e) all the authors have read and approved the final version;

f) no information has been omitted as regards financing or any conflicts of interest that may arise between the authors and companies or individuals with possible interests in the material covered in the article;

g) all the people who made substantial contributions to the article, but who do not fulfill the criteria of authorship, are listed in the Acknowledgments, thereby being in a position to supply written authorization;

h) upon publication of the article, copyright will pass to the Portuguese Journal of Orthopaedics and Traumatology.

3. The original should be sent as a printout on white paper, size A4 (210x297mm); margins of 25mm; double spaced; font Times New Roman, size 10 or 12; pages numbered in right hand corner, beginning with the cover page. Formatting resources such as headers or footnotes should not be used. If possible, the articles should be in Word format, though PDF, Text, or RTF are also acceptable.

4. A copy of the original text should also be sent on a diskette or CD, which should contain only files pertaining to the article.

Guidelines for each section of the material submitted

Each section should begin a new page, in the following order: cover page, abstract in Portuguese including keywords, abstract in English including keywords, text, acknowledgments, bibliography, tables (each complete table, with title and footnotes, on a separate sheet), graphs (each complete graph, with titles and footnotes on a separate sheet) and captions for the figures.

Cover page

The cover page should contain the following information:

a) Title of article, which should be concise and informative and avoid abbreviations;

b) Title in English;

c) Abbreviated title (to appear at the header of the page) of up to 100 characters, including spaces;

d) Name of each author (first name and last name should be given in full; all other names may appear as initials);

e) Authors' (most important) titles;

f) Name, postal address, telephone, fax and e-mail of the author responsible for correspondence;

g) Name, postal address, telephone, fax and e-mail of the author responsible for previous contacts with the publication;

h) Affiliation;

i) Declaration of any conflicts of interest (write "nothing to declare" or clearly declare any economic or other interests that could lead to conflicts of interest);

j) Identification of finance source or equipment/materials supplier, where appropriate.

Abstract

The abstract should be submitted in two languages: Portuguese and English, and should be up to 250 words in length. All information appearing in the abstract must also appear in the article.

Below the abstract, three to ten keywords should be given that will aid the inclusion of the abstract in bibliographic databases. Keywords in English should preferably be included in the list of "Medical Subject Headings", published by the U. S. National Library of Medicine, of the National Institute of Health, and available on <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

The abstract should be structured as follows:

Abstract of original article:

Aim: why the study was launched and the initial hypotheses, if these existed; precise statement of main aim and most relevant secondary aims. **Material and Methods:** design of the study; context or place; patients, or materials and methods of working and of obtaining results.

Results: main data, reliability intervals and statistical significance. .

Conclusions: this should only include conclusions supported by data from the study and which are relevant to its aims; practical applications.

Abstract of review:

Aim: why the review was done; factors specially focused upon, such as etiopathogeny, prevention, diagnosis, treatment or prognosis.

Sources of data: research sources, giving details of databases and years researched; criteria for the selection of articles and methods of extracting and assessing information quality.

Summary of data: main results of research, whether quantitative or qualitative.

Conclusions: conclusions and clinical applications, with generalizations restricted to the domain of the review.

Summary of clinical case

Aim: reasons why the case deserves to be published, emphasising its uniqueness or new forms of diagnosis and treatment.

Description: basic information of case presented succinctly, emphasising the same uniqueness.

Comments: conclusions about the importance of the clinical case and prospects for practical application of innovative approaches.

Text

The text of original articles should contain the following sections, each with its respective subtitle:

- a)** Introduction: succinct, quoting only strictly pertinent references, to demonstrate the importance of the subject and justify the work; at the end of the introduction, the aims of the study should be clearly described.
- b)** Material and Methods: the population studied, sample and selection criteria; variables, clearly defined, and statistical analysis; standardized references to statistical methods and software used; procedures, products and equipment, described in enough detail to allow the study to be replicated. There should also be a declaration that all procedures have been approved by the ethics committee of the affiliated institution.
- c)** Results: these should be presented clearly and objectively and in logical order. The information contained in tables or figures should not be repeated in the text. The use of graphs is preferred over the use of tables when a large quantity of data is being used.
- d)** Discussion: results should be interpreted and compared with data already described in the literature, with emphasis given to new and important aspects of the study. The implications and limitations of findings should be discussed, and reference should be made to further research that needs to be carried out. Conclusions should be presented at the end of the discussion section, taking into consideration the initial aims of the study.

The text of reviews need not obey a rigid schema of sections.

The text of clinical cases should contain the following sections, each with its own respective subtitle:

- a)** Introduction: succinct presentation about what is known about the pathology in question and the present diagnostic and therapeutic approaches used.
- b)** Description of case(s): the case should be described in enough detail to enable the reader to understand the whole development and causes. When more than one case is described, the information should be presented in the form of a table.
- c)** Discussion: presenting correlations with other cases described and suggesting their importance for clinical practice.

Acknowledgments

These should be brief and objective, and involve only persons or institutions that have contributed significantly to the study, but which do not fulfill the criteria of authorship. Those included in the acknowledgments list should give written consent for their names to be divulged, since readers may presume that they endorse the conclusions of the study.

Bibliographical references

Bibliographical references should be numbered in the order in which they appear in the text, and identified by Arabic numerals given in brackets. If there are more than 6 authors, the first 6 names should be cited, followed by "et al". Titles of journals should be abbreviated in accordance with the style used in the Index Medicus. An extensive list of periodicals, with their respective abbreviations, is available in the NLM publication "List of Serials Indexed for Online Users" at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/journals>. Bibliographic references should comply with the standard requirements for articles submitted to biomedical journals ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"), published by the International Committee of Medical Journal Editors (examples of bibliographic references are available on http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Some examples of bibliographic references are listed below:

1. Standard article
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

2. Book

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

3. Chapter from book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. Theses or dissertations

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. Work presented at a conference or similar (published)

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

6. Article in electronic journal

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

7 Internet site

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Articles accepted for publication but as yet unpublished may be cited provided that they are followed by the indication "in press". Unpublished observations and personal communications may not be cited as references; if it is essential to include information of that nature in the article, this should be followed by the observation "unpublished observation" or "personal communication" in brackets within the body of the article.

Tables

Each table should be presented on a separate sheet, numbered according to order of appearance in the text and with a succinct explanatory title. All explanatory notes should be presented as footnotes and not in the title, identified with the following symbols in this order: *, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. Tables should not contain vertical or horizontal lines delimiting internal cells.

Figures (photographs, diagrams, graphs)

All figures should be numbered in the order in which they appear in the text. Explanatory notes should be presented as captions. Figures reproduced from other sources should indicate the source and be accompanied by a letter giving copyright permission. Photographs should not allow the patient to be identified or should be accompanied by a written letter of consent for publication.

Digitalised images should be attached in TIFF or JPEG formats, between 300 and 600 dpi, size between 15 cm and 20 cm and colours. The figures will be converted to black and white only for print edition. If the authors consider it essential that a particular image is presented in colours, they are asked to contact the editors.

Images in paper format should be endorsed on the back with their number, name of the first author and an arrow indicating the top.

Captions of figures

These should be presented on a separate page, and be duly numbered.

Instructions for authors

Abbreviations, symbols and acronyms

These should be avoided, particularly in the title and abstract. The complete term in its full form should precede the first use of an abbreviation, symbol or acronym.

Units of measurement

The International System of Units (SI) should be used, though other conventional units in common usage