



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Importância dos fatores genéticos no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral**

**Roberto Menezes de Souza**

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

|  |   |
|--|---|
| S729   | Souza, Roberto Menezes de<br>Importância dos fatores genéticos no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral/ Roberto Menezes de Souza. (Salvador, Bahia): RM, Souza, 2014 |
| VIII; 39p.: Il. [quadros]  |   |
| Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)  |   |
| Professor orientador: Gildásio de Cerqueira Daltro   |   |
| Palavras chaves: 1. Necrose da cabeça do fêmur. 2. Predisposição genética para doença. 3.Osteonecrose<br>I. Daltro, Gildásio de Cerqueira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Importância dos fatores genéticos no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral. | CDU: 617.581  |



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Importância dos fatores genéticos no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral**

**Roberto Menezes de Souza**

Professor orientador: **Gildásio de Cerqueira Daltro**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**Monografia:** *Importância dos fatores genéticos no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral*, de **Roberto Menezes de Souza**.

Professor orientador: **Gildásio de Cerqueira Daltro**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Gildásio de Cerqueira Daltro** (Presidente), Professor Associado IV do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia e Chefe do Programa de Residência Médica de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.
- **Hilton Pina**, Professor Associado IV do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **José Valber Lima Meneses**, Professor Adjunto IV do Departamento Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Juliana Rebouças de Oliveira**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Cada homem deve fazer seu próprio destino!* **(Roberto Menezes de Souza)**

Aos Meus Pais, **Edelzuita e Roberto**  
**Calixto.** E irmão **Rodrigo.**

## **EQUIPE**

- Roberto Menezes de Souza, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: robertomdes@gmail.com;
- Gildásio de Cerqueira Daltro, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

|                       |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

## AGRADECIMENTOS

◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Gildásio de Cerqueira Daltro**.



## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ÍNDICE DE QUADROS</b>                                      | <b>2</b>  |
| <b>I. RESUMO</b>  | <b>3</b>  |
| <b>II. OBJETIVOS</b>  | <b>4</b>  |
| <b>III. FUNDAMENTAÇÃO</b>                                     | <b>5</b>  |
| III.1. Epidemiologia  | 6         |
| III.2. Aspectos anatômicos                                    | 6         |
| III.3. Etiologia e patogênese                                 | 7         |
| III.4. Manifestações Clínicas                                 | 8         |
| III.5. Diagnóstico  | 9         |
| III.5.1. Exames de Imagem                                     | 9         |
| III. 6. Estadiamento  | 10        |
| III.7. Tratamento   | 11        |
| III.7.1. Tratamento conservador não operatório                | 11        |
| III.7.2. Tratamento conservador operatório                    | 12        |
| III.7.3. Tratamento que não preserva a articulação do quadril | 13        |
| <b>IV. METODOLOGIA</b>  | <b>14</b> |
| <b>V. RESULTADOS</b>  | <b>17</b> |
| <b>VI. DISCUSSÃO</b>  | <b>22</b> |
| <b>VII. CONCLUSÕES</b>  | <b>24</b> |
| <b>VIII. SUMMARY</b>  | <b>25</b> |
| <b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                         | <b>26</b> |

## ÍNDICE DE QUADROS

### QUADROS

|   |    |
|---|----|
| <b>QUADRO I.</b> Estudos encontrados nas bases de dados ... | 18 |
| <b>QUADRO II.</b> Estudos incluídos nesta Revisão ...       | 19 |
| <b>QUADRO III.</b> Estudos que avaliaram ...                | 20 |
| <b>QUADRO IV.</b> Estudos que avaliaram ...                 | 20 |
| <b>QUADRO V.</b> Estudos que avaliaram ...                  | 21 |

## 1. RESUMO

### **IMPORTÂNCIA DOS FATORES GENÉTICOS NO DESENVOLVIMENTO DA**

### **OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL**

A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) é uma doença isquêmica que, apesar de ter sido associada a diversos fatores, ainda não possui causa exata conhecida. Entretanto, estudos recentes apontam alterações em genes como possíveis fatores no desenvolvimento da doença. **Objetivo:** avaliar as influências dos fatores genéticos no desenvolvimento da ONCF. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática, na qual foram pesquisados estudos nas bases de dados PUBMED, SciELO e no LILACS, publicados nos últimos 10 anos. **Resultados:** foram selecionados 16 estudos casos-controle, dos quais 15 foram feitos na população asiática e um na população grega. Foram encontrados diversos fatores genéticos, a maioria como fator de risco, porém uma parte foi associada a um efeito protetor. **Discussão:** A maioria dos estudos foi realizada na população asiática, de modo que algumas associações correspondem àquelas encontradas num grupo étnico diferente. Apesar da alta incidência de anemia falciforme (fator de risco para ONCF) no Brasil, não foi encontrado estudo que avaliasse estas associações genéticas na população brasileira. A identificação de fatores genéticos relacionados à osteonecrose levanta a possibilidade futura de que alguns destes possam ser utilizados como preditores de risco. **Conclusões:** Fatores genéticos estão associados ao desenvolvimento de ONCF; alguns relacionados ao risco e outros a um efeito protetor; a maioria se relaciona à fibrinólise e/ou coagulação, a angiogênese ou ao metabolismo lipídico; os fatores genéticos variam entre diferentes grupos populacionais ; mais estudos, sobretudo no Brasil, ainda são necessários.

Palavras-chaves: 1. necrose da cabeça do fêmur; 2. predisposição genética para doença; 3.osteonecrose

## **2. OBJETIVO**

1. Investigar a importância dos fatores genéticos (alterações e/ou características de genes) no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral.

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) - também conhecida por necrose asséptica, necrose vascular ou necrose isquêmica da cabeça femoral - é uma doença isquêmica da cabeça do fêmur, que, embora tenha sido associada a diversos fatores (uso de corticosteróides, alcoolismo, infecções, hemoglobinopatias, doenças da medula óssea e defeitos da coagulação), tem causa exata ainda é desconhecida<sup>1</sup>.

Entretanto, estudos recentes postulam a predisposição genética e alterações em genes como importantes fatores no desenvolvimento da ONCF<sup>1,2,3,4</sup>.

Contudo, a literatura ainda carece de consenso quanto a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento desta entidade patológica, pois apesar dos papéis sugeridos, estas associações foram fundamentadas no estudo de pequenas populações ou de apenas um grupo étnico e, também, não foram demonstradas de forma clara, não foram reprodutíveis ou carecem de mais estudos para reforçá-las<sup>1,3,2,4</sup>.

A ONCF frequentemente resulta em dor severa, limitação da amplitude articular, deformidade, distúrbios da marcha, desigualdade de comprimento nos membros inferiores e incapacidade permanente<sup>5</sup>. Pode evoluir rapidamente para estágio avançado, com fragmentação e colapso da cabeça femoral, culminando em artrose secundária. Entretanto, o tratamento das lesões em suas fases iniciais pode levar à reversão e evolução para a cura, tornando importante o diagnóstico precoce<sup>6,7,8</sup>.

Estudos recentes revelam a importância epidemiológica da ONFC, indicando uma alta incidência de osteonecrose da cabeça femoral em adultos jovens, inclusive na Bahia, onde estes casos estão muito associados à anemia falciforme, entidade patológica comum no nosso estado.<sup>9</sup>

A osteonecrose é uma doença debilitante, na qual se acredita que o dano ao suprimento

sanguíneo do osso evolua para necrose óssea e infarto da medula óssea o que resulta em colapso da articulação femoral e incapacidade, num processo gradativo que pode evoluir em alguns meses ou em até 2 anos<sup>10,11</sup>.

### **3.1 Epidemiologia**

A prevalência exata da ONCF é desconhecida, nos EUA estima-se que há entre 10.000 e 20.000 pacientes diagnosticados anualmente. A idade média de diagnóstico é em torno dos 40 anos. A predominância de gênero varia de acordo com o fator etiológico associado, no caso de osteonecrose associada ao álcool ela é mais comum em homens, enquanto que aquela associada ao lúpus eritematoso sistêmico é mais freqüente em mulheres<sup>12</sup>.

### **3.2 Aspectos Anatômicos**

A cabeça femoral é nutrida pelos ramos das artérias circunflexa lateral do fêmur e circunflexa medial do fêmur, além do ramo da artéria obturatória. Articula-se com o acetábulo, formando a articulação coxofemoral, uma articulação esferoidal, na qual a cabeça está completamente contida no acetábulo. A cabeça femoral é completamente recoberta por uma cartilagem hialina, enquanto que o centro do acetábulo, de onde sai o ligamento transversal do acetábulo, é desprovido desta cartilagem<sup>13,14</sup>.

A articulação coxofemoral é reforçada pelo ligamento da cabeça do fêmur, e pelos ligamentos: iliofemoral, pubofemoral, isquifemoral; e pela porção inferior da cápsula articular, que circunda o colo femoral<sup>13</sup>.

Além dos reforços ligamentares, a musculatura da pelve e da coxa funciona como sustentadores desta articulação. Profundamente na gordura subcutânea está o trato iliotibial,

uma forte condensação lateral da fáscia lata, composta pelos músculos: tensor da fáscia lata, glúteo máximo, glúteo médio e o glúteo mínimo, semitendinoso, semimembranáceo, e o bíceps femoral<sup>13</sup>.

### **3.3 Etiologia e Patogênese**

Uma série de fatores contribui etiologicamente para a ONCF, sendo que o papel de uma pequena parte destes fatores já foi definido, enquanto que a maior parte é considerada apenas fatores de risco. Os principais fatores de risco são: o uso excessivo de corticóides e a ingestão excessiva de álcool, que juntos correspondem a mais de 80% das causas atraumáticas<sup>12</sup>.

A patogênese da ONCF ainda é controversa. Estudos postulam que ela resulta da combinação de predisposição genética, fatores metabólicos e fatores locais, que juntos afetam o suprimento sanguíneo. E por fim resultam na deficiência do suprimento sanguíneo para o osso<sup>12, 15, 16</sup>.

O dano ao suprimento sanguíneo ósseo pode ocorrer em qualquer parte da rede vascular: arterial, venosa, capilar e sinusal. Diversas alterações locais podem comprometer a rede vascular local: a. lesão celular direta por um fator nocivo (radiação, nicotina); b. fatores arteriais extra-ósseos, lesão da artéria nutridora do fêmur, como, por exemplo, numa luxação traumática do quadril; c. fatores venosos extra-ósseos, no caso de estase venosa que culmina em isquemia e consequente necrose óssea; d. fatores extra-vasculares intra-ósseos, caracterizados pela elevação da pressão medular por edema intra-ósseo, provavelmente ocorre na corticoterapia e no abuso de álcool, em que pode ocorrer hipertrofia de lipócitos e alterações no metabolismo lipídico; e. fatores intravasculares intra-ósseos correspondem à obstrução da vascularização intra-óssea, como ocorre, por exemplo, na anemia falciforme

onde eritrócitos falcemizados formam trombos nos vasos intra-ósseos<sup>14</sup>.

Numerosos estudos reforçam a relação do uso excessivo de corticosteróides com desenvolvimento de osteonecrose. Uma das teorias sugere que alterações na circulação lipídica, resultam em microembolia nas artérias que suprem o osso. Outra teoria é que um aumento do número de células de gordura da medula óssea contribua para bloquear o fluxo venoso. A teoria mais recente sugere que corticóides induzem mudanças nas células endoteliais venosas, que levam à estase, ao aumento da pressão intra-óssea e consequentemente osteonecrose<sup>18, 19,20</sup>.

### **3.4 Manifestações Clínicas**

A maioria dos pacientes apresenta sintomas apenas em estágios tardios da doença. Por isso, é necessário ficar atento ao grupo de pacientes que possuem fatores de risco para ONCF, sobretudo aqueles que fazem uso de altas doses de corticosteróide, alta ingestão de álcool, ou portadores de hemoglobinopatias. Além disso, muitos pacientes têm desenvolvimento bilateral no momento do diagnóstico, o que implica na necessidade de avaliar ambos os membros<sup>15</sup>.

A maioria dos pacientes queixa-se de dor, mais frequentemente na região inguinal, depois coxa e nádega. Os pacientes também apresentam limitação de carga e de movimento no membro afetado por conta da dor<sup>21, 22</sup>. Entretanto, uma pequena parte dos pacientes é assintomática, e o diagnóstico acaba sendo incidental.

Os achados de exame físicos são largamente inespecíficos, pode-se encontrar limitação de movimento e de extensão da coxa, particularmente com rotação interna forçada e abdução; e claudicação pode estar presente<sup>12</sup>.



### 3.5 Diagnóstico

Pode ser suspeitado até mesmo num paciente assintomático, caso os achados de ressonância nuclear magnética (RNM) ou das radiografias sejam compatíveis com a doença, quando outras causas de dor do quadril e anormalidades ósseas ou são improváveis ou são excluídas por testes apropriados. O diagnóstico precoce é extremamente importante, pois pode retardar o colapso da articulação coxofemoral e, conseqüentemente, a necessidade de substituição da articulação.

#### 3.5.1 Exames de Imagem

Os achados da osteonecrose nas radiografias, cintilografias e RNM são úteis para o diagnóstico e determinam a base para classificação e sistemas de estadiamento. As radiografias devem ser feitas em incidência ântero-posterior (AP) e em perfil, esta última para avaliar a porção superior da cabeça femoral, na qual anormalidades subcondrais são frequentemente vistas. Porém, a radiografia pode permanecer normal por meses depois do aparecimento dos sintomas, sendo que os primeiros achados são mudanças leves de densidade, seguida de esclerose e cistos que aparecem à medida que a doença progride. O sinal do crescente (radioluscência subcondral) é evidencia patognomônica de colapso subcondral. Em estágios mais avançados as radiografias mostram a perda da esfericidade ou colapso da cabeça femoral, que resulta, finalmente, no estreitamento do espaço articular e degenerações acetabulares<sup>23</sup>.

A cintilografia tem sido usada em pacientes com suspeita de osteonecrose, mas que não apresentam achados radiológicos, e apresentam somente sintomas unilaterais e nenhum

fator de risco. Entretanto, a cintilografia tem baixa sensibilidade em estágios iniciais das lesões. Por isso, a cintilografia não é usada para o diagnóstico ou rastreamento da doença<sup>24</sup>.

A RNM é mais sensível que a radiografia ou cintilografia, com uma sensibilidade de 100%. Mudanças podem ser vistas precocemente no curso da doença quando outros exames de imagem ainda não são capazes de detectar alterações. A RNM é o padrão ouro para o diagnóstico em pacientes sintomáticos e assintomáticos, principalmente em estágios iniciais da doença, que são dificilmente detectáveis em outros exames<sup>15,24-27</sup>.

### **3.6 Estadiamento**

Os sistemas de estadiamento da ONCF são baseados em achados histopatológicos, clínicos e de exames de imagem. Um estadiamento patológico foi elaborado na década de 70, que se baseia somente em achados histopatológicos<sup>23</sup>:

- Tipo I – estado pré-necrótico, com edema intersticial e visualização ocasional de células de espuma;
- Tipo II - Os espaços medulares encontram-se preenchidos com tecido necrosado;
- Tipo III – presença de necrose da medula associada com necrose trabecular, com até 100 por cento de lacunas estando vazias;
- Tipo IV - necrose completa com fibrose medular densa e formação de osso novo em trabéculas mortas.

Inúmeros sistemas de estadiamento clínico para osteonecrose da cabeça femoral têm sido desenvolvidos desde que o primeiro foi descrito por Ficat e Arlet, baseada somente em achados radiológicos. O surgimento de novos exames de imagem, mais precisos, junto com a necessidade de dimensionar a extensão acometida para fins prognósticos e terapêuticos, levou a formulação de novo sistema de estadiamento. A Associação de Pesquisa em Circulação

Óssea (ARCO), desenvolvida como uma tentativa de uniformizar os ensaios clínicos de estratégias de tratamento, fundamenta-se em radiografia, tomografia computadorizada (TC), RNM e exame histológico<sup>29-37,12</sup>:

- Estágio 0 - Todos os estudos de diagnóstico normais, mas testes histológicos positivos;
- Estágio 1 - A radiografia e a tomografia computadorizada normal, mas a ressonância magnética positiva e biópsia positiva;
- Estágio 2 - Radiografia positiva, mas sem colapso da cabeça femoral (sem sinal do crescente);
- Estágio 3 - sinal precoce de achatamento da cúpula e / ou crescente na radiografia ou pela tomografia computadorizada;
- Estágio 4 - Achatamento da cabeça do fêmur com estreitamento do espaço articular na radiografia.

### **3.7 Tratamento**

O tratamento da ONFC continua controverso na literatura. A terapia normalmente tenta preservar a articulação coxofemoral pelo maior tempo possível. Existem três principais opções terapêuticas:

3.7.1- Tratamento conservador não operatório – baseia-se no repouso, apoio parcial com muletas; carga, se possível, e proporcional ao tolerado pelo paciente. Envolve também o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros analgésicos. Este tratamento tem sido geralmente ineficaz para prevenir a progressão da doença. Por outro lado, este tratamento apresenta resultados positivos em uma pequena parcela de pacientes assintomáticos, ainda na fase inicial e com comprometimento limitado da cabeça femoral<sup>38</sup>.

3.7.2 - Tratamento conservador operatório – também preservam a articulação coxofemoral. Diante das falhas do tratamento não-cirúrgico e da sobrevivência relativamente pequena em longo prazo das próteses articulares, surgiu esta alternativa, que visa retardar ou interromper a progressão da osteonecrose e postergar a necessidade de artroplastia do quadril. Em pacientes que apresentam lesões que acometem entre 15 e 30% da cabeça femoral também esta opção é bastante viável<sup>28</sup>. Esta modalidade terapêutica envolve varias técnicas cirúrgicas:

a) Descompressão da medula óssea – que surgiu como uma ferramenta de diagnóstico, baseada na aferição da pressão medular , acabou tornando-se um modo de terapia, à medida que se observou alívio da dor após o procedimento.

b) Enxerto vascularizado da fíbula – fornece apoio estrutural ao osso subcondral , e também proporciona uma fonte de células-tronco mesênquimais e um suprimento vascular para o tecido necrótico . Apresenta melhores resultados em fases iniciais da doença<sup>39, 40</sup>.

c) Enxerto ósseo não-vascularizado – vários estudos relatam taxas de sucesso variáveis, embora haja uma falta de estudos randomizados.

d) Enxerto de medula óssea – Vários estudos europeus relataram um prognóstico melhor nesta técnica, quando comparado a descompressão apenas. As fontes autólogas e alógenas de células da medula óssea são consideradas como potenciais doadores<sup>41, 42</sup>.

e) Osteotomia intertrocanterica - baseia-se em mover a área de necrose para longe da área de maior transmissão de carga do acetábulo e redistribuir as cargas as regiões ainda saudáveis. Há indícios na literatura de que esta técnica obtém resultados semelhantes aos da descompressão, em estados iniciais da doença, mas que a osteotomia tem resultados melhores em pacientes que já tenham progredido para colapso da cabeça femoral<sup>12, 43</sup>.

### 3.7.3 - Tratamento que não preserva a articulação do quadril

a) Artroplastia total do quadril ou Substituição total da articulação – uma técnica que nesta doença, apesar da melhora dos resultados, são apontadas pela literatura como tendo pior prognóstico do que aquelas artroplastias realizadas para outras doenças. Estudos sugerem que está técnica deve ser indicada para pacientes que apresentam lesões maiores que 30%, e para aqueles sintomáticos, nos quais o colapso ocorreu e há envolvimento acetabular, e para pacientes idosos sedentários com doença menos grave<sup>28</sup>.

Apesar das diversas técnicas terapêuticas supracitadas, o tratamento ideal para a ONCF ainda não foi estabelecido. E ainda existem outras técnicas terapêuticas sendo investigadas: estimulação elétrica por corrente contínua; agentes farmacológicos tais como ergoloides, naftidrofuryl, e vincamina, que visam reduzir a pressão da medula óssea; e os bisfosfonatos, que tentam retardar a reabsorção de osso necrótico. Entretanto, nenhuma destas técnicas obteve grandes resultados ainda<sup>44</sup>.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Desenho do estudo

Revisão Sistemática sem meta-análise.

Esta Revisão Sistemática é metodologicamente fundamentada, de forma parcial, nas recomendações do PRISMA Statement<sup>45</sup>.

### 1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

#### CrITÉrios de Inclusão:

- Estudos publicados nos últimos dez anos;
- Publicações escritas em português, espanhol ou inglês;
- Estudos que abordam exclusivamente a relação entre osteonecrose da cabeça femoral e fatores genéticos associados

#### CrITÉrio de Exclusão:

- Estudos não originais (revisões não sistemáticas da literatura, as revisões sistemáticas com ou sem metanálise)

### 2. FONTES DE INFORMAÇÃO

Os dados foram colhidos nas bases de dados: MEDLINE via PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) ; SCIELO ([www.scielo.org/php/index.php](http://www.scielo.org/php/index.php)); LILACS ([lilacs.bvsalud.org/](http://lilacs.bvsalud.org/)).

### 3. BUSCA

A primeira etapa da busca de dados consistiu na procura dos descritores de busca, feita através dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) - <http://decs.bvs.br/> - no qual foram obtidos os seguintes descritores: “ necrose da cabeça do fêmur ” , “predisposição genética para doença”; e seus respectivos correspondentes em inglês : “ femur head necrosis “ , “genetic predisposition to disease “.

A segunda etapa correspondeu à busca nas bases de dados, cujos limites de busca foram fundamentados nos critérios de elegibilidade aplicáveis a cada base de dados:

- No PubMed – feita usando os descritores em inglês, supracitados, com o operador booleano “and” da seguinte forma:(femur and head and necrosis) and (genetic and predisposition and to and disease). Foram usados os seguintes limites: apenas artigos publicados nos últimos dez anos; apenas artigos em português, inglês espanhol; apenas estudos em humanos.
- No SciELO – foi feita uma busca usando os descritores em português, e depois outra busca usando seus respectivos correspondentes em inglês; usando os seguintes limites: método integrado de busca; busca regional. Os descritores em inglês foram utilizados com o operador booleano “and” da mesma forma supracitada. E os descritores em português foram utilizados com o operador booleano “e” da seguinte forma: (necrose e da e cabeça e do e fêmur) e (predisposição e genética e para e doença).
- No LILACS – foi realizada uma busca usando os descritores em português, e depois

outra busca usando seus respectivos correspondentes em inglês; usando o seguinte limite: todos os índices. Os descritores em inglês foram utilizados com o operador booleano “and” da mesma forma supracitada. E os descritores em português foram utilizados com o operador booleano “e” da seguinte forma: (necrose e da e cabeça e do e fêmur) e (predisposição e genética e para e doença).

## 6. SELEÇÃO DE ESTUDOS

A avaliação da elegibilidade dos estudos foi realizada pelo autor da monografia.

## 7. COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita pelo autor da monografia.

## 8. ITENS DE DADOS

As informações retiradas de cada estudo incluíram: (1) os fatores genéticos e suas respectivas influências no desenvolvimento da ONCF; (2) as características (tamanho e diversidade dos grupos raciais) da população das quais as associações entre os fatores genéticos e a ONCF foram retiradas.

### **4.2. Aspectos éticos**

De acordo com o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº196 de 1996, este tipo de estudo, revisão sistemática, não necessita de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).



## 5. RESULTADOS

As buscas feitas nas bases de dados SciELO e LILACS, bases de dados voltadas para o Brasil e América Latina principalmente, no dia 04 de dezembro de 2012, não obteve resultados. Enquanto que a busca feita na base MEDLINE via PubMed, base de dados de caráter global, no dia 04 de dezembro de 2012, obteve 23 artigos, dentre os quais, de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 16 estudos e 7 foram excluídos (Quadro 1).

A maioria os estudos excluídos foi descartada por não abordar exclusivamente a relação entre a osteonecrose da cabeça femoral e os fatores genéticos predisponentes (Quadro 1). Um deles abordava apenas a relação entre a ONCF e uma lesão elétrica da perna<sup>57</sup>, enquanto outro trazia a relação entre a ONCF e uma doença hematológica, a hemocromatose. Outro trabalho trazia uma abordagem geral retrospectiva da ONFC, sem tratar especificamente da relação com fatores genéticos predisponentes<sup>65</sup>. Dois dos estudos excluídos abordavam a relação entre ONFC e fatores genéticos, entretanto não se limitavam a abordar essa relação, traziam outra condição patológica, a anemia falciforme, uma entidade patológica cuja abordagem vai além dos assuntos de interesse desta revisão sistemática, e cuja presença interfere na análise da relação entre a doença da cabeça femoral e os fatores genéticos<sup>52, 66</sup>.

Entretanto dois estudos foram excluídos, pois, apesar de abordarem o tema de interesse, eles não são trabalhos originais, um deles é uma metanálise<sup>46</sup> e o outro se tratava de uma revisão sistemática sem metanálise<sup>61</sup>. Com isso, todos os estudos incluídos neste trabalho foram do tipo caso-controle.

A grande maioria deles foi produzida na Ásia, sobretudo da Coreia do Sul. Num total de 16 trabalhos, 15 artigos correspondem a estudos asiáticos, e, dentre estes, 14 são

**QUADRO 1.** Estudos encontrados nas bases de dados, e suas respectivas características, no que tange a adequação ou não aos critérios de inclusão.

| Nº | Estudos encontrados na busca feita nas bases de dados:   | T   | I   | AA  | TO  |
|----|--|-----|-----|-----|-----|
| 1  | <sup>46</sup> Association between MTHFR C677T polymorphism and osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis  | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| 2  | <sup>47</sup> Significant associations of PAI-1 genetic polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head   | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 3  | <sup>48</sup> Vascular endothelial growth factor polymorphisms in patients with steroid-induced femoral head osteonecrosis   | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 4  | <sup>49</sup> Lack of association of MTHFR gene polymorphisms with the risk of osteonecrosis of the femoral head in a Korean population                              | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 5  | <sup>50</sup> Genetic association of angiogenesis- and hypoxia-related gene polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head                                     | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 6  | <sup>51</sup> Polymorphisms in the Annexin gene family and the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population                                    | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 7  | <sup>52</sup> Association of sickle avascular necrosis with bone morphogenic protein 6   | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 8  | <sup>53</sup> Association of a polymorphism in the intron 7 of the SREBF1 gene with osteonecrosis of the femoral head in Koreans                                     | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 9  | <sup>54</sup> Significant association of SREBP-2 genetic polymorphisms with avascular necrosis in the Korean population  | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 10 | <sup>55</sup> Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head                              | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 11 | <sup>56</sup> Association analysis of tissue factor pathway inhibitor polymorphisms and haplotypes with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population   | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 12 | <sup>57</sup> Osteonecrosis of the femoral head following an electrical injury to the leg  | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 13 | <sup>58</sup> Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population            | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 14 | <sup>59</sup> Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population  | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 15 | <sup>60</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene polymorphisms are not associated with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 16 | <sup>61</sup> Genetic association studies in osteonecrosis of the femoral head: mini review of the literature  | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| 17 | <sup>62</sup> Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 18 | <sup>63</sup> Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population                             | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 19 | <sup>64</sup> Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis  | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 20 | <sup>65</sup> Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later  | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 21 | <sup>66</sup> HLA-DRB1 alleles in Hb SS patients with avascular necrosis of the femoral head   | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 22 | <sup>67</sup> Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a non fortuitous association?  | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 23 | <sup>68</sup> Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations?  | SIM | SIM | SIM | SIM |

T= se enquadra no período definido nos critérios de inclusão.

I= se enquadra dentre os idiomas definidos nos critérios de inclusão

AA= Abordagem se adéqua a preconizada pelos critérios de inclusão

TO = Trabalho original, ou seja, não é uma revisão não sistemática da literatura ou revisão sistemática com ou sem metanálise.

**QUADRO 2.** Estudos incluídos nesta Revisão Sistemática, e seus respectivos países de origem.

| <b>Nº</b> | <b>Estudos incluídos nesta Revisão Sistemática:</b>  | <b>País</b>   |
|-----------|--|---------------|
| 1         | Significant associations of PAI-1 genetic polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head <sup>47</sup>   | Coréia do Sul |
| 2         | Vascular endothelial growth factor polymorphisms in patients with steroid-induced femoral head osteonecrosis <sup>48</sup>   | Coréia do Sul |
| 3         | Lack of association of MTHFR gene polymorphisms with the risk of osteonecrosis of the femoral head in a Korean population <sup>49</sup>                              | Coréia do Sul |
| 4         | Genetic association of angiogenesis- and hypoxia-related gene polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head <sup>50</sup>                                     | Coréia do Sul |
| 5         | Polymorphisms in the Annexin gene family and the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population <sup>51</sup>                                    | Coréia do Sul |
| 6         | Association of a polymorphism in the intron 7 of the SREBF1 gene with osteonecrosis of the femoral head in Koreans <sup>53</sup>                                     | Coréia do Sul |
| 7         | Significant association of SREBP-2 genetic polymorphisms with avascular necrosis in the Korean population <sup>54</sup>  | Coréia do Sul |
| 8         | Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head <sup>55</sup>                              | Japão         |
| 9         | Association analysis of tissue factor pathway inhibitor polymorphisms and haplotypes with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population <sup>56</sup>   | Coréia do Sul |
| 10        | Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population <sup>58</sup>            | Coréia do Sul |
| 11        | Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population <sup>59</sup>  | Coréia do Sul |
| 12        | Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene polymorphisms are not associated with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population <sup>60</sup> | Coréia do Sul |
| 13        | Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population <sup>62</sup> | Coréia do Sul |
| 14        | Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population <sup>63</sup>                             | Coréia do Sul |
| 15        | Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis <sup>64</sup>  | Coréia do Sul |
| 16        | Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? <sup>68</sup>  | EUA           |

provenientes da Coréia do Sul e 1 trabalho foi produzido no Japão. Apenas 1 trabalho foi produzido fora da Ásia, nos EUA, e descreve uma população grega (Quadro 2).

Dentre os estudos incluídos, 6 deles, estudaram a relação entre fatores genéticos (alterações e/ou características de genes) relacionados ao sistema de coagulação e/ou fibrinolítico e a ONCF. Entre estes, 5 trabalhos encontraram relação de risco entre alterações nestes fatores e o desenvolvimento da necrose óssea (Quadro 3).

Entretanto, um deles (Kim et al<sup>49</sup>) não encontrou associação alguma, ao avaliar a relação entre algumas alterações no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR),

cujo produto está associado com o estado de hipercoagulabilidade e aumento da susceptibilidade para eventos trombóticos que juntos aumentam o risco de osteonecrose (Quadro 3). De acordo com o autor deste último trabalho, esta associação de risco envolvendo o MTHFR era descrita em trabalhos realizados em populações caucasianas, e que o fato do seu trabalho, realizado em asiáticos apenas, ter encontrado resultados diferentes, deve-se as diferenças, étnicas e geográficas, entre as populações.

**QUADRO 3.** Estudos que avaliaram a relação entre fatores genéticos relacionados ao sistema de coagulação e/ou fibrinolítico e à ONCF

| ESTUDOS                             | ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Kim et al (2011) <sup>47</sup>      | Aumento de Risco        |
| Zalavras et al (2004) <sup>68</sup> | Aumento de Risco        |
| Chang et al (2008) <sup>59</sup>    | Aumento de Risco        |
| Kim et al (2009) <sup>51</sup>      | Aumento de Risco        |
| Kim et al (2010) <sup>49</sup>      | Nenhuma                 |
| Daí et al (2008) <sup>54</sup>      | Aumento de Risco        |

Outros 5 trabalhos avaliaram a relação entre fatores relacionados à angiogênese e à ONCF, todos os trabalhos encontraram associação de risco, contudo 3 destes, encontraram também fatores associadas a um efeito protetor sobre a osteonecrose (Quadro 4).

**QUADRO 4.** Estudos que avaliaram a relação entre fatores genéticos relacionados à angiogênese e à ONCF

| ESTUDOS                         | ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS            |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Hong et al (2007) <sup>63</sup> | Aumento de Risco                   |
| Hong et al (2010) <sup>50</sup> | Aumento de Risco e Efeito protetor |
| Lee et al (2011) <sup>48</sup>  | Aumento de Risco e Efeito protetor |
| Kim et al (2007) <sup>62</sup>  | Aumento de Risco                   |
| Koo et al (2006) <sup>64</sup>  | Aumento de Risco e Efeito protetor |

Quatro estudos avaliaram a relação entre fatores relacionados ao metabolismo lipídico e a necrose óssea, 3 destes encontraram associação de risco aumentado, dentre estes 1 encontrou ambas, fatores associados a um risco aumentado e uma relacionada a efeito protetor contra o desenvolvimento de osteonecrose. Apenas um estudo, que avaliou a relação entre polimorfismos no gene Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR $\gamma$ ) – importante na diferenciação de células mesenquimais em adipócitos e na homeostase lipídica - e a ONCF, não encontrou associação alguma no que diz respeito ao desenvolvimento de osteonecrose (Quadro 5).

**QUADRO 5.** Estudos que avaliaram a relação entre fatores genéticos relacionados ao metabolismo lipídico e à ONCF

| ESTUDOS                                | ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS            |
|--|------------------------------------|
| Lee et al (2009) <sup>53</sup>         | Aumento de Risco                   |
| Kuribayashi et al (2008) <sup>55</sup> | Aumento de Risco                   |
| Kim et al (2007) <sup>60</sup>         | Nenhuma                            |
| Kim et al (2008) <sup>54</sup>         | Aumento de Risco e Efeito protetor |

Os estudos supracitados, a maioria dos selecionados, estudaram fatores genéticos relacionados ao sistema de coagulação e/ou fibrinolítico, ao metabolismo lipídico, ou a angiogênese. Contudo, há ainda 2 estudos que avaliaram alterações em cenários distintos: um estudo, Kim et al (2008)<sup>58</sup>, avaliou a relação entre o gene da catalase – relacionada ao estresse oxidativo – e a ONCF; e Kuribayashi et al (2008)<sup>55</sup>, que além de estudar o metabolismo lipídico, estudou a relação entre alterações genéticas no metabolismo de corticosteroides e o desenvolvimento da ONCF. O primeiro, que avaliou a catalase, encontrou algumas alterações genéticas associadas a um aumento no risco de desenvolver a necrose óssea, e outras relacionadas a um efeito protetor sobre a doença. O segundo trabalho encontrou fatores do metabolismo de corticosteroides associados a um maior risco de desenvolver ONCF.

## 6. DISCUSSÃO

A osteonecrose da cabeça femoral é uma doença cuja patogênese ainda é controversa. Estudos sugerem que ela resulta da combinação de predisposição genética, fatores metabólicos e fatores locais, que juntos afetam o suprimento sanguíneo ósseo, e, por fim, resultam na deficiência do suprimento sanguíneo para o osso, que evolui de forma gradativa para necrose óssea e infarto da medula óssea, culminando em colapso da articulação femoral e incapacidade<sup>10, 11, 12, 15, 16</sup>.

Tendo em vista a possibilidade de fatores genéticos (alterações e/ou características de genes) estarem envolvidos na gênese desta doença, foi realizada a presente revisão sistemática da literatura a fim de avaliar a importância desses fatores no desenvolvimento da ONCF.

A grande maioria dos estudos selecionados foi realizada na população asiática, de modo que as associações genéticas encontradas podem não corresponder àquelas encontradas em um grupo étnico diferente, conforme pontuado em alguns dos trabalhos selecionados, não só pela diferença genética entre as populações, mas também por conta das diferenças de prevalência dos fatores etiológicos entre estes grupos<sup>49, 59</sup>.

Esta variação em função das diferenças entre os grupos populacionais representa um grande obstáculo no que diz respeito à comparação dos resultados entre diferentes estudos, sobretudo quando se trata de estudos conduzidos em grupos raciais distintos; e em grupos nos quais a prevalência dos fatores etiológicos é distinta, como é caso de países em que a ONCF esteróide-induzida é mais comum do que em outros no qual a álcool induzida é a predominante<sup>49, 59</sup>.

Contudo, apesar das diferenças supracitadas, pontos comuns foram encontrados nas associações: a grande maioria dos fatores associados ao aumento de risco pertence às vias responsáveis direta ou indiretamente pela manutenção do suprimento sanguíneo ósseo, tais como as vias da fibrinólise e/ou coagulação, angiogênese e do metabolismo lipídico;

corroborando algumas hipóteses de que alterações nessas vias sejam as responsáveis pela patogênese da ONCF<sup>12,14,15,16</sup>.

Em meio ao imenso leque de possibilidades de associações e diante da influência das diferenças populacionais, esses pontos comuns, mesmo que não completamente elucidativos, tornam mais curto o caminho do entendimento das vias genéticas envolvidas no desenvolvimento da osteonecrose.

Conforme citado anteriormente, as hemoglobinopatias falciformes são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de ONCF, contudo, apesar da alta incidência de anemia falciforme no Brasil, sobretudo na Bahia, não foi encontrado estudo algum que avaliasse a associação entre fatores genéticos e o desenvolvimento da ONCF na população brasileira.

A maioria dos fatores genéticos estudados foi associada ao aumento de risco, enquanto que uma minoria foi relacionada a um efeito protetor, de modo que a existência de ambos levanta a possibilidade de no futuro a presença ou ausência de alguns destes fatores possam ser utilizados como preditores do risco de desenvolver a ONCF e inclusive facilitar o diagnóstico precoce da doença, o qual é um importante fator prognóstico.

A existência de fatores genéticos associados à proteção traz também a possibilidade de que no futuro estes conhecimentos possam ser usados para fins de prevenção do desenvolvimento desta doença óssea.

A possibilidade de identificar fatores genéticos relacionados ao risco e outros relacionados à proteção traz a expectativa de que futuramente estes conhecimentos poderão contribuir para o entendimento completo da fisiopatologia da ONCF, para predizer risco e até mesmo para prevenir o desenvolvimento da doença. Estas possibilidades corroboram a importância dos estudos já realizados acerca da influência genética para o desenvolvimento da osteonecrose, e apontam para a necessidade de mais estudos em torno do assunto.

## 7. CONCLUSÕES

1. Fatores genéticos estão associados ao desenvolvimento de ONCF;
2. Existem fatores implicados no aumento do risco de desenvolver a osteonecrose, enquanto que outros estão relacionados a um efeito protetor sobre o desenvolvimento da doença;
3. A grande maioria deles está relacionada direta ou indiretamente as vias de fibrinólise e/ou coagulação, a angiogênese ou ao metabolismo lipídico;
4. Os fatores associados à osteonecrose variam entre diferentes grupos populacionais étnica e geograficamente distintos;
5. Mais estudos, em diferentes populações, são necessários para elucidar completamente as influências destes fatores, sobretudo no Brasil.



## 8. SUMMARY

### **WHAT ARE THE INFLUENCES OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD?**

Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is an ischemic disease, which, despite having been linked to several factors, does not have a truly defined etiology. However, recent studies indicate alterations in genes as possible factors in the development of the disease. **Objective:** To evaluate the influence of genetic factors on the development of ONFH. **Methodology:** A systematic review was performed with studies selected from PubMed, SciELO and LILACS databases published in the last 10 years. **Results:** 16 case-control studies, of which 15 were performed with Asian populations and 1 with a Greek population, were selected. Several genetic factors have been found associated with ONFH, most of them as a risk factor, but a portion had a protective effect. **Discussion:** Most studies were conducted in Asian populations, so some associations found did not correspond to those found in a different ethnic group. Despite the high incidence of sickle cell anemia (risk factor for ONFH) in Brazil, no studies demonstrating genetic associations in the Brazilian population were found. The identification of genetic factors related to osteonecrosis raises the future possibility that some of these may be used as risk predictors. **Conclusions:** Genetic factors are associated with the development of ONFH, some being related to risk and others to a protective effect; most relate to fibrinolysis and / or clotting, angiogenesis or lipid metabolism. Genetic factors vary among different population groups. More studies, especially in Brazil, are still needed.

Key words: 1. Femur Head Necrosis; 2. Genetic Predisposition to Disease; 3. Osteonecrosis

## 9. REFERÊNCIAS

1. Chang JD, Hur M, Lee SS, Yoo JH, Lee KM. Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *ClinOrthopRelat Res* 2008 May;466(5):1041-6.
2. Ulug P, Vasavda N, Awogbade M, Cunningham J, Menzel S, Thein SL. Association of sickle avascular necrosis with bone morphogenic protein 6. *Ann Hematol* 2009 Aug; 88(8):803-5.
3. Hong JM, Kim TH, Kim HJ, Park EK, Yang EK, Kim SY. Genetic association of angiogenesis- and hypoxia-related gene polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head. *ExpMol Med* 2010 May;42(5):376-85.
4. Kim H, Cho C, Cho Y, Cho S, Yoon K, Kim K. Significant associations of PAI- 1 genetic polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head. *BMC MusculoskeletDisord* 2011 Jul;12:160.
5. Wells L, Hosalkar HS, Crawford EA, Agrawal N, Goebel J, Dormans JP. Thorough debridement under endoscopic visualization with bone grafting and stabilization for femoralhead osteonecrosis in children. *J PediatrOrthop* 2009 Jun;29(4):319-26.
6. Al-Mousawi FR, Malki AA. Managing femoral head osteonecrosis in patients with sickle cell disease. *Surgeon* 2007 Oct;5(5): 282-9.
7. Mukisi-Mukaza M, Manicom O, Alexis C, Bashoun K, Donkerwolcke M, Burny F. Treatment of sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: a prospective case-control study. *OrthopTraumatolSurg Res* 2009 Nov;95(7):498-504.
8. Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Sakiye KA, Boume MA, Amadou A, Tekou H. Aseptic osteonecrosis of the femoral head in children with sickle-cell disease. *Sante* 2008 Oct-Dec;18(4):231-3.
9. Daltro G, Alencar DF, Batista Sobrinho U, Guedes A, Fortuna VA. Osteonecrose da Cabeça Femoral na Anemia Falciforme. *GMBahia* 2010 Ago-Out;80(3):29-32.
10. Rajpura A, Wright AC, Board TN. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review. *Hip Int* 2011; 21:385.
11. Aranow C, Zelicof S, Leslie D, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24:2318.

12. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:459.
13. Navarro-Zarza JE, Villaseñor-Ovies P, Vargas A, Canoso JJ, Chiapas-Gasca K, Hernández-Díaz C, et al. Clinical anatomy of the pelvis and hip. *Reumatol Clin.* 2012 Dec-2013 Jan;8 Suppl 2:33-8.
14. Siziño H, Barros Filho TEP, Xavier R, Pardini Júnior AG, et al. *Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática.* 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
15. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326:1473.
16. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:47.
17. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, et al. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:2023.
18. Jones JP Jr. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985; 16:595.
19. Solomon L. Idiopathic necrosis of the femoral head: pathogenesis and treatment. *Can J Surg* 1981; 24:573.
20. Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K. Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 1997; :37.
21. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Stevens MB. The early diagnosis of ischemic necrosis of bone. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1177.
22. LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, et al. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol* 1998; 25:1968.
23. Mazieres B. Osteonecrosis. In: *Rheumatology*, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. (Eds), Mosby, London 2003. p.1877.
24. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, et al. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol* 2008; 35:1629.
25. Markisz JA, Knowles RJ, Altchek DW, et al. Segmental patterns of avascular necrosis of the femoral heads: early detection with MR imaging. *Radiology* 1987; 162:717.
26. Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2004; 53:67.

27. Amanatullah DF, Strauss EJ, Di Cesare PE. Current management options for osteonecrosis of the femoral head: part 1, diagnosis and nonoperative management. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2011; 40:E186.
28. Hungerford DS, Jones LC. Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated? *Clin Orthop Relat Res* 2004; :124.
29. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67:3.
30. Berend KR, Gunneson EE, Urbaniak JR. Free vascularized fibular grafting for the treatment of postcollapse osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A:987.
31. Ohzono K, Saito M, Sugano N, et al. The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis. *Clin Orthop Relat Res* 1992; :73.
32. Nakamura J, Kishida S, Harada Y, et al. Inter-observer and intra-observer reliabilities of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare type classification system for osteonecrosis of the femoral head. *Mod Rheumatol* 2011; 21:488.
33. Steinberg ME, Brighton CT, Corces A, et al. Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res* 1989; :199.
34. Marcus ND, Enneking WF, Massam RA. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55:1351.
35. Steinberg ME, Bands RE, Parry S, et al. Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? *Clin Orthop Relat Res* 1999; :262.
36. Stulberg BN, Singer R, Goldner J, Stulberg J. Uncemented total hip arthroplasty in osteonecrosis: a 2- to 10-year evaluation. *Clin Orthop Relat Res* 1997; :116.
37. Gardeniers JWM. Report of the Committee of Staging and Nomenclature. *ARCO News Letter* 1993;5(2):79-82,
38. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996; :169.
39. Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Nunley JA. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one

- hundred and three hips. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:681.
40. Yoo MC, Kim KI, Hahn CS, Parvizi J. Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1133.
  41. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A:1153.
  42. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002; :14.
  43. Simank HG, Brocai DR, Brill C, Lukoschek M. Comparison of results of core decompression and intertrochanteric osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using Cox regression and survivorship analysis. *J Arthroplasty* 2001; 16:790.
  44. Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:1013.
  45. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W-65–W-94.
  46. Shang XF, Su H, Chang WW, Wang CC, Han Q, Xu ZW. Association between MTHFR C677T polymorphism and osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012 Jun;39(6):7089-94.
  47. Kim H, Cho C, Cho Y, Cho S, Yoon K, Kim K. Significant associations of PAI-1 genetic polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 Jul 14;12:160.
  48. Lee YJ, Lee JS, Kang EH, Lee YK, Kim SY, Song YW, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in patients with steroid-induced femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res* 2012 Jan;30(1):21-7.
  49. Kim TH, Hong JM, Kim HJ, Park EK, Kim SY. Lack of association of MTHFR gene polymorphisms with the risk of osteonecrosis of the femoral head in a Korean population. *Mol Cells* 2010 Apr;29(4):343-8.

50. Hong JM, Kim TH, Kim HJ, Park EK, Yang EK, Kim SY. Genetic association of angiogenesis- and hypoxia-related gene polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head. *ExpMol Med* 2010 May 31;42(5):376-85.
51. Kim TH, Hong JM, Shin ES, Kim HJ, Cho YS, Lee JY, et al. Polymorphisms in the Annexin gene family and the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Bone* 2009 Jul;45(1):125-31.
52. Ulug P, Vasavda N, Awogbade M, Cunningham J, Menzel S, Thein SL. Association of sickle avascular necrosis with bone morphogenic protein 6. *Ann Hematol* 2009 Aug;88(8):803-5.
53. Lee HJ, Choi SJ, Hong JM, Lee WK, Baek JI, Kim SY, et al. Association of a polymorphism in the intron 7 of the SREBF1 gene with osteonecrosis of the femoralhead in Koreans. *Ann Hum Genet* 2009 Jan;73(1):34-41.
54. Kim TH, Baek JI, Hong JM, Choi SJ, Lee HJ, Cho HJ, et al. Significant association of SREBP-2 genetic polymorphisms with avascular necrosis in the Korean population. *BMC Med Genet* 2008 Oct 27;9:94.
55. Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Hirata T, Nakajima S, et al. Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2008 Jul;13(4):297-303.
56. Dai XL, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Park EK, et al. Association analysis of tissue factor pathway inhibitor polymorphisms and haplotypes with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Mol Cells* 2008 Nov 30;26(5):490-5.
57. Vanderstraeten L, Binns M. Osteonecrosis of the femoral head following an electrical injury to the leg. *J Bone Joint Surg Br* 2008 Aug;90(8):1101-4.
58. Kim TH, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Kim HL, Shin ES, Lee JE, Park EK, Kim SY. Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Sep;16(9):1060-6.
59. Chang JD, Hur M, Lee SS, Yoo JH, Lee KM. Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *ClinOrthopRelat Res* 2008 May;466(5):1041-6.
60. Kim TH, Hong JM, Park EK, Kim SY. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene polymorphisms are not associated with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Mol Cells* 2007 Dec 31;24(3):388-93.

61. Hadjigeorgiou G, Dardiotis E, Dardioti M, Karantanas A, Dimitroulias A, Malizos K. Genetic association studies in osteonecrosis of the femoral head: mini review of the literature. *Skeletal Radiol* 2008 Jan;37(1):1-7.
62. Kim T, Hong JM, Lee J, Oh B, Park EK, Lee C, et al. Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Mar;16(3):287-91.
63. Hong JM, Kim TH, Chae SC, Koo KH, Lee YJ, Park EK, et al. Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 2007 Jun;15(6):688-94.
64. Koo KH, Lee JS, Lee YJ, Kim KJ, Yoo JJ, Kim HJ. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res* 2006 Aug;24(8):1722-8.
65. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 May;88(5):1117-32. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* 2006 Jul;88(7):1602.
66. Adekile A, Haider MZ, Marouf R, Adekile AD. HLA-DRB1 alleles in Hb SS patients with avascular necrosis of the femoral head. *Am J Hematol* 2005 May;79(1):8-10.
67. Rollot F, Wechsler B, du Boutin le TH, De Gennes C, Amoura Z, Hachulla E, et al. Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association? *J Rheumatol* 2005 Feb;32(2):376-8.
68. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *ClinOrthopRelat Res* 2004 May;(422):251-5.