



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



## **Monografia**

**Ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com anemia falciforme: Uma revisão sistemática**

**Íris Pereira Aleluia**

Salvador (Bahia)  
Dezembro, 2014

**FICHA CATALOGRÁFICA**

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

Aleluia, Íris Pereira

A366 Ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme: um revisão sistemática /Íris Pereira Aleluia.

Salvador: IP, Aleluia, 2014.

VIII; 25 fls.: il. [fig. quadros].

Orientador: Prof. Gildasio Cerqueira Daltro.

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).

1. Osteonecrose da cabeça femoral. 2. Doença falciforme. I. Daltro, Gildásio Cerqueira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.718.4-002.4



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



## **Monografia**

# **Ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com anemia falciforme: Uma revisão sistemática**

**Íris Pereira Aleluia**

Professor orientador: **Gildasio Cerqueira Daltro**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, 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)  
Dezembro, 2014

**Monografia:** *Ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com anemia falciforme: Uma revisão sistemática*, de **Íris Pereira Aleluia**.

Professor orientador: **Gildásio Cerqueira Daltro**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Gildasio Cerqueira Daltro** (Presidente), Professor do Departamento de cirurgia experimental e especialidades cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Guedes**, Professor do departamento de cirurgia experimental e especialidades cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Diana Rodrigues Cerqueira**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em patologia humana e experimental (PPgPat) 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 VIII 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

*O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflete*  
(Aristóteles)

Aos Meus Pais, **Ives** e **Simone**. E irmã  
**Taís**

**EQUIPE**

- Iris Pereira Aleluia, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [iris\\_p.aleluia@hotmail.com](mailto:iris_p.aleluia@hotmail.com).
- Gildasio 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 **Gildasio Daltro**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>04</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>05</b>
3.1.Epidemiologia	06
3.2. Aspectos anatômicos	06
3.3.Etiologia e Patogenese	06
3.4 Manifestações clínicas	08
3.5 Diagnóstico	08
3.6 Estadiamento	09
3.7 Tratamento	10
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>22</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	

## ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICO E TABELAS

### FIGURA

<b>FIGURA I.</b> Rdiografia de osteonecrose do quadril	09
--	----

### QUADROS

<b>QUADRO I.</b> Estudos encontrados na base de dados PubMed	13
<b>QUADRO II 2.</b> Estudos incluídos por indicação do orientador	14
<b>QUADRO III</b> Nacionalidade dos estudos	16
<b>QUADRO IV</b> Análise da variável genótipo	16
<b>QUADRO V</b> Análise da variável idade	18
<b>QUADRO VI</b> Análise da variável sexo	18

## 1. RESUMO

**Ocorrência de osteonecrose da cabeça do femoral em pacientes com anemia falciforme** A Doença Falciforme (DF) é a hemoglobinopatia frequente em nosso país e constitui problema de saúde pública. Nos portadores de DF o quadro clínico é multiforme e associado basicamente a dois aspectos: menor vida-média dos glóbulos vermelhos e os fenômenos oclusivos na microcirculação. Os pacientes portadores da DF (homozigotos SS ou de suas variantes genéticas SC, e S-talassemia) apresentam comprometimento ósteo-articular em 80% dos casos. Dentre as demais manifestações ósseas de DF (osteomielite, a doença articular sinovial ou hemocromatose) uma das mais frequentes e graves é a osteonecrose. A osteonecrose da cabeça do fêmur –ONCF- geralmente resulta em dor severa, limitação da amplitude articular, deformidades, distúrbio da marcha, desigualdade do comprimento dos membros inferiores e incapacidade permanente. Pode evoluir rapidamente para estágio avançado com fragmentação e colapso da cabeça femoral, culminando em artrose secundária. **Objetivo** analisar a ocorrência da osteonecrose da cabeça do fêmur em pacientes com doença falciforme, e os possíveis fatores associados ao evento. **Materiais e métodos:** trata-se de uma revisão sistemática sem metanálise. Foram pesquisados na base de dados Medline, sendo incluídos artigos originais que tivessem uma abordagem adequada do tema, escritos em português ou inglês e com até 10 anos de publicação. **Resultados:** foram selecionados seis artigos de acordo com os critérios de inclusão. Esses artigos analisaram a ocorrência de acordo com o genótipo dos pacientes, sendo mais comum no genótipo HbSS. O evento aparentemente acomete mais homens que mulheres, principalmente adolescentes e adultos jovens. Entretanto, nenhuma dessas relações houve significância estatística.

Palavras chaves: 1. necrose da cabeça femoral 2. doença falciforme

**1. OBJETIVO**

1. Analisar os possíveis fatores associados com a ocorrência de necrose da cabeça do femoral nos pacientes com anemia falciforme.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA

A doença falciforme (DF) é a hemoglobinopatia mais frequente em nosso país e constitui problema de saúde pública, em decorrência do expressivo número de portadores desta doença. No Brasil, e principalmente na Bahia, sua real incidência ainda é objeto de estudos. Entretanto, considerando as características raciais da população brasileira, é provável que a alta prevalência dessa doença esteja correlacionada à alta porcentagem de miscigenação racial.<sup>1</sup>

Trata-se de doença genética caracterizada por deformidade estrutural da hemoglobina e presença da hemoglobina S. Essa hemoglobina anormal resulta da substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina. A DF apresenta-se sob varias formas: homozigótica (genótipo SS); e a heterozigóticas (genótipos AS, SC e S-talassemia). Nos portadores de DF o quadro clínico é multiforme e associado basicamente a dois aspectos: menor vida-média dos glóbulos vermelhos e os fenômenos oclusivos na microcirculação.<sup>1,2</sup>

A anemia hemolítica crônica apresenta menor efeito sobre a gravidade da doença, mas os fenômenos vaso-oclusivos constituem as manifestações mais dramáticas dessa moléstia e que ocorrem sob a forma de crises dolorosas generalizadas ou mesmo de forma silenciosa e nem por isto menos grave, pois também leva à lesão orgânica crônica. Portanto, são os fenômenos vaso-oclusivos a principal causa de morbimortalidade associada à DF.<sup>1,3,4</sup>

Os pacientes portadores da DF (homozigotos SS ou de suas variantes genéticas SC, e S-talassemia) apresentam comprometimento ósteo-articular em 80% dos casos. Dentre as demais manifestações ósseas de DF (osteomielite, a doença articular sinovial ou hemocromatose) uma das mais frequentes e graves é a osteonecrose. Na patogênese dos fenômenos vaso-oclusivos, também geradores do comprometimento ósteo-articular, atuam as plaquetas e a ativação de proteínas plasmáticas do sistema da coagulação.<sup>1</sup>

O osso é o segundo órgão mais afetado pela doença falciforme, após o baço. Dentre as complicações mais frequentes que levam o paciente portador da doença falciforme ao internamento hospitalar são: crises vaso-oclusivas dolorosas e osteomielite. A osteonecrose da cabeça do fêmur –ONCF- geralmente resulta em dor severa, limitação da amplitude articular, deformidades, distúrbio da marcha, desigualdade do comprimento dos membros inferiores e incapacidade permanente. Pode evoluir rapidamente para estagio avançado com fragmentação e colapso da cabeça femoral, culminando em artrose secundaria. Entretanto, o tratamento de lesões em sua fase inicial pode levar a reversão do quadro e evolução para cura, tornando importante o diagnostico precoce.<sup>5,6</sup>

Osteonecrose (ou necrose isquêmica) é uma freqüente complicação em DF com características dolorosa e debilitante. É uma desordem um insidiosa e progressiva, afeta principalmente o quadril (cabeça do fêmur) e ombro (cabeça do úmero). As regiões tropicais são áreas de alta prevalência de

anemia falciforme e especialmente nessas áreas a DF é uma das principais causas de necrose da cabeça do fêmur.<sup>7</sup>

As crises vaso-oclusivas afetam principalmente os ossos longos. Os tratamentos cirúrgicos como miotomia dos músculos adutores, osteotomia de fêmur e acetábulo, artoplastia podem ser indicados nos casos de osteonecrose na cabeça de fêmur, no entanto os resultados em geral não são satisfatórios.<sup>7</sup>

Estudos recentes revelam um aumento na incidência de osteonecrose da cabeça femural em adultos jovens, inclusive na Bahia, onde esses casos estão associados à anemia falciforme.<sup>1</sup>

### **3.1 Epidemiologia**

A prevalência exata de osteonecrose em pacientes com anemia falciforme é desconhecida. Acredita-se que a mutação surgiu na península árabe e se espalhou para a África e Ásia. Aproximadamente 0,72% da população da África subsariana apresenta a anemia falciforme, em comparação, 0,16% da população negra da Europa e Estados Unidos apresentam o gene. A anemia falciforme é uma importante causa de osteonecrose na Índia, Mediterrâneo e América do Sul.<sup>7</sup>

No Brasil há o nascimento anual de cerca de 700-1000 portadores da doença falciforme. A maioria dos casos concentrado na região Nordeste, em especial no estado da Bahia.

A ocorrência de osteonecrose nesses pacientes varia de 10% a 30%, e muitas vezes há o comprometimento de ambos os quadris. É mais comum em pacientes com genótipo SS que nos de genótipo SC, entretanto essa informação é controversa na literatura.<sup>8</sup>

### **3.2 Aspectos Anatômicos**

A cabeça do fêmur apresenta uma vascularização complexa, e variável de acordo com a idade. Nos adultos a nutrição da cabeça femoral ocorre através das artérias circunflexa lateral do fêmur e circunflexa medial do fêmur, além da ramo da artéria obituroda. Juntamente com o acetábulo, forma a articulação coxo femoral, onde a cabeça do fêmur está completamente recoberta por cartilagem hialina, contudo no centro do acetábulo observa-se ausência dessa cartilagem.<sup>7</sup>

Os ligamentos iliofemoral, pubfemoral, isquiofemoral e o ligamento da cabeça do fêmur, reforçam a articulação coxofemoral. Além disso, a musculatura da pelve e da coxa funciona como sustentadores desta articulação.<sup>9,10</sup>

### **3.3 Etiologia e patogênese**

A fisiopatologia da osteonecrose da cabeça do fêmur na anemia falciforme ainda não está esclarecida na literatura.<sup>1</sup>

A hemoglobina normal é constituída por quatro subunidades, sendo um par de subunidades alfa e o outro de subunidades não alfa ( beta, delta, ou gama). Sua estrutura é quimicamente unida por um núcleo de ferro. As associações que podem ocorrer nos diferentes grupos de cadeias originam diferentes tipos de hemoglobina, e tudo isso é regulado pelo cromossomo 11 e 16.<sup>7</sup>

Nessa patologia, ocorre uma substituição pontual de uma base nitrogenada timina por adenina (GAT-GTT), no sexto códon do exon 1 no DNA do cromossomo 11. Isso ocasiona o surgimento de uma hemoglobina patológica -hemoglobina S- que tem características físico químicas bastante diferente da hemoglobina normal. <sup>7,11</sup>

A hemoglobina S no estado de baixa tensão do oxigênio sofre uma modificação na sua conformação molecular. Essa interação de natureza hidrofóbica desencadeia a formação de polímeros compostos de 14 fibras de desoxiemoglobinas enrolados entre si, num processo denominada nucleação que progride com o alongamento e alinhamento das fibras no interior das células, dando origem a forma de foice dessa hemoglobina. Após vários ciclos de hipóxia e polimerização, as hemácias de portadores de anemia falciforme adquirem o formato irrefersível de foice. Entretanto níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF), tem se mostrado como fator protetor contra o “afoçamento das hemácias” devido a sua maior avidéz pelo oxigênio. A polimerização da hemoglobina desoxigenada S (HbS) ocorre mais fácil nos tecidos onde o fluxo sanguíneo é lento, tal como nos ossos, resultando em falcização e oclusão vascular e posterior necrose do tecido. <sup>8,7,11</sup>

A microcirculação óssea é um local comum para o afoçamento de células vermelhas do sangue levando a trombose, enfarte do miocárdio e necrose tecidual. A patogênese da oclusão microvascular, o evento chave em crises dolorosas agudas, é complexo e pouco compreendido e envolve a ativação de leucócitos, plaquetas e células endoteliais, bem como as células vermelhas do sangue contendo hemoglobina S. Estes eventos pode ocorrer em qualquer órgão, mas eles são particularmente comuns na medula óssea, resultando em enfarte do cordão espinal, normalmente na cavidade medular e as epífises. As razões para a vulnerabilidade da medula óssea para oclusão microvascular ainda são incertos, mas pode ser em parte devido a hiper celularidade da medula óssea, levando à diminuição da fluxo sanguíneo e hipóxia regional. <sup>1,7,11</sup>

A ocorrência desses fenômenos vaso oclusivos principalmente em pequenos vasos representa o evento fisiopatológico determinante na origem da grande maioria dos sinais e sintomas presentes no quadro clínico dos pacientes com anemia falciforme, como crises álgicas, crises hemolíticas, úlceras em membros inferiores, síndrome torácica aguda. Vários órgãos podem ser afetado: sistema nervoso central, ossos e articulações, sistema cardiovascular, sistema respiratório, trato gastrointestinal e rins, o que aumenta a morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes. O envolvimento osteoarticular em na doença falciforme é marcada principalmente por osteonecrose, osteomielite e artrite. <sup>7,9,11</sup>

### 3.4 Manifestações clínicas

A doença falciforme apresenta uma manifestação clínicca bastante variada nos diferentes sistemas do corpo. Com relação ao sistema ósseo, podemos dividir os portadores da anemia falciforme em dois grandes grupo: aqueles que terão uma hiperplasia da medula óssea devido a anemia profunda e prolongada; e aqueles que terão fenômenos vaso oclusivos. Na hiperplasia medular crônica, o osso sofre algumas alterações: os espaços da medula são expandidos e preenchidos por medula ossea vermelha, a qual se espalha através de canais de Havers invadindo o córtex e pode se estender ao periósteeo. Isso resulta em um afinamento do osso, alargamento do espaço cortico- medula e trabeculação irregular <sup>5,7</sup>

Os sintomas geralmente surgem numa fase mais tardia da doença. Como a anemia falciforme corresponde a um fator de risco para a ocorrência de osteonecrose, é importante a realização de exames de triagem regularmente. <sup>7</sup>

O quadro clínico é inespecífico, em geral há o surgimento de dor na região inguinal, nadegas e coxa. Em crianças tende a ser mais sintomático que nos adultos apresentando ate mesmo edema na região. Esses pacientes também apresentam limitação de carga, e de movimento do membro afetado. Ao exame físico, pode-se encontrar limitação de movimento de extensão da coxa, da rotação interna forçada, e da abdução. Dificuldade de claudicação pode esta presente. Geralmente tem uma forma insidiosa, pode ter uma apresentação aguda simular artrite séptica ou sinovite. A osteonecrose da cabeça femoral é muitas vezes bilateral e a grau de osteonecrose é determinada pela classificação Ficat. <sup>1,5,7</sup>

### 3.5 Diagnóstico

Em geral, é dado através dos achados de exames de imagens -ressonância magnética ou raio X- mesmo se o paciente estiver assintomático.

Deve ser suspeitado de osteonecrose da cabeça femural, quando as outras causas de dor no quadril forem devidamente excluídas através de testes apropriados. Importante ressaltar que um diagnostico precoce determina um melhor prognostico.

#### 3.5.1 Exames de imagens

Os exames de imagens: raio X, cintilografia e ressonância nuclear magnética determinam o diagnostico e são importantes para a classificação e estadiamento da osteonecrose.

Raio X: são realizadas radiografia na incidência PA e perfil. A fase aguda o infarto ósseo não é aparente na radiografia convencional. Na fase crônica é possível visualizar áreas radiotransparentes bem definidas na metáfise e lesões subcondrais em forma de halo esclerótico.<sup>5</sup>





Figura 1: Raio x mostrando osteonecrose bilateral do fêmur.<sup>5</sup>

Ressonância nuclear magnética: constitui um método de imagem bastante sensível na detecção do infarto ósseo, podendo detectar anormalidades poucos dias após o evento isquêmico. As áreas de infarto aparecem com alto sinal nas imagens ponderadas em T2 ou STIR e não apresenta realce após inserção endovenosa de meio de contraste.<sup>5,12</sup>

A cintilografia vem sendo usada em pacientes que não apresentam fatores de risco, ou achados radiológicos. Em geral não é usada nos pacientes com anemia falciforme.<sup>13</sup>

### 3.6 Estadiamento

O estadiamento da osteonecrose da cabeça femoral se baseia em achados histológicos e clínicos e exame de imagem. De acordo com os achados histopatológicos, a osteonecrose pode ser classificada em:<sup>24</sup>

Tipo I: estado pre necrótico com edema intersticial e possível visualização de células de espuma.

Tipo II: espaço medulares encontram-se preenchido por tecido necrosado.

Tipo III: presença de necrose na medula associada com necrose trabecular com até 100 por cento das lacunas estando vazias.

Tipo IV: necrose completa com formação de fibrose medular densa e formação de novo osso nas trabéculas mortas.

A classificação de Ficat & Arlet é a mais utilizada e se baseia nos achados radiológicos:<sup>1</sup>

Fase I: lesão histológica sem sinais radiográficos.

Fase II: evidencia de alterações radiográficas na estrutura da cabeça e colo femoral, mas com conservação do seu contorno.

Fase III: presença de sequestro triangular ou ovoide antero-superior, quebra do contorno da cabeça femoral com espaço articular preservado.

Fase IV: achatamento ou colapso da cabeça femoral com espaço articular diminuído.

### 3.7 Tratamento

Doença falciforme não apresenta cura, entretanto pode-se incluir algumas medidas preventivas para evitar as complicações mais graves. As três estratégias principais são: transfusões de sangue afim de diluir a quantidade de HbS circulante, uso de hidroxiureia e transplante medula óssea. O atendimento ambulatorial de pacientes visa avaliação esporádica dos órgãos e sistemas, a fim de detectar alterações precoces e aconselhar pacientes e suas famílias sobre a doença e sua evolução.<sup>5</sup>

Os eventos vaso-oclusivos podem ser precipitados pela ocorrência de infecção, febre, desidratação, acidose, hipóxia. Sendo assim medidas para prevenir estes eventos são importantes na gestão de pacientes com DF. O tratamento das crises dolorosas deve ser efetuada com hidratação e analgesia; dipirona, paracetamol, fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs) os derivados de opióides também pode ser usado, tendo sempre em conta que este é a última opção que deve ser utilizada, devido ao risco de ocorrência de insuficiência renal. A boa hidratação é extremamente importante, especialmente no caso da febre.<sup>5,7,11</sup>

O tratamento para osteonecrose podem ser conservador ou cirúrgico. Nos estágios iniciais, o tratamento conservador pode ser realizado: repouso, reduzindo sobrecarga de peso sobre as articulações, a administração de analgésicos e não-esteróides anti-inflamatórios e de hidroterapia. A fisioterapia fortalece os músculos do quadril e coxas, reduz espasmos musculares locais e ajuda a corrigir postura.<sup>15,16</sup>

Em estágios avançados, o principal tratamento de osteonecrose da cabeça do fêmur é a artroplastia com próteses e o prognóstico é menos favorável do que observado nas artroplastias de outras etiologias. O uso de próteses é dificultada pela presença de graves esclerose óssea. Após a cirurgia, cerca de dois terços dos pacientes permanecer com a dor e três quartos têm movimento limitado. Alguns estudos mais recentes têm mostrado bons resultados com a cirurgia de substituição do quadril em pacientes com DF.<sup>7,16</sup>

## **4.METODOLOGIA**

### **Desenho de estudo**

Revisão sistemática sem metanálise

Esta revisão sistemática é metodologicamente fundamentada de forma parcial nas recomendações do PRISMA statement.

### **Critério de elegibilidade**

Critérios de inclusão

Publicações escritas em inglês, português ou espanhol

Estudos que abordam os fatores associados com a ocorrência de osteonecrose da cabeça do fêmur na anemia falciforme.

Critérios de exclusão

Estudos de que não são originais (revisões com ou sem metanálise)

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.sielo.org/php/index.php](http://www.sielo.org/php/index.php))

Busca

A primeira etapa da busca de dados constituiu na procura de descritores de busca, foi 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” “doença falciforme”.

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

No pubMed: feita usando os descritores em inglês, com o operador booleando and da seguinte forma: ( femoral and head and necrosis) and ( sickle cells disease). Foram usados os seguintes limites: apenas artigos publicados nos últimos 10 anos, apenas artigos em português, inglês ou espanhol, apenas artigos realizados em humanos.

No scielo: foi feita a busca dos descritores em português e depois usando os mesmos descritores em inglês; usando os seguintes limites: método integrado de busca ; busca regional. Os descritores em inglês foram utilizados com o operador booleando “and”. Os descritores em português foram utilizados com o operador boleado “e”.

Foram incluídos estudos indicados pelo orientador, não encontrados nas buscas feitas nas bases de dados PubMed e SciELO.

#### Seleção dos estudos

A avaliação da legibilidade dos estudos foi realizada pela autora da monografia

#### Coleta dos dados

A coleta dos dados foi feita pela autora da monografia

#### Itens de dados

As informações retiradas de cada estudo incluíam: (1) ocorrência da ONFC e o prognóstico da doença (2) as características (grupo etário, idade) da população onde ocorreu o evento.

#### Aspectos éticos

De acordo com o regulamento estabelecido na resolução CNS-MS nº 196 de 1996, este tipo de estudo, revisão sistemática, não necessita de análise por Comitê de Ética em Pesquisa.

## 5. RESULTADOS

A busca feita dia 09 de julho de 2014 na base SciELO que é uma plataforma voltada para a América Latina encontrou 1 artigo, o qual também foi indicado pelo orientador desta monografia. No entanto a busca realizada na plataforma MEDLINE via PubMed no mesmo dia obteve 11 artigos. O professor orientador indicou 9 artigos, incluindo o encontrado na base de dados SciELO. Foram encontrados no total 20 artigos, dentre os quais foram selecionados 9 artigos de acordo com os critérios de inclusão. 5 artigos foram excluídos por não ser um estudo original, sendo revisões sistemáticas. 6 artigos foram excluídos por não se adequar a abordagem proposta: Um abordava o uso de transfusão e complicações ocorridas nas cirurgias ortopédicas nos pacientes com doença falciforme; outro aborda tratamento de osteonecrose com enxerto ósseo; outro abordava ainda osteonecrose da cabeça do fêmur em pacientes infectados com HIV e heterozigoto para doença falciforme; e havia outro que abordava a ocorrência de úlceras maleolares na doença falciforme.

Quadro 1: Artigos encontrados na busca usando a plataforma MEDLINE via PubMed; e suas respectivas características quanto aos critérios de inclusão.

Nº	Título do estudo	TO	I	AA
1	Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. <sup>17</sup>	Não	Sim	Não
2	Bone and joint manifestation of sickle cell anemia <sup>18</sup>	Sim	Sim	Sim
3	Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecroses <sup>19</sup>	Sim	Sim	Sim
4	Orthopedic manifestation of sickle cell disease <sup>20</sup>	Não	Sim	Sim
5	Bone disorders in sickle-cell disease. <sup>21</sup>	Não	Sim	Sim
6	Assessment of the use of transfusion therapy and complications in orthopedic surgery in patients with sickle-cell anemia: retrospective study <sup>22</sup>	Sim	Sim	Não

**CONTINUA**

Quadro I [continuação]

7	The choice of arthroplasty for secondary osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis of the femoral head in sicklers <sup>23</sup>	Sim	Sim	Sim
8	Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting <sup>24</sup>	Sim	Sim	Não
9	Avascular osteonecrosis of the femoral head in three West African HIV-infected adults with heterozygous sickle cell disease. <sup>25</sup>	Sim	Sim	Não
10	Osteoarticular involvement in sickle cell disease. <sup>5</sup>	Não	Sim	Sim
11	Twenty years of experience on stem cell transplantation in iran. <sup>26</sup>	Não	Sim	Sim

TO= estudo original

I= idioma de acordo ao critério de inclusão

AA= abordagem se adequa àquela preconizada nos critérios de inclusão

Quadro II: Artigos incluídos por indicação do orientador, e suas respectivas característica quanto ao critério de inclusão

Nº	Título do estudo	TO	I	AA
1	Análise morfológica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme <sup>8</sup>	Sim	Sim	Sim
2	Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme <sup>1</sup>	Sim	Sim	Sim

**CONTINUA**

## Quando II [ continuação]

3	Úlceras maleolares em portadores de anemia falciforme: manejo clínico e cirúrgico <sup>27</sup>	Sim	Sim	Não
4	Caracterização da patogenia osteoarticular em portadores de anemia falciforme <sup>28</sup>	Sim	Sim	Sim
5	Infecções osteoarticulares na anemia falciforme <sup>29</sup>	Não	Sim	Sim
6	Tratamento de osteonecrose da cabeça do fêmur com células progenitoras autólogas em pacientes com anemia falciforme <sup>30</sup>	Sim	Sim	Sim
7	Elbow osteonecrosis in sickle cells anemia: a study of six cases. <sup>31</sup>	Sim	Sim	Sim
8	Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease <sup>32</sup>	Sim	Sim	Não
9	THA in adult osteonecrosis related to sickle cell disease <sup>33</sup>	<u>Sim</u>	Sim	Não

TO: estudo original

I: idioma de acordo com o critério de inclusão

AA: Abordagem se adequa aos critérios de inclusão

A maioria dos artigos foram produzidos no Brasil: 4 artigos são brasileiros, 1 estudo é binacional- Brasil e França- 1 estudos foram produzidos a França, 1 estudo foi produzida na Arábia Saudita, e 1 foi produzido na Nigéria.

Quadro III: País de origem dos artigos selecionados

Nº	Título do estudo	País de origem
1	Bone and joint manifestation of sickle cell anemia <sup>18</sup>	Arábia Saudita
2	Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis <sup>19</sup>	França + Brasil
3	The choice of arthroplasty for secondary osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis of the femoral head in sickle <sup>23</sup>	Nigéria
4	Análise morfológica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme <sup>8</sup>	Brasil
5	Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme <sup>1</sup>	Brasil
6	Caracterização da patogenia osteoarticular em portadores de anemia falciforme <sup>28</sup>	Brasil
7	Tratamento de osteonecrose da cabeça do fêmur com células progenitoras autólogas em pacientes com anemia falciforme <sup>30</sup>	Brasil
8	Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease <sup>32</sup>	França

Dos oito estudos selecionados todos analisavam a ocorrência de osteonecrose de acordo com o genótipo dos pacientes. De maneira geral o genótipo HbSS tem uma maior propensão para evoluir com um quadro de osteonecrose. No entanto 1 trabalho mostrou uma maior ocorrência no grupo HbSc.

Quadro 4: análise da variável genótipo nos estudos selecionados

Estudo	HbSS	HbSC
Bone and joint manifestation of sickle cell anemia <sup>18</sup>	57	0

**CONTINUA**



Quadro IV [continuação]

Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is association with osteomyelitis or osteonecroses <sup>19</sup>	56	2
The choice of arthroplasty for secundar osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis or the femoral head in sickle <sup>23</sup>	4	1
Análise morfológica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme <sup>8</sup>	6	0
Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme <sup>1</sup>	21	29
Caracterização da patogenia osteoarticular em portadores de anemia falciforme <sup>28</sup>	5	0
Tratamento de osteonecrose da cabeça do fêmur com células progenitoras autólogas em pacientes com anemia falciforme <sup>30</sup>	5	3
Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease <sup>32</sup>	42	14

Em relação a faixa etária dos pacientes, 5 trabalhos analisaram essa variável. Entretanto não houve uma determinação de população de risco, pois a idade variava muito. De maneira geral observamos que os eventos de osteonecrose ocorrem com maior frequência que vai da adolescência a vida adulta, não sendo encontrados na população idosa- isso se deve as complicações ocorridas na doença falciforme que impede que o paciente tenha uma vida longa.

Quadro V: Análise da média de idade dos pacientes dos estudos selecionados

Estudo	Média das idades
Bone and joint manifestation of sickle cell anemia <sup>18</sup>	15.7 anos
The choice of arthroplasty for secundar osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis of the femoral head in sickle 23	31.8 anos
Análise morfológica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme <sup>8</sup>	33 anos
Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme <sup>1</sup>	27.5 anos
Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease. <sup>32</sup>	26 anos

A variável sexo foi analisada em sete estudos. Em 3 estudos houve uma maior ocorrência no sexo feminino, em outros 3, houve uma maior ocorrência no sexo masculino e 1 estudo trouxe a mesma incidência em ambos os sexos. No total houve 108 casos masculinos e 85 femininos, porém, não foi encontrado uma relação de significância entre esse evento em nenhum dos artigos.

Quadro VI: Análise da variável sexo nos estudos selecionados

Estudo	Feminino	Masculino
Bone and joint manifestation of sickle cell anemia	25	32
Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is association with osteomyelitis or osteonecroses	20	39
The choice of arthroplasty for secundar osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis of the femoral head in sickle	2	3
Análise morfológica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia	3	3

falciforme		
Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme	25	28
Caracterização da patogenia osteoarticular em portadores de anemia falciforme	3	2
Tratamento de osteonecrose da cabeça do fêmur com células progenitoras autólogas em pacientes com anemia falciforme	6	2

## 6. Discussão

Os fatores que levam a ocorrência da osteonecrose da cabeça femoral ainda são controversos na literatura. Estudos sugerem que esse desfecho resulta da combinação de fatores genéticos, metabólicos e fatores locais que afetam o suprimento sanguíneo do tecido ósseo. A doença falciforme constitui um fator de risco para a ocorrência de osteonecrose e esses pacientes devem ser monitorados sistematicamente a fim de garantir um diagnóstico precoce e um melhor prognóstico para o paciente.<sup>5,7,34</sup>

O osso juntamente com o baço constituem os principais órgãos alvos da doença falciforme. As principais articulações atingidas são a coxa femoral. As articulações do ombro, joelho e tornozelo são citadas na literatura. Acredita-se que o sistema ósseo constitui um microambiente favorável para o afoçamento de células vermelhas do sangue levando a trombose, infarto do miocárdio e necrose tecidual.<sup>1,5,6,7</sup>

A oclusão da microvasculatura se expressa clinicamente como crises dolorosas agudas. A patogênese é complexa e pouco compreendida e envolve a ativação de leucócitos, plaquetas e células endoteliais, bem como as células vermelhas do sangue contendo hemoglobina S.<sup>5,6</sup>

Em uma tentativa de analisar os fatores que estariam envolvidos na ocorrência da osteonecrose da cabeça femoral, foi realizada essa revisão sistemática.

A maioria dos estudos selecionados foram desenvolvidos no Brasil, entretanto haviam estudos do continente europeu, africano e asiático o que denota uma população com características genéticas mais generalizada. O número amostral de cada estudo no entanto, é pequeno não permitindo extrair o resultado encontrado para grandes populações.

O genótipo HbSS, parece estar mais fortemente associado com a ocorrência da osteonecrose da cabeça do femoral, nos estudos selecionados nessa revisão de literatura, encontrou-se uma relação de 4:1 quando comparado a ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral nos pacientes com o genótipo HbSc. Os dados presentes na literatura ainda são inconsistentes para explicar esse achado, mas sabe-se que pacientes homocigotos (HbSS) cursam com quadros clínicos mais graves, e necessitam de uma maior atenção da equipe médica.<sup>28,35</sup>

A osteonecrose da cabeça femoral, em geral, é um evento que ocorre em jovens. A média de idade encontrada nos estudos foi de 28 anos. Uma hipótese para explicar isso, é que a expectativa de vida de pacientes com anemia falciforme é baixa, sendo assim, a frequência de osteonecrose em uma população mais idosa é rara, principalmente naqueles que apresentam o genótipo HbSS que está associado a um quadro mais grave da doença.

Nos estudos analisaram um total de 109 homens e 84 mulheres, mostrando uma relação de 4:3 quando comparado as mulheres. Não existem dados da literatura que indiquem uma

predominância de um sexo em relação ao outro com relação a ocorrência da osteonecrose da cabeça femoral, ou mesmo com relação a ocorrência de doença falciforme.

Em meio a um imenso leque de variáveis que podem estar contribuindo para a ocorrência da osteonecrose da cabeça femoral, essas variáveis incomuns citada pela maioria dos estudos, principalmente o genótipo e a idade dos pacientes, podem elucidar um caminho para a caracterização de pacientes de alto risco para esse desfecho dentre os pacientes que apresentam doença falciforme.

A determinação das variáveis que corroboram para o desenvolvimento da osteonecrose na doença falciforme, possibilita futuramente entender melhor os mecanismos patológicos do evento e estabelecer estratégias de tratamento e prevenção mais eficazes.

## **7. Conclusões**

1. Existem fatores associados a ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral.
2. O genótipo HbSS esta associado a um pior prognostico da doença falciforme, e consequentemente a ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral.
3. A osteonecrose da cabeça femoral ocorre principalmente na população jovem.
4. Mais estudos devem ser realizados, afim de elucidar melhor os mecanismos da patologia e outros fatores associados.

### Referencias Bibliograficas

1. Daltro G, Alencar D F, Sobrinho U B, Guedes A, Fortuna V A. Osteonecrose da cabeça femoral na anemia faciforme. *Gaz. méd. Bahia* 2010;80:3(Ago-Out.):29-32, 2010.
2. Chung SMK, Ralston EL. Necrosis of the femoral head associated with sickle-cell anemia and it's genetic variants. *J Bone Join Surg [Am]*. 51: 33-58, 1969.
3. Baugard SH, Leach RE. Avascular necrosis of the femoral head secondary to sickle-cell disease. Case reports of two Caucasian sisters. *Clin Orthop Relat Res* 69: 207-212, 1970.
4. Andrienne Y, Lamoreux J, Quinin J, Clemens M. La hanche drépanocytaire et son traitement chirurgical. *Rev Chir Orthop* 69: 61-68, 1983.
5. Silva Junior GB, Daher EF, Rocha FA. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(2):156-64
6. 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.
7. Hernigou P, Daltro G. K.-H. Koo et al. (eds.), *Osteonecrosis*, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014
8. Santos MN,. Silva CGM, Guedes A, Borojevic R, Daltro G. analise morfometrica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme. *Gaz. méd. Bahia* 2010;80:3(Ago-Out.):33-38
9. Sízínio H, Barros Filho TEP, Xavier R, Pardini Júnior AG, et al. *Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
10. 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.
11. Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J B de Pat e Med Lab*. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, 2003
12. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326:1473.
13. 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.
14. Mazieres B. Osteonecrosis. In: *Rheumatology*, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. (Eds), Mosby, London 2003. p.1877.
15. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996; :169.
16. Naoum PC, Naoum FA. *Doença das células falciformes*. São Paulo: Sarvier; 2004. 222 p.
17. Hernigou P. Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *Bone Joint J* January 1998 89-B:127-129

18. OM Bennett; and SS Namnyak Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia Bone Joint J march 2008 96-B:147-151
19. Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Pognard A. Septic Arthritis in Adults with Sickle Cell Disease Often is Associated with Osteomyelitis or Osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. Jun 2010; 468(6): 1676–1681.
20. Huo MH, Friedlaender GE, Marsh JS. Orthopaedic manifestations of sickle-cell disease. Yale J Biol Med. 1990 May-Jun; 63(3): 195–207
21. Smith JA. bone disorders in sickle cell disease Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 10, Issue 6, Pages 1345-1356
22. Ould amar AK, Delattre O, Godbille C, Béra O, Halbout PA, Catonné Y. Assessment of the use of transfusion therapy and complications in orthopedic surgery in patients with sickle-cell anemia: retrospective study. Transfus Clin Biol. 2003 Apr;10(2):61-6
23. Alonge TO, Shokunbi WA. The choice of arthroplasty for secondary osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis of the femoral head in sicklers J Natl Med Assoc. 2004 May;96(5):678-81.
24. Hernigou P<sup>1</sup>, Pognard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Indian J Orthop. 2009 Jan;43(1):40-5.
25. Eholié SP, Ouiminga M, Ehui E, Nzunetu G, Ouattara SI, Konan AV, Anglaret X, Bissagnéné E. Avascular osteonecrosis of the femoral head in three West African HIV-infected adults with heterozygous sickle cell disease. Antivir Ther. 2009;14(7):1011-4
26. Ghavazadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari F, Derakhshandeh R, Jalali A, Jahani M. Twenty years of experience on stem cell transplantation in iran. Iran Red Crescent Med J. 2013 Feb;15(2):93-100
27. Meneses J V L, Ribeiro ILF, Guedes A, Fortuna VA, Sobrinho PCO, Sadigursky D, Daltro G ÚLCERAS MALEOLARES EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME: MANEJO CLÍNICO E OPERATÓRIO. Gaz. méd. Bahia 2010;80:3(Ago-Out.):89-94
28. Silva CGM., Santos MN, Guedes A , Fortuna VA, Gonçalves MS, Borojevic R, Daltro G. CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA ÓSTEO-ARTICULAR DO JOELHO EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME. Gaz. méd. Bahia 2010;80:3(Ago-Out.):39-44
29. Guedes A, Daltro G. INFECÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES NA ANEMIA FALCIFORME. Gaz. méd. Bahia 2010;80:3(Ago-Out.):85-88
30. Daltro G; Fortuna VA; Araújo MAS; Lessa PIF; Sobrinho UAB; Borojevic R. Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. Acta ortop. bras. vol.16 no.1 São Paulo 2008
31. Mukisi Mukaza M, Manicom O, Fillipini P, Hernigou P. Elbow osteonecrosis in sickle cells anemia: a study of six cases. Orthop Traumatol Surg Res. 2009;95(1):82–4.
32. Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Pognard A, Mukasa MM, Manicom O, Hernigou P. Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease. Op Orthop J. 2009;3:32–5.



33. Hernigou P, Zilber S, Filippini P, Mathieu G, Pognard A, Galacteros F. THA in adult osteonecrosis related to sickle cell disease. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(2):300–8
34. Rajpura A, Wright AC, Board TN. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review. *Hip Int* 2011; 21:385.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.