



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



---

**MONOGRAFIA**

**Diagnóstico precoce de necrose epifisária em pacientes com  
doença falciforme: Revisão de literatura**

**THIAGO PASSOS GOMES**

**Salvador, Bahia**  
**Agosto, 2016**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pelo Bibl. ??, Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Número de Cutter//*:                      Gomes, Thiago Passos Diagnóstico precoce de necrose epifisária em pacientes com Doença Falciforme: Revisão Literatura / Thiago Passos Gomes – Salvador, Bahia: T, Gomes. 2016. VI, 18p: II. 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: Murilo Neves Palavras-chaves: Palavras chaves: 1.Doença Falciforme. 2. Necrose Epifisária. 3. Osteonecrose.4.Diagnóstico I.. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.CDU: (***)
---



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



III

---

## MONOGRAFIA

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NECROSE EPIFISÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME.**

**Thiago Passos Gomes**

Professor Orientador: **Murilo Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, 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

Outubro, 2016

**Manografia:** *Diagnóstico precoce de necrose epifisária em pacientes com Doença Falciforme: revisão de literatura, de **Thiago Passos Gomes**.*

Professor Orientador: **Murilo Neves**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Murilo Neves** (Presidente, professor orientador) Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
  
- **Isabel Carmen Fonseca Freitas:** Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
  
- **Maria De Fátima Diz** Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social 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 XI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

Aos Meus Pais,  
**Evandro Gomes**  
**e Márcia Passos.**

**EQUIPE:**

- Thiago Passos Gomes, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA.

Correi-e: [thiago\\_gomes\\_1@hotmail.com](mailto:thiago_gomes_1@hotmail.com)

- Professor Orientador : Murilo Neves

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

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

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves**, por ter aceitado me orientar e me apoiar a realizar esse trabalho.
- ◆ As Professoras **Isabel Carmen** e **Fátima Diz**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, por aceitarem participar de minha comissão revisora

## **SUMÁRIO**

<b>I. RESUMO</b>	<b>9</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>11</b>
<b>IV. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>14</b>
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>VII. DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
<b>VIII. CONCLUSÃO</b>	<b>31</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>32</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>33</b>
<b>X. ANEXO 1</b>	<b>35</b>



## **I. RESUMO**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NECROSE EPIFISÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME.** A Doença falciforme representa a enfermidade hereditária mais prevalente em todo o mundo. Dentre os órgãos afetados pela doença falciforme, as manifestações ósseas estão em segundo lugar. Nesse contexto, a necrose epifisária é uma das manifestações que mais afligem os portadores, devido ao seu alto componente doloroso. Assim, testes diagnósticos mais precoces e precisos são fundamentais para uma boa evolução desse paciente. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão de literatura para avaliar os fatores de risco e diagnósticos relacionados à Necrose epifisária em paciente com doença falciforme. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão sistemática de artigos originais da literatura, com levantamento bibliográfico de bancos de dados online (MEDLINE, SCIELO e LILACS). Operadores booleanos, como (“Sickle cell”)(“Epiphyseal necrosis”)(“Osteonecrosis”), foram selecionados na pesquisa artigos em inglês, português e espanhol, no período de 2005 a 2015. **RESULTADOS:**Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram pré-selecionados 24 artigos, á leitura desses na íntegra foram selecionados 7 publicações para essa revisão **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** Em 4 artigos são demonstrados novos métodos precoces de diagnóstico no qual o paciente ainda não apresenta sintomas da necrose epifisária. Em 3 artigos são analisados fatores de risco que podem ser avaliados precocemente em pacientes com Doença Falciforme. Os estudos demonstram o impacto positivo do diagnóstico precoce.

**Palavras chave:** 1. Doença falciforme 2. Necrose epifisária 3. Osteonecrose 4. Diagnóstico

## **II. OBJETIVOS**

### **II. 1. Objetivo geral**

Realizar uma revisão de literatura para avaliar os métodos existentes para o diagnóstico precoce de Necrose Epifisária em pacientes com Doença Falciforme.

### **II. 2 .Objetivos específicos**

**2.1-**Descrever os métodos diagnósticos utilizados nos estudos

**2.2-** Relatar os fatores de risco

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença falciforme representa a enfermidade hereditária mais prevalente em todo o mundo, acometendo notadamente a África Tropical e todos os países em que exista contribuição africana na formação étnica da população. Esta condição resulta de uma mutação pontual (substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 ) na subunidade  $\beta$ -globina da hemoglobina A, originando a forma mutante HbS (Kanter et al., 2013 ).

A hemoglobina mutante, dentro das hemácias, estimulará o efluxo de potássio e aumento do cálcio intracelular, formando assim polímeros de HbS. Esses, quando desoxigenados formam feixes que dão à hemácia a forma de foice (Zago et al., 2013). A polimerização das hemoglobinas conduz a subseqüentes variações no eritrócito, incluindo ruptura mecânica da integridade celular, que resulta em desidratação celular, e alterações na composição da membrana celular. O resultado líquido de todas estas perturbações é aumento da fragilidade dos eritrócitos, que se manifesta como a anemia hemolítica crônica, e aumento da "viscosidade" do eritrócito que resultam na adesão aberrante a outras células sanguíneas e ao endotélio vascular, causando vaso-oclusão.( George et al., 2015)

Tais modificações irão ocasionar as manifestações clínicas da doença falciforme, como: retardo no fluxo sanguíneo, aumento da viscosidade sanguínea, risco de trombose, estase sanguínea, hemólise, isquemia, crises algicas e osteonecrose, entre outras (Lobo et al., 2007). A necrose epifisária da cabeça femoral ou do úmero (também chamado de necrose avascular [AVN]) ou ainda osteonecrose, é uma complicação bem descrita da doença das células falciformes. De 2590 indivíduos incluídos no estudo

“Cooperative Study of SCD” e acompanhados por uma média de 5 a 6 anos, 10 por cento tinham AVN na admissão ( George et al., 2015).

A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea a depender da população negra e branca de cada região. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, estima-se que a prevalência heterozigota para HbS é maior na região Norte e Nordeste (6%-10%) principalmente na Bahia; enquanto na região sudeste a prevalência é menor( 2%-3%).Já a forma homozigótica (a mais grave), atinge, segundo Ministério da Saúde, cerca de 30.000 brasileiros, com 3.500 novos casos por ano( Zago et al., 2012).

A Bahia, por ter uma maior população negra (2,4 milhões de pessoas), apresenta a maior proporção de pessoas com a doença falciforme no país. Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, 5,3% dos baianos possuem o traço falciforme; aplicando este percentual à população revelada pelo censo 2014 do IBGE (15.126.371), teríamos o quantitativo de pouco menos de 832 mil pessoas acometidas por mutações no gene desta doença. Em relação aos que apresentam a doença falciforme estima-se que 0,1% a 0,3% dos baianos apresentem a forma homozigótica e grave da doença falciforme (Cançado et al., 2007). Ainda de acordo com o IBGE é notório o envelhecimento da população com aumentos consideráveis na faixa etária de 15 a 64 anos. Essa faixa etária merece destaque no estudo aqui proposto, pois nela está enquadrada a faixa de maior letalidade hospitalar entre adultos com doença falciforme, cuja mediana de idade está entre 26,5 e 31,5 anos.

Dentre os órgãos afetados pela doença falciforme, as manifestações ósseas estão em segundo lugar, atrás apenas do baço que é caracterizado por uma diminuição da concentração sanguínea de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dl comparada ao valor basal do paciente, acompanhada de sinais sugestivos do aumento da atividade eritropoética e aumento súbito das dimensões do baço (Júnior et al., 2012). Nesse

contexto, a necrose epifisária é uma das manifestações que mais afligem os portadores, devido ao seu alto componente doloroso. A necrose epifisária é usualmente insidiosa e um distúrbio progressivo causado pela vaso-oclusão da microcirculação que nutre as epífises, principalmente de ombros e quadris que também podem ser favorecidas pelo frio, esforço físico, febre e desidratação ( Herniou et al., 2008). A necrose epifisária está associada à dor. No entanto, quase metade das pessoas em quem foi diagnosticado radiologicamente em um estudo de vigilância não teve nenhuma dor no momento do diagnóstico; 21 por cento daqueles que inicialmente não tinha dor se tornou sintomática após o diagnóstico .Em um segundo estudo de 121 indivíduos com anemia falciforme, a osteonecrose assintomático da cabeça do fêmur estava presente simultaneamente com osteonecrose sintomática do quadril contralateral . Neste estudo, 91 dos 121 quadris assintomáticos (75 por cento), em última análise desenvolvida dor intratável e cirurgia necessária. ( George et al., 2015)

Dessa forma, por ser uma doença progressiva, e por não existir uma técnica operatória satisfatória para a necrose epifisária, faz-se necessário o diagnóstico precoce desta manifestação através de novos métodos diagnósticos, propiciando assim, um possível melhora na qualidade de vida desses pacientes.

## **IV. REVISÃO DA LITERATURA**

### **IV. Necrose Epifisária na Doença Falciforme**

A necrose epifisária, também reconhecida na literatura como necrose avascular ou osteonecrose, afeta principalmente adultos jovens na faixa etária de 30 a 50 anos com prevalência sobre o sexo masculino. A doença tem etiologia multifatorial e mostra-se como resultado final de uma série de eventos que levam a injúria vascular da cabeça femoral e a conseqüente morte das células ósseas. (Faria et al., 2012)

Na Doença Falciforme a cabeça femoral é a área mais comum de destruição óssea, seguido da articulação umeral. Os infartos iniciais ocorrem frequentemente na região subcondrial onde a circulação colateral é mínima. Esses infartos subcondrais geralmente envolvem necrose de um segmento triangular que tem a placa do osso subcondral como a sua base e o centro da epífise como seu ápice. A cartilagem articular subjacente, muitas vezes, permanece viável nas fases iniciais da doença porque recebe uma alimentação a partir do fluido sinovial. Na resposta imediata, osteoclastos reabsorvem os trabéculas necrosadas; no entanto, trabéculas permanecem como andaime para o novo osso vivo que é depositado num processo conhecido como "Substituição progressiva." Se, dentro do enfarte subcondral, o ritmo de "Substituição progressiva" for demasiadamente lento, em seguida, surgirão microfraturas que, eventualmente, levarão ao colapso do osso esponjoso e, finalmente, para necrose das articulações. A destruição da articulação inclui quase sempre a parte antero-superior do fêmur proximal, onde as forças do rolamento de peso são maiores. (Powars et al., 2008)

A exata fisiopatologia da osteonecrose na Doença Falciforme é desconhecida. Ela parece ser um oclusão progressiva da microcirculação no interior da cabeça do fêmur, o que leva ao aumento da pressão intraóssea e subsequente morte celular. Existem vários potenciais clínicos, laboratoriais, genéticos e fatores de risco para o acometimento ósseo da doença falciforme, incluindo os níveis de hematócrito, nível dos fatores de coagulação, mutações na B-globina e, recentemente, os genes associados com o metabolismo ósseo. O hematócrito elevado também é um fator de risco para osteonecrose. Outras descobertas laboratoriais, incluindo hipofibrinólise, têm sido implicados como fatores etiológicos, mas não foram provados. Os primeiros relatórios encontraram uma taxa mais elevada de osteonecrose na hemoglobina da doença falciforme em comparação com outras mutações falciformes. ( Aguillar et al., 2005)

Há um certo número de maneiras radiográficas para identificar necrose avascular de cabeça femoral. A técnica padrão deve incluir radiografias em perfil antero-posterior (AP) da pelve e perna, além de vistas laterais de ambos os quadris. A ressonância magnética (RM), por outro lado, é a modalidade de imagem mais precisa para o diagnóstico de necrose avascular da cabeça femoral, porém o paciente já se encontra em uma fase avançada de necrose. Uma taxa de precisão > 90% foi encontrado com as técnicas de rotina RM e tornou-se o padrão em diagnóstico e estadiamento do processo da doença. A cintilografia óssea pode visualizar o fluxo de sangue ao longo dos ossos, mas não é capaz de medir a eficiência do mecanismo de entrega ou à reparação vascular. A interrupção do fornecimento de sangue é detectado como um ponto frio e é inespecífica no seu padrão; Assim, podem ser encontradas em vários outros processos da medula óssea. ( Aguillar et al., 2005)

Houve muitas tentativas para classificar de forma eficaz o estágio da necrose epifisária de cabeça de fêmur. Eles baseiam-se principalmente nas radiografias, quer por

radiografias simples, cintilografia óssea, ressonância magnética, ou uma combinação destes. Ficat e Arlet et al foram os primeiros a descrever um sistema de classificação de cinco etapas (O a IV), em que as fases I a IV são baseados nas radiografias. Fase I consiste de um doente sintomático que não tem nenhum defeito visível nas radiografias. Fase II consiste em um contorno da cabeça do fêmur normal, mas a radiografia revela evidência de remodelação do osso ou áreas escleróticas. Fase III envolve colapso subcondrial ou achatamento da cabeça femoral proximal. No estágio IV, ocorre o estreitamento do espaço articular com degeneração secundária e alterações no acetábulo. Steinberg et al modificaram e ampliaram o sistema de estadiamento de Ficat e Arlet quando ressonância magnética tornou-se disponível. A expansão incluídos seis fases (de 0 a VI) que integrado subdivisões para quantificar a percentagem de necrose. Esta quantificação fornece uma avaliação mais precisa da progressão ou a resolução de tratamentos.( George et al., 2012)



## V. METODOLOGIA

### Desenho do Estudo:

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de artigos da literatura de acordo com os critérios do PRISMA

### Crítérios de Inclusão:

Os critérios utilizados para seleção dos artigos foram: 1- Diagnóstico e fatores de risco de necrose epifisária em pacientes falcêmicos 2- artigos em inglês, português, espanhol 3- Artigos com envolvimento apenas de seres humanos, 4- Período de publicação menor que 10 anos.

### Crítérios de Exclusão:

- Estudos realizados em outras línguas;
- Estudos realizados em animais;

### Delineamentos:

Série de casos, estudos de coorte retrospectivos e prospectivos e estudos tipo caso-controle.

Fontes de Busca: O levantamento bibliográfico dos estudos foi realizado através dos seguintes mecanismos:

- Pesquisa nos bancos de dados eletrônicos: MEDLINE, LILACS e SCIELO

#### Estratégia para Pesquisa dos Artigos:

Para a identificação dos artigos, foi utilizada estratégia que contemplasse artigos sobre o assunto abordado. A busca foi organizada de acordo com o objetivo proposto e com os critérios de inclusão e exclusão, utilizando os seguintes termos bancos supracitados:

- MEDLINE: (“Sickle Cell disease”) AND (“Epiphyseal necrosis”), resultando em 2 artigos;
- MEDLINE: (“Sickle Cell disease”)AND (“Osteonecrosis”), resultando em 114 artigos;
- LILACS: (“Sickle Cell disease”) AND (“ Epiphyseal necrosis”), resultando em 0 artigos;
- LILACS: (“Sickle Cell disease”) AND (“ Osteonecrosis”), resultando em 2 artigos;
- SCIELO: (“Sickle Cell disease ”) AND (“ Epiphyseal necrosis”), resultando em 0artigos.
- SCIELO: (“Sickle Cell disease”) AND (“ Osteonecrosis”), resultando em 3 artigos.

A busca foi realizada por dois investigadores (estudantes de medicina) que fizeram a seleção dos artigos individualmente; após a triagem, por título e resumo, a amostra final de estudos ficou composta pelos artigos que foram selecionados igualmente pelos dois pesquisadores. Quando essa conclusão não for possível, os artigos completos eram obtidos via VPN/UFBA, e através de sua leitura, submetidos à triagem ativa inicial:

- Analisar se preenchiam os critérios de inclusão e exclusão;
- Seleção ou não do artigo.

## VI. RESULTADOS

A última pesquisa foi realizada no dia 26 de maio de 2016.

### Busca no MEDLINE:

Seguindo os operadores booleanos (“Sickle Cell ”)(“ Epiphyseal necrosis”) e utilizando a *home Page* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, foram encontrados 2 artigos. Através da leitura de títulos e resumos (*abstracts*), foram identificados **1 artigo** relativo ao tema, porém escrito em língua francesa.

Já de acordo com os operadores booleanos (“Sickle cell”) (“Osteonecrosis”), ainda na *home Page* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, foram encontrados 114 artigos. Através da leitura de títulos e resumos (*abstracts*), foram identificados 13

artigos relativos ao tema, entre os quais 5 foram excluídos por indisponibilidade na base de dados e outros 3 foram excluídos por serem escritos na língua francesa, resultando em um total de **5 artigos**.

#### Busca no LILACS:

Seguindo os operadores booleanos (“Sickle Cell ”)(“ Epiphyseal necrosis”) e utilizando a *home page* <http://bvsalud.org/>, foram encontrados **0 artigos**.

Já de acordo com os operadores booleanos (“Sickle cell”) (“Osteonecrosis”) ainda na *home page* <http://bvsalud.org/>, foram encontrados 2 artigos. Através da leitura de títulos e resumos (*abstracts*) foram identificados **2 artigos** relativos ao tema.

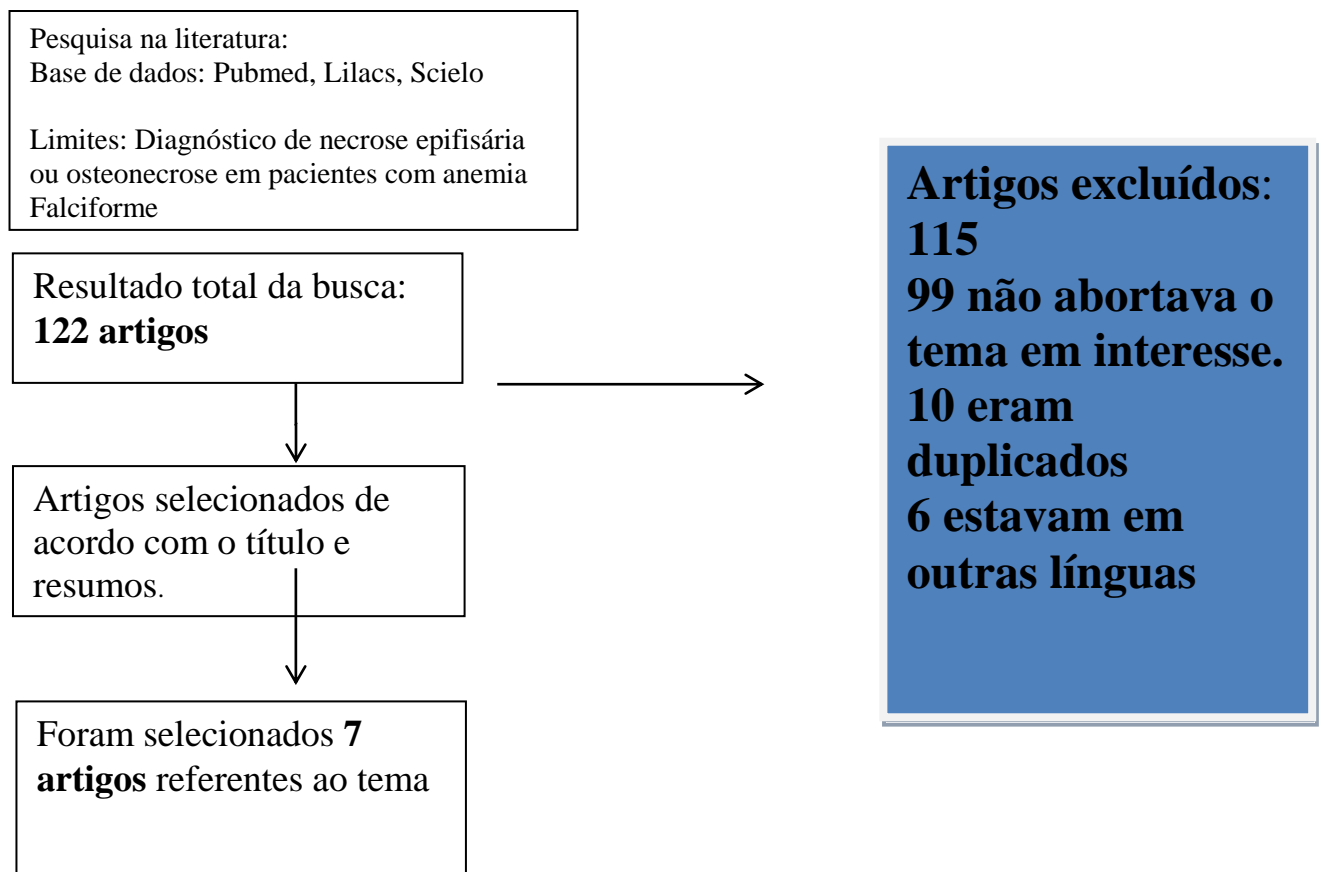
#### Busca no SCIELO:

Seguindo os operadores booleanos (“Sickle Cell ”)(“ Epiphyseal necrosis”) e utilizando *home page* <http://www.scielo.org/php/index.php>, nenhum artigo foi encontrado.

Já de acordo com os operadores booleanos (“Sickle cell”) (“Osteonecrosis”), ainda na *home page* <http://www.scielo.org/php/index.php>, foram encontrados 3 artigos. Através da leitura de títulos e resumos (*abstracts*) foi identificado 2 artigo relativo ao tema, os quais foram excluídos por serem iguais aos encontrados na busca pelo LILACS. Assim sendo, **nenhum novo artigo** foi coletado nessa busca.

**FIGURA 1**

**Fluxograma**



**Tabela 1: Artigos incluídos na Revisão Sistemática**

TÍTULO	AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	BASE DE DADOS
<i>Microparticles as biomarkers of osteonecrosis of the hip in sickle cell disease</i>	Marsh et al (2014)	Estudo Piloto	20	PUBMED
<i>Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease</i>	Akinyoola et al (2009)	Estudo Prospectivo	215	PUBMED
<i>Flow cytometry analyses reveal association between Lu/BCAM adhesion molecule and osteonecrosis in sickle cell disease</i>	Picot et al (2014)	Estudo de Coorte	68	PUBMED
<i>Magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease-detecting alterations in the apparent diffusion coefficient in hips with avascular necrosis</i>	Mackenzie et al (2012)	Estudo Piloto	44	PUBMED
<i>Avascular necrosis in sickle cell (homozygous S) patients: Predictive clinical and laboratory indices</i>	Madu et al (2012)	Estudo Retrospectivo	122	PUBMED
<i>Risk factors and impact of orthopaedic monitoring on the outcome of avascular necrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease</i>	Mukisi-Mukaza et al (2013)	Estudo Prospectivo	221	PUBMED
<i>Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients</i>	Matos et al (2010)	Estudo Transversal	100	PUBMED

Marsh et al realizou um estudo piloto que analisou a relação na elevação de micro partículas (MP) que são vesículas derivadas da membrana celular originadas da lesão endotelial, decorrentes do processo inflamatório causado pela doença falciforme (DF) e o desenvolvimento da osteonecrose em cabeça de fêmur desses pacientes. Essas MP são derivadas de plaquetas, eritrócitos, células endoteliais e monócitos, que, normalmente, estão elevadas em eventos vasos-oclusivos sugerindo o envolvimento das manifestações trombóticas da doença. Para isso ele analisou esses novos biomarcadores em dois grupos de paciente já diagnosticados com DF, (Grupo 1; N:10) com osteonecrose e outro controle (Grupo 2; N: 10) sem o diagnóstico de osteonecrose, além de um grupo referência composto por 10 Afro-americanos saudáveis. O diagnóstico da osteonecrose foi realizado através de exames de Raio-x e Ressonância Magnética. Verificou, assim, que o grupo 1 apresentou uma quantidade quatro vezes maior das MP em relação ao grupo 2 e o controle. Possibilitando dessa forma, um diagnóstico mais precoce da osteonecrose, devido a elevação mais precoce desses biomarcadores, podendo assim ser preponderantes em um melhor prognóstico desses pacientes.

Ankiola et al realizou em estudo com objetivo encontrar fatores de risco hematológicos para osteonecrose da cabeça de fêmur em pacientes com doença falciforme. Para o diagnóstico da osteonecrose esse estudo usou como métodos Raio-X e Tomografia Computadorizada. Partindo do pressuposto de outros estudos que mostram que os pacientes com doença falciforme têm diminuição dos níveis de naturais inibidores da coagulação, ele demonstra que o tempo de lise de coágulos da euglobulina (ECLT) foi significativamente mais elevada em pacientes com doença falciforme e AVN do que naqueles sem AVN neste estudo. O ECLT é uma medida de atividade

fibrinolítica. Assim, identificando o tempo de lise de coágulos da euglobulina como como um método de triagem de desenvolvimento de osteonecrose desses pacientes.

Picot et al teve como principal objetivo identificar biomarcadores da doença falciforme. Para isso ele utilizou a citometria de fluxo para identificar a expressão de 10 proteínas de adesão presentes na membrana dos reticulócitos e 8 proteínas de adesão presentes na membrana dos glóbulos vermelhos. O estudo foi realizado em um grupo de 68 pacientes com doença falciforme (SS) os quais foram classificados de acordo com a presença ou ausência de 8 complicações clínicas, dentre elas a osteonecrose asséptica confirmada por radiografia e ressonância. Foram classificados 18 com e 50 sem a osteonecrose. De acordo com o estudo, a expressão CD239 (Lu / BCAM) foi significativamente maior nos reticulócitos e glóbulos vermelhos a partir de pacientes com osteonecrose do que naqueles sem. Vale ressaltar que o ligante do CD239, uma laminina-5, é abundante na medula óssea, onde a osteonecrose ocorre. O estudo sugere que o CD239 pode representar um preditivo de marcador de diagnóstico de osteonecrose em pacientes com doença falciforme.

Mackenzie et al tem como propósito analisar o potencial da Imagem ponderada por difusão(DWI) através das medições do coeficientes aparentes de difusão no diagnóstico de necrose avascular( AVN) em crianças com anemia falciforme. Esse é um teste não invasivo que detecta e, possivelmente, pode quantificar extensão e gravidade da AVN, numa fase inicial, tendo o potencial para ajudar na decisão terapêutica para retardar a progressão de disfunção da articulação do quadril .

Madu et al realizou um estudo de 5 anos realizado na Clínica de Anemia falciforme do Hospital Universitário da Nigéria que avaliou 122 pacientes com Anemia Falciforme, dos quais 13 desenvolveram Necrose Avascular de cabeça de fêmur (AVN). Ele analisou a frequência de crises de dores ósseas e os níveis séricos de Hematócrito,



Células brancas e Plaquetas. O diagnóstico de AVN foi realizado pelo radiologista e cirurgião ortopédico usando radiografias do quadril afetado. Através de análise estatística o estudo demonstrou uma significância estatística (0,011) entre o aumento do estado estacionário de plaquetas e pré-disposição para AVN . A importância desses achados é a possível prevenção da AVN usando métodos de empobrecimento de plaquetas ou agentes reguladores.

Mukisi-Mukaza et al estudou duas populações, a primeira de forma retrospectiva a partir de 1984 do Pointe-à-Pitre Hospital( 115 pacientes), e a segunda de forma prospectiva de 1995 a 2008 do Caribbean Sickle Cell Disease Centre(215 pacientes) e todos não tinham diagnóstico de Necrose de cabeça avascular de cabeça de fêmur( AVN) no início do internamento. Posteriormente, foram utilizadas as Radiografias, Cintilografias óssea (Tec-99) para diagnóstico de AVN em pacientes sintomáticos. AVN ocorreu, predominantemente, em pacientes adultos jovens ( $35,3 \pm 4$  anos) para grupo 1 e  $29 \pm 3,4$  anos para grupo 2, sem relevância estatística. Segundo o estudo apenas os níveis de hemoglobina elevados foram associados com a ocorrência AVN, o que sugere que o aumento da viscosidade do sangue contribui para a condição. Dessa forma, a prevenção e manejo AVN deve incluir o tratamento médico da doença para reduzir a ocorrência de crise dolorosa vaso-oclusiva, a eficácia deste programa dependia da identificação de fatores de risco e utilizando abordagens simples (hidratação, medicação para a dor, repouso ).

Matos et al realizou um estudo que ocorreu de dezembro de 2008 e fevereiro de 2009 no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia, e tinha como objetivo a análise da prevalência de necrose avascular em cabeça de fêmur em pacientes até 21 anos com Anemia Falciforme e seus possíveis fatores de risco. Nesse estudo foram analisados vários possíveis fatores de risco como: Idade, peso, tempo desde o

diagnóstico, tempo de hospitalização, infecção, trauma, níveis de hemoglobina, ferritina, transfusões sanguíneas e entre outros. Para o diagnóstico foi utilizado estudos radiográficos completos. Dentre todos os fatores analisados, a idade (11% dos pacientes possuíam a necrose avascular), o peso ( quanto mais emagrecido mais susceptível) e os níveis de hemoglobina ( níveis mais baixos ,cerca 8,3 , demonstraram maior susceptibilidade) tiveram significância estatística. Dessa forma, indo de acordo com a literatura esses fatores demonstram a necessidade dos profissionais se atentarem a esses fatores de risco para poder prevenir ou melhor tratar seus pacientes.

## **VII. DISCUSSÃO**

Após a leitura de todos os artigos selecionados, fica evidente e demonstrado pelos estudos a relevância do possível diagnóstico precoce e controle dos fatores de risco para o desenvolvimento da necrose epifisária em pacientes com Doença Falciforme. Embora existam muitos métodos para tratar a necrose avascular, nenhum tem sido considerado completamente satisfatória pois ao ser diagnosticada já estão, normalmente, em um grau bastante avançado. Além disso, é extremamente difícil comparar a eficácia já que a maioria destes métodos não foram estudos prospectivos controlados. No entanto, as orientações gerais para o tratamento estão em desenvolvimento, que incluem medidas farmacológicas, não-farmacológicas e cirúrgicas. O alívio da dor é a principal indicação para medidas farmacológicas. Atualmente não existem medicamentos disponíveis que reverter as anormalidades estruturais ou melhorar o processo de cicatrização de necroses avasculares. Medicamentos incluem agentes anti-inflamatórios não esteróides,

salvo se o paciente tem uma alergia ou outra contra indicação comum; terapias não-farmacológicas incluem modalidades para aliviar ou controlar a dor, alongamentos, programas para melhorar a amplitude de movimento, fortalecimento muscular para a estabilização e, finalmente, um caminho para restaurar a função normal ou minimizar a deficiência. ( Mahadeo et al., 2012)

O tratamento cirúrgico é utilizado em estágios já avançados em que o paciente não suporta mais a dor. No entanto, não há nenhum tratamento cirúrgico normatizado para a necrose avascular precoce da cabeça femoral na doença falciforme . Os tratamentos são extraídos de pessoas que têm outras doenças, que podem não ser sempre bem sucedido em quem têm a doença falciforme. Por exemplo, “hemiresurfacing” da cabeça femoral para o tratamento de necrose avascular na população em geral que são mais os jovens de 30 anos pode ser uma alternativa promissora para artroplastia total do quadril . Porém para os que têm a doença das células falciformes , a taxa de falha tem sido relatada como sendo 100 % . Dessa forma, a tentativa para minimizar a capacidade invasiva dos procedimentos através de diagnósticos mais precoces é ideal uma vez que complicações perioperatórias ocorrem em 67% das pessoas que têm a doença falciforme.( Powars et al., 2008).

Dos sete artigos selecionados nessa pesquisa apenas quatro trazem novos métodos possíveis para o diagnóstico precoce de Necrose Epifisária em pacientes com Doença Falciforme, porém todos ainda em fase inicial de estudo.

Marsh et al (2014) analisou através do rastreamento de nanopartículas (MP) derivados da lesão endotelial o seu maior nível em paciente com osteonecrose e doença falciforme (DF). Ele baseou-se em outros estudos que já traziam essa elevação precoce das MP em pacientes com osteonecrose porém sem DF. Apesar de ser um estudo promissor, pois consegue indentificar a necrose ainda em estágios iniciais, ele utilizou

um n de apenas 20 pacientes o que impede de determinar um valor preditivo e significado fisiopatológico dessa observação. Além disso, ele não evidenciou a possível aplicabilidade dessa observação.

Akinyoola et al (2009) realizou um estudo com objetivo principal de tentar identificar porque alguns pacientes com Doença Falciforme desenvolvem a osteonecrose e outros não. Para isso ele usa como justificativa de seu trabalho que a identificação dos fatores de risco ajudaria na triagem e introdução de medidas adequadas para evitar osteonecrose em pacientes de alto risco. Refere ainda ser muito importante esse diagnóstico precoce, pois a maioria dos pacientes com osteonecrose só são sintomáticos em uma fase já tardia, quando a única opção é a substituição total do quadril. Dentre os fatores analisados no seu estudo o tempo de lise dos coágulos de euglobulina (ECLT) foi o único a apresentar significância estatística. Determinando assim, quanto maior o ECLT mais pobre é a atividade fibrinolítica desse paciente. Segundo o estudo esse achado implica que nem todos os pacientes com Doença Falciforme vão apresentar prejuízo no seu sistema de coagulação e, assim, podendo ou não apresentar predisposição para osteonecrose. Dessa forma, a utilização do ECLT pode ser um avanço na triagem de pacientes com DF que possam desenvolver a osteonecrose. Esse estudo tem como limitações no N reduzido e o estudo de uma população apenas. Ele também não deixou evidente quais outros fatores poderiam influenciar em um maior valor do ECLT.

Picot et al ( 2014) sugere em seu estudo que a expressão do ligante CD239 da membrana de reticulócitos e glóbulos vermelhos pode representar um preditivo de marcador de diagnóstico de osteonecrose em pacientes com doença falciforme.

Todos esses três primeiros estudos trazem estudos iniciais e ainda em evolução, porém de grande significância pois são métodos não invasivos e possivelmente precoces de diagnóstico da necrose epifisária.

Mackenzie et al ( 2014 ) em seu estudo trás como uma proposta um método de imagem mais sensível, segundo o trabalho, para o diagnóstico precoce de necrose epifisária em pacientes com DF. A Difusão ponderada por ressonância magnética (DWI) é um método de imagem que usa o movimento Browniano de moléculas de água para gerar contraste em imagens de RM. Ele permite o mapeamento da difusão processo de moléculas de água, principalmente, em tecidos biológicos, in vivo e não-invasiva. A hipótese desse estudo é que a mobilidade de água alterada resultante dos processos patológicos de Doença Falciforme ( presumivelmente vaso-oclusão e subsequente necrose ) pode ser detectado com medições da DWI. Segundo o estudo, ele pode ser um teste não invasivo que detecta e, possivelmente, pode quantificar medida NE e gravidade NE , numa fase inicial , tem o potencial para ajudar na decisão terapêutica para retardar a progressão de disfunção da articulação do quadril. Segundo o estudo, a interpretação do DWI pode servir como base para monitorar sinais de futura NE em pacientes assintomáticos. Apesar de ter sido realizado com uma população específica, 9 a 20 anos, e com um pequeno n, esse estudo demonstra-se promissor pois é uma técnica já conhecida e usada em outras patologias e não-invasiva de diagnóstico.

Os outros artigos selecionados nesse trabalho trazem fatores de riscos que podem ser identificados através de exames laboratoriais, sinais e sintomas dos pacientes com DF que podem auxiliar no diagnóstico precoce da necrose epifisária. Mukise-Mukasa et al e Matos et al demonstram em seus estudos que os níveis de hemoglobina elevados foram associados com a ocorrência necrose epifisária, o que sugere que o

aumento da viscosidade do sangue contribui para a condição. Dessa forma, o simples exame laboratorial pode auxiliar na investigação e prevenção dessa patologia. Já Madu et al (2014) demonstrou uma significância estatística (0,011) entre o aumento do estado estacionário de plaquetas e pré-disposição para AVN . A importância desses achados é a possível prevenção da AVN usando métodos de empobrecimento de plaquetas ou agentes reguladores.

## VIII. CONCLUSÃO

- 1.** Nesta revisão de literatura foi observada a predominância bastante relevante da necrose epifisária em pacientes com Doença Falciforme.
- 2.** Dentre os métodos de diagnóstico precoce, três utilizam a análise bioquímica de alguns fatores para o diagnóstico. Presença de nano partículas da lesão endotelial, estudo do tempo de lise do coágulo de euglobulina e a expressão do ligante CD239 nos reticulócitos apresentam significância estatística de acordo com cada trabalho analisado.
- 3.** A utilização da Difusão ponderada por ressonância magnética foi demonstrada como método diagnóstico precoce capaz de identificar e quantificar a Necrose Epifisária em pacientes com Doença Falciforme.
- 4.** Dos fatores de risco, dois estudos demonstram que os níveis de hemoglobina elevados foram associados à ocorrência necrose epifisários, devido aumento da viscosidade do sangue. Outro fator de risco encontrado foi o aumento do estado estacionário de plaquetas.
- 5.** Os trabalhos analisados nessa revisão, apesar de iniciais, são promissores, pois são pouco invasivos e, possivelmente, capaz de diagnosticar a necrose epifisária antes do aparecimento dos sintomas.

## IX. SUMMARY

### **EARLEY DIAGNOSIS OF EPIPHYSEAL NECROSIS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE.**

**INTRODUCTION:** Sickle cell disease is the most prevalent inherited disease worldwide. Among the organs affected by sickle cell disease, bone manifestations are second. In this context, the epiphyseal necrosis is one of the manifestations that most afflict carriers, due to its high painful component. Thus, earlier and more accurate diagnostic tests are key to a good evolution of this patient. **OBJECTIVE:** To conduct a literature review to assess risk factors and diagnoses related to epiphyseal necrosis in patients with sickle cell disease. **METHODOLOGY:** This is a systematic review of original articles of literature, literature of online databases (MEDLINE, SciELO and LILACS). Boolean operators such as ( "Sickle cell") ( "epiphyseal necrosis") ( "Osteonecrosis") were included in the research articles in English, Portuguese and Spanish, from 2005 to 2015. **RESULTS:** After applying the inclusion criteria and exclusion were pre-selected 24 articles, will read these in full were selected 7 publications for this review **DISCUSSION AND CONCLUSION:** 4 articles are presented new early diagnostic methods in which the patient does not have symptoms of epiphyseal necrosis. 3 items are analyzed risk factors that can be assessed early in patients with sickle cell disease. Studies show the positive impact of early diagnosis

**Key words:**1. Sickle cell disease 2. Necrosis epiphyseal 3. osteonecrosis 4. Diagnosis



## **X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kanter, J.; Rebecca, K.; Management of sickle cell disease from childhood through adulthood. *Blood Reviews*; 2013; v 37, p.279-87
2. Zago, M.A.; Pinto, A.; Fisiopatologia das doenças falciforme: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol.hemoter.* 2007; v.29, p 207-14
3. Cançado, R.; Jesus, J.; A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol.hemoter*; 2007; v.29, p 203-06.
4. Zago, M.A .; Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In; *Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciforme*(Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, org); 2012; p. 9-11. Brasília: Ministério da Saúde
5. Lobo, C.; Marra, V.; Silva, R.; Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol.hemoter*; 2007; v.29, p 247-58
6. Daltro, G.; Fortuna, V.; Araújo, A.; Lessa, P.; Sobrinho, U.; Borojevic, R.; Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta ortop Bra*; 2008; v 16, p 23-27
7. Herniou, P.; Zilber, S.; Filippini, P.; Mathieu, G.; Poignard, A.; Galacteros, F.; Total THA in Adult Osteonecrosis Related to Sickle Cell Disease. *Clin Orthop Relat Re*; 2008; v 466, p 300-08
8. Júnior, G.; Daher, E.; Rocha, F.; Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*; 2012; v 34, p 156-64

9. Aguilar, C.; Vichinsky, E.; Neumayr, L.; Bone and Joint disease in Sickle Cell disease. *Hematol Oncol Clin North America* ; 2005; v 19 , p 929-941
10. George, A.; Debaun, M.; Bone and joint complications in sickle cell disease.
11. Faria CEN, Yonamine AM, Nelson O et al. Necrose Asséptica da Cabeça Femoral no Adulto. *Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia*. Novembro 2012. Proj Diretrizes.
12. Mahadeo, K.M; Oyeku, S.; Tarajim, B.; Moody, K.; Santizo, R. Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease. *American Journal of Hematology*. 2011,806-808.
13. Powars, D.R.; Chan, L.S.; Hiti, A.; Ramicone, E.; Johnson, C. Outcome of sickle cell anemia, a 4-decade observational study of 1056 patients. *2008 Medicine(Baltimore)* 84(6): 363-376
14. Poignard, A.; Lachaniette, C.H.; Amzallag, J.; Hernigou, P. The natural progression of symptomatic humeral head osteonecrosis in adults with sickle cell disease. *The Journal of Bone Joint Surgery* (2012) 94 (2): 156-162.

## ANEXO I

### Revisão Sistemática do tema

Lista dos artigos selecionados por título e abstract

- (1) Marsh, A.; Schiffelers, R.; Kuypers, F.; Larkin, S.; Gildengorin, G.; Hoppe, C. Microparticles as biomarkers of osteonecrosis of the hip in sickle cell. *British Journal of Haematology*, 2015, 168, 135–138.
- (2) Mackenzie, J.; Hernandez, A.; Pina, A.; Ruppert, K.; Khrichenko, D.; Gonzalez, L.; Wells, L.; Smith-Whitley, K.; Jaramillo, D. Magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease-detecting alterations in the apparent diffusion coefficient in hips with avascular necrosis. *Pediatr Radiol* (2012) 42:706–713
- (3) Akinyoola, A.; Adediran, A.; Asaley, M.; Bolariwan, A. Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *International Orthopaedics (SICOT)* (2009) 33:923–926
- (4) Mukisi-Mukaza, M.; Saint Martin, C.; Julan, E.; Donkerwolcke, M.; Burny, M.; Risk factors and impact of orthopaedic monitoring on the outcome of avascular necrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease: 215 patients study with control group. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* (2011) 97, 814—820
- (5) Madu, A.; *et al.* Avascular necrosis in sickle cell (homozygous S) patients: Predictive clinical and laboratory indices. *Nigerian Journal of Clinical Practice* (2014) 17:86-89.
- (6) Picot, J.; Goudot, C.; Berkenou, J.; Galacteros, F.; Colin, Y.; Bartolucci, P. Flow cytometry analyses reveal association between Lu/BCAM

adhesion molecule and osteonecrosis in sickle cell disease. American Journal of Hematology (2014) 89, 115-117.

(7) Matos, M,A.; Silva, L.; Fernandes, R.; Malheiros, C.; Silva, B..Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja (2012) 14: 155-159.