



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



Monografia

O uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral

Jair Santana dos Santos

Salvador (Bahia)
Março, 2016

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

S237 Santos, Jair Santana dos.
O Uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral /
Jair Santana dos Santos . – 2016.

38 fl. ; il.

Orientador: Prof. Gildásio de Cerqueira Daltro.
Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Células-tronco. 2. Osteonecrose. 3. Fêmur. I. Daltro, Gildásio de Cerqueira.
II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.718.4



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



Monografia

O uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral

Jair Santana dos Santos

Professor orientador: **Gildásio de Cerqueira Daltro**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, 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)
Março, 2016

Monografia: *O uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral*, de **Jair Santana dos Santos**.

Professor orientador: **Gildásio de Cerqueira Daltro**

COMISSÃO REVISORA:

- **Gildásio de Cerqueira Daltro** (Presidente), Professor 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.
- **Ronaldo Ribeiro Jacobina**, Professor do departamento de Medicina preventiva e social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Vitor Antônio Fortuna**, Professor do departamento de bio-função do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X 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 30 de maio de 2016.

*Um homem que não se alimenta de seus sonhos,
envelhece cedo. (William Shakespeare)*

Aos Meus Pais, **Maria dos
Anjos, João dos Santos e
Filho João Gabriel**

EQUIPE

- Jair Santana dos Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: jair_santana@yahoo.com.br
- Professor orientador: Gildásio de Cerqueira Daltro.
Correio-e: gildasio.daltro@yahoo.com.br

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**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

- ◆ Aos Doutores **Ronaldo Ribeiro Jacobina** e **Vitor Antônio Fortuna**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.

SUMÁRIO

I. RESUMO	2
II. OBJETIVOS	3
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
III.1. Epidemiologia	4
III.2. Aspectos anatômicos	5
III.3. Etiologia e patogênese	5
III.4. Manifestações Clínicas	7
III.5. Diagnóstico	7
III. 6. Estadiamento	8
III.7. Tratamento	11
III.7.1. Tratamento conservador	11
III.7.2. Tratamento Cirúrgico minimamente invasivo	11
III.7.3. Tratamento Cirúrgico	12
IV. METODOLOGIA	13
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSSÃO	25
VII. CONCLUSÕES	26
VIII. SUMMARY	27
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. RESUMO

O uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral: A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF), também conhecida por necrose asséptica, necrose vascular ou necrose isquêmica da cabeça femoral, é uma doença rara que acomete pacientes jovens e é caracterizada pela ocorrência de uma lesão necrótica na cabeça femoral, a perda de resistência mecânica do osso morto e colapso da cabeça femoral. Sem tratamento específico, a diminuição do fluxo sanguíneo na cabeça femoral provoca degeneração na arquitetura trabecular, colapso do osso subcondral e artrose secundária, em até 70% dos casos. Estudos recentes demonstram que, o tratamento da osteonecrose femoral através de implante de aspirados de células tronco e a descompressão percutânea, são promissores.

Objetivo: Investigar se há na literatura evidências da eficácia do tratamento com uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral. **Método:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, através de consulta de artigos científicos selecionados pela busca em bancos indexados, como Pubmed, Scielo e Bireme, a partir das fontes Medline e Lilacs. **Resultado:** Após pesquisa nas bases de dados, foram vistos 23 artigos relacionados com o objetivo do estudo. Desses 9 preencheram todos os critérios de inclusão e foram estudados. **Discussão:** Os trabalhos sugerem que a Osteonecrose de cabeça femoral (ONCF) é resultado da combinação de predisposição genética, fatores metabólicos e fatores locais. **Conclusões:** Existe evidências de benefícios no uso de células-tronco no tratamento de ONCF, principalmente nos estágio iniciais da doença. Porém são necessários mais estudos.

2. OBJETIVO

1. Investigar se há na literatura evidências da eficácia do uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF), também conhecida por necrose vascular, necrose asséptica ou necrose isquêmica da cabeça femoral, é uma doença rara que acomete pacientes jovens e é caracterizada pela ocorrência de uma lesão necrótica na cabeça femoral, a perda de resistência mecânica do osso morto e colapso da cabeça femoral. Os pacientes queixam-se de dor no quadril e perda da função que poderia levar a artroplastia total do quadril. Até agora, a ONCF foi considerada como uma doença vascular devido a seção, obstrução ou compressão vascular, levando a necrose óssea.

Devido à alta prevalência de complicações após artroplastia total do quadril, pacientes com esta doença, deve-se priorizar intervenção precoce com outros procedimentos na tentativa de retardar a progressão da doença¹.

Se não tratada eficazmente, a escassez do fluxo sanguíneo na cabeça femoral pode levar, em até 70% dos casos, à completa degeneração na arquitetura óssea trabecular, colapso do osso subcondral e artrose secundária. Para esses casos faz-se necessário tratamento cirúrgico como a artroplastia total de quadril, podendo levar a complicações além de ser um procedimento invasivo com altos índices de morbi-mortalidade. Como a ONCF é uma doença que acomete principalmente pessoas jovens, deve-se dar preferência por um tratamento que preserve a cabeça femoral ao invés de sua substituição¹. Porém, ainda não se descobriu uma técnica completamente satisfatória e isenta de riscos para o tratamento dos estágios iniciais da osteonecrose femoral, fato que desaponta como um desafio para a medicina.^{1,2}

Com a técnica de aspiração da medula óssea da crista ilíaca, onde contém células progenitoras mesenquimais, com potencial osteogênico e condrogênico, além de células progenitoras endoteliais, capazes de contribuir com vasculogênese e angiogênese, promovendo assim o reparo vascular. Estas vantagens de terapêutica foram estudadas por vários grupos o que levou ao desenvolver estudos experimentais e clínicos empregando o implante autólogo de células mononucleares da medula óssea (CMMO) para promover a cicatrização, reestabelecimento do fluxo sanguíneo local dos tecidos lesionados e isquêmicos levando à recuperação da citoarquitetura óssea¹⁰.

Há recentemente diversos estudos com desenho de ensaios clínicos prospectivos focado no tratamento ONCF com implante autólogo de CMMO e descompressão percutânea. Diversas doenças com etiologias distintas podem levar a esta patologia. Porém os pacientes portadores de Anemia Falciforme apresentam os melhores prognósticos para a terapia, com índice menor que 5% de insucesso recorrendo à artroplastia de quadril após 8 anos^{12,3}.

Outros estudos recentes revelam a importância epidemiológica da ONFC, indicando uma alta incidência desta doença em adultos jovens, principalmente no estado da Bahia, onde estes casos estão muitas vezes associados à anemia falciforme, entidade patológica bastante comum nesse estado¹⁰.

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A ONCF não tem uma prevalência bem estabelecida, há uma estimativa de que é diagnosticado anualmente entre dez e vinte mil casos nos Estados Unidos da América. Acometem geralmente adultos jovens, nos EUA a idade média é de 40 anos. Com relação ao gênero há uma variação de acordo com a etiologia da doença. São mais comuns em mulheres principalmente quando associados a doenças como o lúpus

eritematoso sistêmico. Já a osteonecrose associada com o abuso de álcool é mais comum em homens⁷.

3.2 ASPECTOS ANATÔMICOS

A parte superior do fêmur tem sua sua nutrição supridas pelo ramo da artéria obturatória, pelos ramos das artérias circunflexa lateral do fêmur e circunflexa medial do fêmur. A fossa acetabular faz relação superior com a cabeça femoral, essa relação forma a articulação coxofemoral. A cabeça femoral é uma estrutura esférica completamente recoberta por uma cartilagem hialina. Já o acetábulo, possui uma parte central não coberta por cartilagem, local por onde emerge o ligamento transversal do acetábulo^{8,9}. Os ligamentos femorais responsáveis pela estabilização da articulação coxofemoral são: o ligamento isquifemoral, ligamento iliofemoral e o ligamento pubofemoral, além de ser reforçada pelo ligamento da cabeça do fêmur e pela porção inferior da cápsula articular⁸. Toda essa articulação conta ainda com o reforço da dos músculos da coxa, glúteo e abdome⁸.

3.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Uma variada gama de fatores etiológicos podem levar ao desenvolvimento da ONCF. Alguns são considerados fatores estabelecidos, porém a grande maioria é estabelecida como fator de risco apenas. Como já mencionado anteriormente, ser portador de anemia falciforme é considerado fator que predispõe a ONCF. Dentre os estabelecidos fatores de risco podemos destaca: Abuso de corticosteroides e o abuso de bebida alcoólica, que juntos correspondem a mais de 80% das causas atraumáticas⁷.

Existe ainda bastante controvérsia a respeito da patogênese da ONCF. Variados estudos apontam diversos fatores como; ser fruto da combinação de predisposição

genética, fatores metabólicos e fatores locais, que juntos afetam o suprimento sanguíneo. Gerando o comprometimento no suprimento sanguíneo com repercussão significativa no osso^{7,10,11}.

A diminuição do suprimento sanguíneo para o osso pode ocorrer em qualquer parte da rede vascular, seja ela venosa, arterial capilar ou sinusal. São diversas as alterações que podem comprometer a rede vascular local: 1) lesão celular direta por um fator nocivo, como tabaco ou radiação; 2) fatores arteriais extra-ósseos, lesão das artérias que nutrem o fêmur, que podem ocorrer numa lesão traumática, por exemplo; 3) fatores venosos, fora do osso, causado estase venosa levando à isquemia e consequente necrose óssea; 4) fatores ósseos, como na elevação da pressão medular por edema intra-ósseo, o que acredita-se ocorrer em terapia com corticoide e uso abusivo de álcool, que pode levar à hipertrofia de lipócitos e alterações no metabolismo do lipídio; 5) fatores intravasculares intra-ósseos onde há obstrução da vascularização óssea, a exemplo do que ocorre na anemia falciforme⁹.

A terapia com o uso prolongado de corticosteroides são apontados como fator de desenvolvimento de osteonecrose, como revelado em diversos estudos. Uma das linhas de pesquisa sugere que ocorrem mudanças na circulação lipídica que levam a microembolia arteriais nos vasos que suprem o osso. Uma outra linha de pesquisa aponta que há um aumento do número de células de gordura da medula óssea, o que contribuem para obstruir o fluxo sanguíneo venoso. Mais recentemente estudos mostraram que a corticoterapia prolongada pode levar a mudanças nas células endoteliais venosas, ocasionado estase venosa associada a um aumento da pressão dentro do osso e ao desenvolvimento de osteonecrose^{13,14,15}.

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Devido a ONCF ser uma doença silenciosa, nos estagios iniciais, vindo a apresentar sintomas apenas nos estágios mais avançados da doença, o diagnóstico precoce é fundamental. Portanto deve-se dar uma atenção especial ao grupo de pacientes que possuem fatores de risco para ONCF, sobretudo aqueles que fazem uso prolongado de corticosteroide, consomem grandes quantidades de bebidas alcoólicas ou que são portadores de discrasias sanguíneas, como é o caso dos portadores de anemia falciforme. Deve-se atentar também que muitos pacientes desenvolvem a doença contralateralmente ao lado do achado clínico inicial no momento do diagnóstico, chegando a 50% dos casos, nos portadores de anemia falciforme. Assim é necessário a avaliação de ambos os membros¹⁰.

A manifestação clínica mais comum é a referência de dor, principalmente na região inguinal, coxa e nádega, respectivamente. Observa-se também alteração postural e claudicação, apresentando limitação de carga no membro afetado em virtude da dor^{16,17}. Os achados do exame físico, nesses pacientes, são bastante inespecíficos, vão desde limitação de movimento e de extensão da coxa, particularmente com rotação interna forçada e abdução na deambulação^{7,4}.

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se fundamentalmente na história clínica e em exames de imagem. Diagnosticar precocemente é fundamental. Como exames laboratoriais podem ser normais, e os exames radiográficos também podem não apresentar alterações nos estágios iniciais da doença. O exame de RNM - ressonância nuclear magnética – é o exame de escolha para o diagnóstico precoce, apresenta sensibilidade e especificidade de

99%. Se descoberto precocemente e tratado de maneira adequada, pode evitar a progressão da doença e o colapso da cabeça femoral.

Os sinais radiográficos, cintilografia ossea e RNM são utilizados não só para fechar o diagnóstico, mas também servem de base para o sistemas de estadiamento. O principal exame utilizado nessa caso é a radiografia. Os achados comunmente encontrados nesses exames são: leves mudanças de densidade, nos estágios iniciais, podendo apresentar sinais de esclerose e cistos que surgem à medida que a doença progride. Em estágios avançados da doença os achados radiograficos geralmente mostram a achatamento e ou colapso da cabeça do fêmur, levando ao estreitamento do espaço da articulação coxofemural e degeneração do acetábulo¹⁸.

3.6 ESTADIAMENTO

Até a década de 70 o diagnóstico era obtido apenas com base nos quadros clínicos e radiográficos. Foi quando surgiu um sistema de estadiamento patológico que se baseia somente em achados histopatológico¹⁸. Desde então o estadiamento da ONCF são baseados em achados histopatológicos, clínicos e de exames de imagem.

3.6.1 Classificação histopatológica

- 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.

Diversos sistemas de estadiamento clínico para osteonecrose da cabeça femoral têm sido desenvolvidos. O pioneiro foi o de Ficat e Arlet, que se baseia somente em achados radiográficos. Com o surgimento de novas tecnologias de diagnósticos por imagem novas técnicas de estadiamento foram surgindo. A mais notória é a da Associação de Pesquisa em Circulação Óssea (ARCO), que desenvolveram uma classificação com o objetivo de padronizar as classificações com o objetivo de unificar estratégias de tratamento. Para isso utilizam exames de radiografia, tomografia computadorizada (TC), RNM e exame histológico^{12,24,32}.

3.6.2 Classificação ARCO

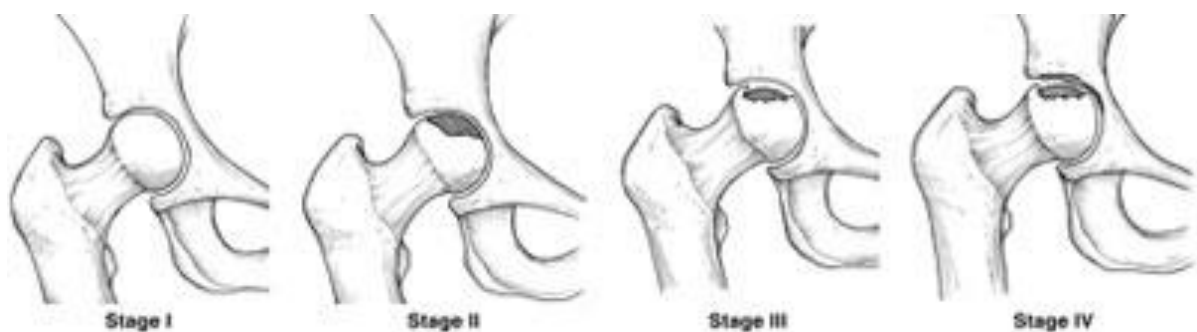
- **Estágio 0** - Todos os estudos de diagnóstico normais, mas testes histológicos positivos;
- **Estágio 1** - A radiografia e a tomografia computadorizada normal, mas a ressonância magnética positiva e biópsia positiva;
- **Estágio 2** - Radiografia positiva, mas sem colapso da cabeça femoral (sem 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.

3.6.3 Classificação de Ficat e Arlet

- **Estágio 0:** silencioso
- Geralmente ocorre no quadril contralateral que tem RX normal

- **Estágio I:** pode ou não ser sintomático
 - RX pode estar nos limites da normalidade ou demonstrar osteopenia mínima, com ou sem alteração de densidade na cabeça femoral quando comparada ao lado contra-lateral
 - RNM: demonstra alterações da osteonecrose
- **Estágio II:** dor constante ou progressiva com limitação da Amplitude de movimento (ADM)
 - RX: esclerose subcondral, osteoporose ou ambos
 - Geralmente aparece cunha anterossuperior ou anterolateral de infarto na cabeça femoral
- **Estágio III:** sinal do crescente na radiografia lateral com ou sem achatamento da cabeça femoral
 - Espessura articular ainda é normal, sem alterações degenerativas na face acetabular
- **Estágio IV:** colápsio do seqüestro avascular com alterações acetabulares degenerativas.

Figura I



Fonte: icat P, Arlet J, Hungerford DS, eds. *Ischemia and Necroses of Bone*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1961

3.7 TRATAMENTO

Embora ainda muito controverso na literatura, o tratamento da ONFC pode ser dividido em conservador e cirúrgico. O tratamento cirúrgico pode ainda ser dividido em: tratamento cirúrgico minimamente invasivo, que preserva a cabeça femoral e tratamento cirúrgico, no qual, não se conserva a cabeça femoral. Deve-se tentar preservar a articulação coxofemoral, sempre que possível.

3.7.1 Tratamento conservador – É descrito que o tratamento conservador é constituído basicamente de alívio da carga, com auxílio de muletas e o uso de anti-inflamatórios não esteroides. É descrito que este tratamento traz boa resposta ao aliviar os sintomas do paciente a curto prazo. Porém mostrou-se ineficaz no impedimento da evolução da doença³⁸.

3.7.2 Tratamento cirúrgico minimamente invasivo – Na falha do tratamento conservador recomenda-se o tratamento cirúrgico. Por uma questão de morbimortalidade, os tratamentos cirúrgicos minimamente invasivos são os mais indicados. Quanto mais precoce for o procedimento, maior a chance de sucesso em evitar-se a progressão da osteoneerose e a necessidade de artroplastia do quadril ²⁸. Dentre as modalidades de cirurgia minimamente invasivas são destacadas para o tratamento da ONCF:

a) Descompressão da medula óssea – Bons resultados do tratamento de descompressão cirúrgica são descritos na literatura, com taxa de sucesso de 70%⁴⁹. O procedimento proporciona alívio da dor após o procedimento.

b) Enxerto vascularizado da fíbula – Esse procedimento tem como objetivo fornecer apoio estrutural ao osso subcondral além de ser proporcionar uma fonte de

células-tronco mesênquimais que induz à regeneração do suprimento vascular para o tecido necrótico . Melhores resultados são obtidos na fase inicial da doença^{5, 11}.

c) Enxerto de medula óssea – Essa é a técnica considerada mais promissora, diante dos resultados apresentados, sobretudo nas fases iniciais da doença. Diversos estudos 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 doadores⁶. Duas técnicas estão disponíveis, feitas após a descompressão do núcleo. Numa delas a medula óssea pode ser colhida, concentrada, e re-injetada sob a mesma anestesia, na qual deve-se fazer um procedimento de concentração, de maneira suficientemente rápida, de modo a não exceder um tempo de 30 min. Na outra, material colhido pode ser congelado e re-injetado numa fase posterior; neste caso, não há nenhuma restrição no tempo necessário para concentrar a medula. Todo o procedimento é previamente planejado com uso das imagens de RMN, e o posicionamento da agulha na área da cabeça femoral monitorado por radioscopia. Após a descompressão, a fração concentrada de CMMO é infundida na área de osteonecrose com auxílio de um pequeno trocar.

3.7.3 Tratamento cirurgico

a) Osteotomia intertrocantérica – A técnica tem como principal objetivo a redistribuição da carga do acetábulo para áreas saudáveis retirando-a de áreas necróticas. Esta é uma técnica utilizada em estágios mais avançados da doença quando já houve colapso da cabeça femoral, porém relatos da literatura indicam que possuem resultados semelhantes aos da descompressão, em estados iniciais⁷.

b) Artroplastia total do quadril – Essa técnica consiste na substituição total da articulação. Esse é um procedimento indicado quando não há mais indicação de nenhum

outro procedimento que conserve a cabeça do fêmur, quando há uma destruição ampliada da anatomia articular. São apontados em estudos que está indicado este tipo de procedimento em pacientes cujo comprometimento articular é maior que 30% ou após colapso da cabeça femoral com comprometimento acetabular.

Dentre todas as técnicas terapêuticas citadas a que se mostrou é mais eficiente é a que utiliza transplante de células-tronco. Considerada por alguns autores como a maior descoberta, para o tratamento da doença, dos últimos tempos. Consideram que enxerto autólogo de medula óssea é capaz de obter uma reparação duradoura na osteonecrose⁴⁶.

4. METODOLOGIA

Desenho do Estudo

Revisão Sistemática sem meta-análise.

Fontes de informação usadas para a pesquisa

As fontes de informação usada para o presente estudo serão: PUBMED, SCIELO e LILACS.

Foram acrescentados artigos, centrais ao tema, sugeridos pelo orientador da pesquisa.

Busca

Inicialmente foi feita uma busca nos descritores, através da ferramenta de busca: Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), a partir do site – <http://decs.bsv.br>. Foram obtidos os seguintes descritores: “Osteonecrose de cabeça femoral”, “transplante autólogo” ou “células da medula ossea”; e seus correspondentes em inglês: femur head osteonecrosis”, “Autologous transplantation OR Bone marrow cells”

Secundariamente foi feita a busca nas bases de dados SCIELO, PUBMED, e LILACS, respeitando-se os critérios de elegibilidade aplicados a cada base de dados.

Adicionalmente, foram contatados especialistas para a localização de outros estudos, além de verificação das referências bibliográficas de outros artigos que tratam do uso de células tronco no tratamento da osteonecrose.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de Inclusão:

- Estudos publicados nos últimos dez anos (entre outubro de 2005 e outubro de 2015);
- Publicações escritas em português ou inglês;
- Estudos que abordam exclusivamente a relação entre osteonecrose da cabeça femoral e tratamento com células tronco:
- Estudos originais (revisões não sistemáticas da literatura, as revisões sistemáticas com ou sem metanálise, serão excluídos).

5. RESULTADOS

Descritor 1 - Femur head osteonecrosis

Descritor 2 - Autologous transplantation OR Bone marrow cells

PUBMED

Inicialmente foram feitas pesquisas com cada descritor separadamente. Com o descritor 1, foram encontrados 6221 artigos. Com o descritor 2 foram encontrados 284951 artigos. Ao combinar as pesquisas utilizando o descritor de combinação (#1 AND #2) 239 artigos encontrados. Refinando-se a busca para os 10 últimos anos, obtêm-se 86 artigos. Desses 23 são estudos em humanos, dos quais 16 correspondem a ensaios clínicos. Sendo que 2 desse artigos são repetidos, um deles com título diferente, porém com mesmos dados e mesmos autores, alternando apenas o autor principal. Destes 7 não contemplam o critério de inclusão. Assim, 9 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e incluídos na pesquisa.

SCIELO

Após a colocação dos descritores na base de dados SCIELO, seguindo-se o critério de inclusão, não foram encontrados artigos relacionados.

LILACS

Após a colocação dos descritores na base de dados LILACS não foram encontrados artigos relacionados.

QUADRO 1. Características dos artigos selecionados

Nº	Autor	Título	Número de indivíduos	Gênero	Média de idade
1	Sen et al (2012)	Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study.	54	27M / 13 F	37,5 anos (25 a 59)
2	Zhao et al (2012)	Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells	100	Não Relatado	18 a 55 anos

3	Mao et al (2013)	The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study	62	35 M / 27 F	36 anos
4	Rastogi et al (2013)	Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study	40	31 / 9 F	34,7 anos (18-50)
5	Lim et al (2013)	Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head	128	86 M / 40 F	36,3 anos
6	Aoyama et al (2014)	An Exploratory Clinical Trial for Idiopathic Osteonecrosis of Femoral Head by Cultured Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Augmented with Vascularized Bone Grafts	10	10 M	31,7 anos (20-48)
7	Daltro et al (2008)	Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme	8	2 M / 6 F	33 anos (15-48)
8	Hernigou et al (2009)	Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting.	342	Não relatado	39 anos (16-61)
9	Daltro et al (2015)	Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study.	89	41 M / 48F	33 anos (18-55)

F = Sexo feminino M= sexo masculino

QUADRO 2. Estudos que avaliaram se há benefício no tratamento da ONCF com uso de células tronco.

Nº	ARTIDO	ASSOCIASSÕES ENCONTRADAS
1	Sen et al (2012)	HÁ BENEFICIOS
2	Zhao et al (2012)	HÁ BENEFICIOS
3	Mao et al (2013)	HÁ BENEFICIOS
4	Rastogi et al (2013)	HÁ BENEFICIOS
5	Lim et al (2013)	HÁ BENEFICIOS

6	Aoyama et al (2014)	INCONCLUSIVO
7	Daltro et al (2008)	HÁ BENEFÍCIOS
8	Hernigou et al (2009)	HÁ BENEFÍCIOS
9	Daltro et al (2015)	HÁ BENEFÍCIOS

Os 9 trabalhos avaliam os benefícios do uso de células tronco no tratamento de osteonecrose de cabeça femoral, 8 estabelecem que há benefícios no tratamento e em 1 deles o resultado foi inconclusivo. Entretanto os resultados são melhores obtidos, em tratamentos abordados nas fases iniciais da doença (estágio I e II). Todos os trabalhos possuem pacientes nos três primeiros estágios da doença, exceto Aoyama et al (2014)³⁹, que analisa pacientes nos estágios mais avançados da doença (III e IV), o que justifica os resultados menos promissores do que os outros trabalhos.

De um número total de 455 quadris analisados nos estudos, cerca de 345 foram submetidos a transplante de células tronco. Houve evolução satisfatória em pelo menos 254, o que representa um número bastante expressivo embora nem todos que utilizaram a técnica esteja incluídos na análise final do estudo em virtude de perdas no acompanhamento de alguns pacientes e por falta de relato em alguns artigos. Uma descrição de análise individual de cada um desses artigos pode ser conferida abaixo.

No artigo Sen et al (2012), é um estudo prospectivo randomizado controle. Neste foram analisados 51 quadris em 40 pacientes divididos aleatoriamente em 2 grupos de tratamento. Sistema de estadiamento de quadril utilizado foi o ARCO e Mitchell. Foram incluídos na pesquisa apenas pacientes nos estágios I e II. Ambo os grupos foram operados pelo mesmo cirurgião.

No grupo A foram avaliados 25 quadris. Esses receberam tratamento com descompressão de núcleo apenas.

Grupo B foram avaliados 26 quadris. Após descompressão do núcleo, foi aplicado células mononucleares autólogas, células tronco.

O resultado dos 2 grupos foi comparado clinicamente e radiologicamente (RX e ressonância magnética) por Kaplan-Meier, análise de sobrevivência de quadril, em 12 e 24 meses. A pontuação clínica e sobrevida média dos quadris foram significativamente melhores no grupo B em relação ao grupo A.

Como resultados foram observados: na avaliação clínica, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que no grupo B (tratado com células-tronco) os resultados foram. Foram observadas melhorias na dor, função, deformidade e movimento).

Na avaliação Radiológica. As alterações radiográficas não tiveram nenhum efeito significativo sobre o sucesso clínico em ambos os grupos em 12 e 24 meses de acompanhamento. Entretanto notou-se melhorias clínicas importantes no grupo B quando comparado com o Grupo A. Na ressonância Magnética, não houve diferença significativa, no entanto, pacientes que mostravam antes edema ou derrame inicialmente, obtiveram melhorias significativamente no grupo B em comparação com o grupo A.

Diferenças de etiologia da osteonecrose (traumático X não-traumático), variáveis do paciente, tais como diferença de sexo, lado do envolvimento não tiveram efeitos sobre o resultado.

Foram verificados melhores resultados em pacientes com osteonecrose traumática, que nos não traumáticos.

Os autores concluem relatando ser uma medida essencialmente importante para o sucesso no tratamento com transplante de células tronco na osteonecrose de cabeça femoral, é manter o número de células osteoprogenitoras superior à 5×10^7 células conforme preconizado por Hernigou et al.

Já o artigo Zhao et al (2012) também tem como desenho de estudo ensaio clínico randomizado. Neste foram utilizados 100 pacientes (104 quadris), em estágio inicial de ONCF, em estágio CI e CII na classificação ARCO. com idade entre 18 e 55 anos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos ; No primeiro (I) 50 paciente (51 quadris) foram designados para tratamento de descompressão de núcleo (CD) apenas. No outro grupo (II) 50 pacientes (53 quadris) tratados com implante autólogo de células-tronco (BMMSC).

Os resultados foram avaliados após 60 meses de cirurgia. Esses demonstraram que os pacientes do grupo II tratados com implante autólogo de células tronco tiveram resultado superior aos do grupo I tratados apenas com descompressão de cabeça do núcleo. Dos pacientes do grupo I, 10 dos 44 que terminaram o tratamento, progrediram pra estágio III ou IV ONCF, desses 5 precisaram ser submetidos a artroplastia total de quadril. Já no grupo II 2 dos 53 tratados com BMMSC evoluíram pra estágio III ou IV (nenhum precisou de artroplastia total). Não foram analisados fatores correlacionados como sexo ou idade dos pacientes, nem a etiologia da doença.

O artigo Mao et al (2013) utiliza metodologia e técnica diferente dos dois anteriores. Analisando os quadris utilizando o método Ficat e Arlet. Foram incluídos no estudo 62 pacientes (78 quadris). Todos tratados com BMMC com perfusão na cabeça femoral via artéria circunflexa femoral. Foram recrutados pacientes 68 pacientes nos

estágios I e II da doença e 10 pacientes no estágio III. O tempo de avaliação foi de 5 anos após a realização da cirurgia.

Como resultados observou-se que os pacientes que estavam nos estágios I e II da doença obtiveram melhor resultado que aqueles com estágio II. Dos 68 pacientes nos estágios I e II apenas 3 (4,41%) evoluíram para colapso de cabeça femoral. Enquanto que no grupo com estágio III, dos 10 incluídos na pesquisa, 3 (30%) evoluíram para colapso de quadril. Também não foram analisados fatores correlacionados com a doença. Os autores concluem evidenciando sua técnica como o método alternativo no tratamento da ONCF com células tronco julgando ser a mais eficaz e segura, por ser minimamente invasiva chamando a atenção para os resultados clínicos .

O artigo Rastogi et al (2013) traz um estudo de ensaio clínico randomizado. Foram utilizados 60 quadris (40 pacientes), em fase inicial do desenvolvimento da doença de ONCF, nos estágios I, II e III, na classificação ARCO, entre 18 e 50 anos de idade. Divididos em 2 grupos A e B.

O grupo A, composto por 30 quadris , que fizeram descompressão de núcleo e injetado isolado de células mononucleares. Já no grupo B também com 30 quadris, com descompressão de núcleo e injeção e células tronco não transformadas. Os pacientes foram acompanhado clínica e radiologicamente por 2 anos. Os resultados foram dos mais satisfatórios dentre os estudos analisados. Não houve diferença significativa nos resultados entre os 2 grupos. Dentre os quadris analisados no escore global de 60 apenas 3 (5%) falhara. Como todos estava no grupo B (30 quadris) este teve uma taxa de falha de 10%. Vale ressaltar que todos os quadris que tiveram evolução da doença tinham estágio III na classificação ARCO. Como destaque neste artigo ficam as limitações, por ter tempo de acompanhamento de 2 anos apenas e de não possuir um grupo controle

apenas com descompressão de núcleo para avaliar se os resultados são dose-dependentes.

O artigo Lim et al (2013) é um estudo randomizado, com 190 quadris (128 pacientes) nos estágios I, II e III no método de estadiamento Ficat e Arlet. Também dividiu-se 2 grupos; Grupo I; 31 quadris descompressão de núcleo com curetagem e enxerto osseo; Grupo II 159 quadris com descompressão de núcleo e implante de células tronco.

O ao final de 5 anos de acompanhamento os resultados. No grupo II 73 dos 128 quadris que completam o estudo evoluíram satisfatoriamente. Já no grupo I, 17 dos 31 quadris tiveram resultados considerados satisfatórios. Há uma análise mais apurada entre os quadris tratados com células tronco. Houve uma taxa de 85% de sucesso em quadris com doença em estágio I, 65% em quadris com doença no estágio II e 47% de sucesso em quadris com estágio II da doença.

A empregada no grupo II se mostrou ser mais eficiente com melhora do quadro nos estágio I e II de ONCF. No estágio III da doença não houve diferença estatisticamente significativa.

Os autores destacam as principais limitações do estudo; primeiro, o número de indivíduos no grupo de descompressão de núcleo foi menos que no grupo de células-tronco. Em segundo lugar destacam que foram incluídos grupos de risco em uso de drogas esteroides o que pode interferir nos resultados do estudo.

O artigo Aoyama et al (2014) é um estudo que utiliza a técnica mais diferente dentre o grupo de artigos aqui analisados. É também o que analisa o menor número de indivíduos. Trata-se de um estudo prospectivo aberto tipo ensaio clínico, com 10 pacientes, todos do sexo masculino, com idade entre 20 e 48 anos, com estágio 3

(ARCO) de ONCF do tipo idiopática. O método utilizado foi o implante de células tronco mesenquimatosa expandidas (cultivadas) *in vitro*, e enxerto ósseo (osso ilíaco tricortical, com pedículo vascular) após curetagem de área necrosada da cabeça femoral, com inclusão de fosfato tricalcico (TPC). Os pacientes foram acompanhados por um período de 24 meses.

Como resultado verificou-se que de todos os quadris tratados, apenas dois evoluíram do estágio 3b para 4 (ARCO), todos os outros permaneceram com a mesma classificação após 2 anos de acompanhamento. Os autores descrevem como desvantagens da técnica de expansão *in vitro* a possibilidade de contaminação bacteriana e transformação espontânea de células cancerosas.

Concluem que Mais estudos deste tipo são necessários a adequação desta técnica. A eficácia do estudo ainda há de ser determinada.

No artigo Daltro et al (2008) é feito um ensaio clínico onde são estudados 8 pacientes portadores de anemia falciforme, com ONCF nos estágios I e II (classificação de Ficat e Arlet). As CMMO retiradas da crista ilíaca posterior foram concentradas e reinfundidas na área central da osteonecrose. Os principais parâmetros avaliados foram segurança, sintomas clínicos e progressão da doença, através da avaliação clínica (Harris Hip Score) e radiológica. Segundo o relato da maior parte dos pacientes (7 em 8) referiu melhora dos sintomas após o tratamento. Conclui que implante autólogo de CMMO parece ser seguro e eficaz no tratamento dos estágios iniciais da ONCF em pacientes falciformes. Embora os resultados iniciais sejam promissores, sua interpretação é limitada pelo número de pacientes avaliados e o período curto de duração do seguimento pós-operatório.

O Artigo Hernigou et al (2009) relata que um estudo realizado entre os anos de 1990 e 2000 com 342 pacientes (534 quadris) com osteonecrose avascular em fase inicial da doença (fases I e II) foram tratados com descompressão do núcleo e de enxerto de medula óssea autóloga obtida da crista ilíaca dos pacientes. O acompanhamento dos pacientes foi feito por 8 a 18 anos. O resultado foi determinado pelas mudanças na pontuação Hip Harris. Entre os 534 quadris operados nas fases I e II, 94 foram submetidos a artroplastia total do quadril por terem evoluído para o colapso. 69 quadris com na fase I da ONCF no momento da cirurgia, demonstraram resolução total de osteonecrose com base em estudos de ressonância magnética pré-operatórios e pós-operatórios; estes quadris não mostraram alterações em radiografias simples. Conclui que a técnica traz melhores resultados quando o diagnóstico é precoce e o tratamento iniciado de imediato.

Por sua vez o artigo Daltro et al (2015) um ensaio clínico com seguimento de cinco anos, onde foram estudados 89 pacientes com ONCF secundário anemia falciforme. Todos em estágio pré-colapso de cabeça femoral (Ficat estágio 0, I ou II). Verificou-se que após esse período nenhum paciente com estágio prévio de 0/I evoluíram clinicamente para o colapso da cabeça femoral. Apenas 3 dos 89 quadris tratados não relataram nenhuma melhora clínica após o tratamento. Porém também não houve avanço da doença para estágio de colapso.

QUADRO 3. Tipo de técnica utilizada em cada estudo.

Nº	ARTIDO	TÉCNICA UTILIZADA
1	Sen et al (2012)	Descompressão de Núcleo + Injeção de Células-Tronco
2	Zhao et al (2012)	Descompressão de Núcleo + Injeção de Células-

		Tronco
3	Mao et al (2013)	Implante de Células-tronco através de artéria femoral
4	Rastogi et al (2013)	Descompressão de Núcleo + Injeção de Células-Tronco
5	Lim et al (2013)	Descompressão de Núcleo + Injeção de Células-Tronco
6	Aoyama et al (2014)	Implante de células tronco + enxerto ósseo
7	Daltro et al (2008)	Injeção de Células-Tronco
8	Hernigou et al (2009)	Descompressão de Núcleo + Injeção de Células-Tronco
9	Daltro et al (2015)	Injeção de Células-Tronco

Apesar de ainda controversa, a utilização de células-tronco mononucleares tem anunciado uma nova promessa para o tratamento de osteonecrose, pela natureza antigênica e regenerativa. Diversas técnicas já foram empregadas neste tipo de tratamento. Dentre as técnicas utilizadas nos últimos anos, a descompressão de núcleo (CD) seguida de implante de medula óssea, demonstrou, por seus resultados, ser uma das mais eficazes. Recentes estudos pioneiros de Hernigou et al e Gangji et al, demonstraram que a eficácia do implante de células-tronco autólogas no cabeça femoral em estágio inicial de ONCF varia de acordo com o estágio da doença antes do procedimento. Essa foi a técnica de escolha nos trabalhos dos artigos; 1, 2, 4, 5, 7, 8 e 9. Já o trabalho do artigo 3, Mao et al (2013), utiliza a técnica de implante de células tronco através de artéria femoral. Segundo os autores essa técnica se justifica pelo fato de a estratégia causar menor trauma ao paciente, por ser minimamente invasiva, de mais fácil manipulação e melhor custo terapêutico.

O artigo 6, dentre os artigos estudados, foi o que mais diferiu, tanto em técnica quanto em estágio de ONCF selecionado. Foram utilizados pacientes nos estágio III e IV da ONCF, onde área de necrose óssea é maior. Por isso utilizam a técnica de enxerto ósseo vascularizado além do implante de células-tronco. Segundo os autores o implante de enxerto ósseo vascularizado na fase de colapso leve, correspondente a uma fratura subcondral, tem resultado mais satisfatório que a CD, por aumentar o número de células vivas e aumentar a resistência mecânica. Aliando-se esse procedimento ao de implante

de células tronco, potencializam os resultados do tratamento de ONCF nas fases mais avançadas. As limitações deste estudo se deu pelo pequeno número amostral (10 pacientes) e a falta de um caso controle, para ser usado como comparação. Os autores afirmam que estudos adicionais, com um número maior de amostra, por esse motivo não pode se determinar a eficácia desta técnica.

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.

A anemia falciforme é um importante fator de risco para o desenvolvimento de ONCF alcançando até 50% dos portadores. Como essa é uma condição que está diretamente relacionada com fatores genéticos e possui incidência alta no Brasil, sobretudo na Bahia, estudos com uso de células tronco são necessário e veem sendo desenvolvidos com resultados bastantes promissores³⁵.

Inúmeros procedimentos buscam preservar em vez de substituir a cabeça femoral nos pacientes ONCF. A infusão celular e descompressão da cabeça femoral combinadas é uma técnica que tem sido avaliada por vários grupos desde 2000³² demonstrando resultados satisfatórios. A técnica de descompressão central emprega uma ou várias trefinas de 8 ou 10 mm como estratégia para alcançar a maior porção da lesão osteonecrótica. Esta é uma técnica frequentemente utilizada, contudo seus efeitos invasivos são controversos³³. De acordo com Heningou e Beaujeanl³⁴, o emprego da trefina de 3 mm com acesso único à área necrótica, guiado por radiografia, é uma técnica não totalmente equivalente à descompressão de núcleo central, sendo um procedimento menos invasivo e apropriado para a extensão da doença. Além de acreditar-se que o osso morto pode ser reparado por aquele que vive, apesar do baixo potencial osteogênico reparador em portadores de osteonecrose³⁴.

O indicador mais importante de sucesso da terapia celular da ONCF é o de regenerar ou retardar o avanço da necrose celular óssea, eliminando ou postergando a necessidade de outras cirurgias mais invasivas, em particular a artroplastia total de quadril. Os resultados dos estudos são promissores, embora a sua interpretação seja limitada pelos variados tipos de técnicas empregadas e pelos diferentes tempos de acompanhamento dos pacientes estudados. As evidências radiológicas da regeneração do tecido ósseo femoral são esperadas a partir de 12 meses após a terapia, e a estabilização da estrutura óssea deve ser acompanhada ao longo de vários anos³⁵.

Os estudos mostraram que o uso de células tronco trazem resultados mais promissores em pacientes no estágio inicial da doença, porém, isso não impede o emprego da técnica em pacientes em estágio mais avançados, antes do colapso da cabeça femoral, por demonstrarem que podem impedir ou retardar o avanço da doença. Ficou evidente que mais estudos são necessários para confirmar a eficácia dessa promissora forma de tratamento da ONCF, sobretudo por se tratar de um procedimento não padronizado e conter populações variadas.

7. CONCLUSÕES

1. Há eficácia no tratamento de ONCF com o uso de células-tronco.
2. O tratamento da ONCF com células-tronco tem melhor resultado nos estagios iniciais da doença.
3. A ONCF está associada a múltiplos fatores que variam entre diferentes grupos populacionais.
4. A ONCF acomete principalmente indivíduos jovens.
5. Mais estudos são necessários para elucidar melhor a eficácia do tratamento da ONCF com células tronco.

8. SUMMARY

The use of stem cells in the treatment of femoral head osteonecrosis:

Osteonecrosis of the femoral head (ONCF), also known as aseptic necrosis, vascular necrosis or ischemic necrosis of the femoral head is a rare disease that affects young patients and is characterized by the occurrence a necrotic lesion on the femoral head, the mechanical strength of the dead bone loss and femoral head collapse. No specific treatment decreased blood flow in the femoral head causes degeneration of the trabecular architecture, collapse of the subchondral bone and secondary arthrosis, up to 70% of cases. Recent studies show that the treatment of osteonecrosis through the femoral implant stem cells aspirated and percutaneous decompression are promising.

Objective: To investigate whether there is evidence in the literature efficacy of treatment using the stem cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head.

Method: This is a literature review based on literature, through consultation papers selected by the search in indexed banks such as Pubmed, Scielo and Bireme, from Medline and Lilacs sources.

Result: After research in databases, were seen 23 articles related to the purpose of the study. Of these 9 Tosos met the inclusion criteria and were studied.

Discussion: The work suggests that osteonecrosis of the femoral head (ONCF) is the result of a combination of genetic predisposition, metabolic factors and local factors.

Conclusions: There is evidence of benefits in using stem cells to treat ONCF, particularly in the early stage of the disease. But more studies are needed.

.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daltro G, Fortuna V, Araujo M, Lessa P, Sobrinho U, Borojevic R. Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta ortop. bras.* 2008
2. Acurio MT, Friedman RJ. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992
3. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005
4. Al-Mousawi F, Malki A, Al-Arabi A, Al-Bagali M, Al-Sadadi A, Booz MM. Total hip replacement in sickle cell disease. *Int Orthop.* 2002
5. Aoyama, T., Goto, K., Kakinoki, R. et al, An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20:233–242.
6. Chang T, Tang K, Tao X, Cao H, Li H, Chen Q, Chen L, Zhou J, Zhou B, Xu J. Treatment of early avascular necrosis of femoral head by core decompression combined with autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2010
7. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:459.
8. 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.
9. Sizinio H, Barros Filho TEP, Xavier R, Pardini Júnior AG, et al. *Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática.* 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
10. Daltro G, Alencar DF, Batista Sobrinho U, Guedes A, Fortuna VA. Osteonecrose da Cabeça Femoral na Anemia Falciforme. *GMBahia* 2010.
11. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:47.
12. 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.
13. Jones JP Jr. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985; 16:595.
14. Gangji V. Treatment of bone diseases with cell therapy. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2011
15. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1969
16. Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC (1999) Decrease in the mesenchymal stem cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br* 81B:349–355
17. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting.
18. Hernigou P, Biognard A, Murrion O, Mathieu G, Ronald H (2005) The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *JBJS (Br)* 87:896–902

19. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Deformities of the hip in adults who have sickle cell disease and had avascular necrosis in childhood. *J Bone Joint Surg Am.* 1991
20. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2006
21. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87:1430-7.
22. Lyra IM, Goncalves MS, Braga JA, Gesteira Mde F, Carvalho MH, Saad ST, et al. Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005
23. Martin JR, Houdek MT, Sierra RJ. Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head in the treatment of osteonecrosis. *Croat Med J.* 2013.
24. Mukisi-Mukaza M, Elbaz A, Samuel-Leborgne Y, Keclard L, Le Turdu-Chicot C, Christophe-Duchange E, et al. Prevalence, clinical features, and risk factors of osteonecrosis of the femoral head among adults with sickle cell disease. *Orthopedics.* 2000
25. Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, Marwaha N, Sharma RR, Khandelwal N. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *Arthroplasty.* 2012
26. Srivastava D, Ivey KN. Potential of stem-cell-based therapies for heart disease. *Nature.* 2006
27. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1995
28. Hungerford DS, Jones LC. Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated? *Clin Orthop Relat Res* 2004; :124.
29. Steinberg MH, Adewoye AH. Modifier genes and sickle cell anemia. *Curr Opin Hematol.* 2006
30. Tong PJ, Ye FS, Zhang SX, Li J, Xin-Qi L. Treatment of non-traumatic femoral head avascular necrosis by perfusion of bone marrow stromal stem cells through optional artery. *Zhongguo Gu Shang.* 2014
31. Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, Liu B, Yu X. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone.* 2012
32. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2006
33. Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN, Jergesen HE, Haberkern CM, Kammen BF, et al. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006
34. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002
35. Cheng EY, Thongtrangan I, Laorr A, Saleh KJ. Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2004
36. *Clin Orthop Relat Res.* 2002

37. Cuervas-Mons M, Narbona J, Laguna R, Vaquero J. Autologous concentrated bone marrow graft in the treatment of femoral head avascular necrosis: clinical outcome after two years of follow up in a non-controlled prospective study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013
38. Davis ET, McKee MD, Waddell JP, Hupel T, Schemitsch EH. Total hip arthroplasty following failure of free vascularized fibular graft. *J Bone Joint Surg Am*. 2006
39. Ficat P, Arlet J. [Pre-radiologic stage of femur head osteonecrosis: diagnostic and therapeutic possibilities]. *Rv Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1973
40. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *J Bone Joint Surg Am*. 2004
41. Mazieres B. Osteonecrosis. In: *Rheumatology*, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. (Eds), Mosby, London 2003
42. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, et al. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol* 2008
43. Markisz JA, Knowles RJ, Altchek DW, et al. Segmental patterns of avascular necrosis of the femoral heads: early detection with MR imaging. *Radiology* 1987
44. Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2004.
45. 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
46. Acurio MT, Friedman RJ. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br*. 1992.
47. Ficat P, Arlet J. [Pre-radiologic stage of femur head osteonecrosis: diagnostic and therapeutic possibilities]. *Rv Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1973.
48. Marcus ND, Enneking WF, Massam RA. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1973
49. Faria C, Yonamine AM, Nelson O, Guimarães RP, Rosa MJ Juliana, Vaz M, Simões R, Robert Meves, Bernardo WM. Projeto Diretrizes: Necrose asséptica da cabeça femoral no Adulto 2012