



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

MÁRCIO PASSOS LEANDRO

**FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL NA
DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR

2021

MÁRCIO PASSOS LEANDRO

**FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL NA
DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação Stricto Sensu em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Marcos Almeida Matos

SALVADOR

2021

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

L437 Leandro, Márcio Passos

Fatores associados à osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme: uma revisão sistemática. /Márcio Passos Leandro. – 2021.

61f.: 30cm.

Orientador: Prof.º Dr. Marcos Almeida Matos

Mestre em Tecnologias em Saúde

Inclui bibliografia

1. Osteonecrose. 2. Necrose avascular. 3. Doença falciforme. 4. Cabeça femoral. 5. Fatores de risco, I. Matos, Marcos Almeida. II. Fatores associados à osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme: uma revisão sistemática.

CDU: 616.155:194

MÁRCIO PASSOS LEANDRO

**“FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL NA
DOENÇA FALCIFORME: uma revisão sistemática”**

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Tecnologias em Saúde.

Salvador, 23 de julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro
Doutor em Cirurgia
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Iza Cristina Salles de Castro
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Prof.^a Dra. Cristiane Maria Carvalho Costa Dias
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Dedico esta dissertação à todas as famílias que perderam pessoas vítimas da pandemia do COVID-19, especialmente as com doença falciforme.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcos Almeida por todos os conhecimentos em pesquisa que me transmitiu. Além da sempre cordial disponibilidade para discussão sobre a presente dissertação.

À todos os professores do Mestrado em Tecnologias em Saúde da EBMSP pelos ensinamentos que me passaram nestes dois anos do mestrado.

À todo o grupo de pesquisa que fez parte dessa revisão sistemática. Especialmente ao segundo autor Dr. Cloud Sá, meu ex-residente em Ortopedia e Traumatologia do HGESF, que me incentivou entrar neste mestrado e me apoiou durante todo trajeto.

À minha família por me servir sempre de apoio e pela paciência (especialmente minha esposa Taise Brito) durante todo o trajeto deste mestrado.

Aos meus pais por me incentivarem e me proporcionarem estudar desde criança nas melhores escolas. Especialmente à minha mãe Dra. Elva Leandro, exemplo de profissional médica, e que me serve de inspiração.

“Aqueles que se sentem satisfeitos sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo.”
(Walter S. Landor)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) é uma complicação prevalente (com variação de 9 à 37%) e particularmente debilitante na doença falciforme (DF). Pacientes com ONCF podem sofrer colapso ósseo subcondral e consequente osteoartrite precoce que produzem dor e redução acentuada da capacidade funcional do quadril levando à sofrimento humano e perda da qualidade de vida. **OBJETIVO:** Avaliar o nível de evidência dos marcadores que podem atuar como fatores de risco ou proteção associados à osteonecrose da cabeça do femoral na doença falciforme (DF). **MÉTODOS:** A revisão sistemática seguiu as diretrizes do PRISMA e baseou-se na busca e seleção de estudos disponíveis nas bases de dados eletrônicas PubMed, SCIELO, LILACS e BVS. Como descritores, os termos *Medical Subject Headings (MeSH)* e *Health Sciences Descriptors (DeCS)* correspondentes à "osteonecrosis" e "avascular necrosis" e "aseptic necrosis" e "femoral head" e "sickle cell disease" e "risk factor" e "predictor". Foram incluídos artigos que abordaram fatores de risco para ONCF na doença falciforme nas bases de dados até dezembro de 2019. Para avaliação da qualidade dos estudos foram utilizadas as escalas NOS para os coorte e caso-controle e AHRQ para os transversais. **RESULTADOS:** Entre os fatores clínicos e laboratoriais, os fatores de risco mais promissores foram a gravidade da doença falciforme e a síndrome torácica aguda. Como resultados de estudos de nível moderado de qualidade, puderam ser destacados a pressão arterial, o peso corporal, o trauma prévio, a relação hemoglobina / hematócrito (Hb/HCT) e o número de internações. Outros, como marcadores genéticos e gênero masculino, também foram associados positivamente em estudos de qualidade inferior. **CONCLUSÃO:** A gravidade da doença, síndrome torácica aguda, maior número de crises dolorosas, razão Hb/HCT acima de 0,33 e pressão sistólica acima de 115mmHg são fatores de risco associados à ONCF. Marcadores genéticos têm evidências incipientes e a hidroxúria atua como possível fator de proteção.

Palavras-chave: Osteonecrose; Necrose avascular; Doença falciforme; Cabeça femoral; Fatores de risco.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is a prevalent complication (ranging from 9 to 37%) and particularly debilitating in sickle cell disease (SCD). Patients with ONFH may suffer subchondral bone collapse and consequent early osteoarthritis, which produce pain and a marked reduction in the functional capacity of the hip, leading to human suffering and loss of quality of life.

OBJECTIVE: Evaluate the level of evidence of markers that may act as risk or protective factors associated with osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease.

METHODS: The systematic review followed the PRISMA guidelines and was based on the search and selection of studies available in the electronic databases PubMed, SCIELO, LILACS and BVS. As descriptors, the terms of Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) corresponding to "Osteonecrosis", "Necrosis avascular" and "Aseptic necrosis" and "Femoral head" and "sickle cell disease" and "risk factor" and "predictor". Papers that addressed risk factors for ONCF in sickle cell disease in the databases until December 2019 were included. To assess the quality of the studies, the NOS scales were used for the cohort and case-control studies and AHRQ for the cross-sectional ones.

RESULTS: Among clinical and laboratorial factors the most promising risk factors were the severity of sickle cell disease and acute chest syndrome. As a result from studies of a moderate level of quality, blood pressure, body weight, previous trauma, haemoglobin to haematocrit ratio (Hb/HCT), and number of hospitalizations can be highlighted. Others, such as genetic markers and male gender, have also been positively associated in lower quality studies.

CONCLUSION: The severity of sickle cell disease, acute chest syndrome, greater number of painful crises, Hb/HCT ratio above 0.33 and systolic blood pressure above 115mmHg are risk factors associated with ONCF. Genetic markers have incipient evidence and hydroxyurea acts as a possible protective factor.

Keywords: Osteonecrosis; Avascular necrosis; Sickle cell disease; Femoral head; Risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Modelo atual de vaso-oclusão e lesão tecidual na anemia falciforme.....	18
Figura 2 - Aspectos radiográficos da ONCF	20
Figura 3 - Imagens de RM de quadris de pacientes falcêmicos.	23
Figura 4 - Imagens de RM de quadris de pacientes falcêmicos.	23
Figura 5 - Radiografias de quadris de pacientes com doença falciforme	25
Figura 6 - Fluxograma da seleção dos estudos.....	30
Quadro 1 - Estratégia de Busca / Bases de dados.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo dos fatores associados à osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme.	33
Tabela 2 - Resumo das características descritivas e nível de evidência dos estudos Coorte e caso-controle sobre associação e / ou predição da osteonecrose da cabeça do fêmur na doença falciforme.	35
Tabela 3 - Resumo das características descritivas e nível de evidência dos estudos transversais sobre associação e / ou predição da osteonecrose da cabeça do fêmur na doença falciforme.	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ARCO	<i>Association de Recherche en Circulation Osseuse</i>
AST-TGO	Aspartatoaminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BMP6	Proteína Morfogenética Óssea 6
DeCS	<i>Sciences Descriptors</i>
DF	Doença Falciforme
eNOS	Enzima Endotelial Produtora de Óxido Nítrico
FR	Fator de Risco
Hb	Hemoglobina
Hb / HCT	Razão Hemoglobina /Hematócrito
HbA	Hemoglobina A
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Hbs Homozigótica
HbS β^0 -talassemia	Mutação Nula da Globina Beta
HCT	Hematócrito
HF	História Familiar
HR	<i>Hazard ratio</i>
HU	Hidroxiuréia
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	Relação Padronizada Internacional
LDH	Desidrogenase Láctica
MCV	Volume Corpuscular Médio
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMII	Membros Inferiores
NAV	Necrose Avascular
NOS	<i>scale Newcastle-Ottawa</i>
ON	Osteonecrose
ONCF	Osteonecrose da Cabeça Femoral
ONCU	Osteonecrose da Cabeça Umeral

OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RM	Ressonância Magnética
RR	Risco Relativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	A doença falciforme	16
3.2	A osteonecrose na doença falciforme	20
3.3	A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) na doença falciforme	20
4	MÉTODOS	27
4.1	Desenho de Estudo, Protocolo e Registro	27
4.2	CrITÉrios de Elegibilidade	27
4.3	Buscas, identificação dos estudos	27
4.4	EstratÉgia de Busca Definida	27
4.5	Seleção dos Estudos	28
4.6	O Processo de coleta dos dados	29
4.7	Análise da Qualidade dos Estudos	29
5	RESULTADOS	30
5.1	Seleção dos estudos	30
5.2	Características dos estudos	31
5.3	Características dos participantes	31
5.4	Características das classificações	31
5.5	Características das medidas e análises associativas	32
5.6	Avaliação dos estudos através da NOS e da AHRQ	35
5.7	Fatores associados a ONCF na doença falciforme	37
6	DISCUSSÃO	38
7	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43
	APÊNDICES	48
	ANEXOS	58

1 INTRODUÇÃO

A necrose óssea é uma das complicações osteoarticulares mais comuns na doença falciforme,¹ sendo a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) o tipo mais prevalente e particularmente debilitante, com frequência variando de nove² a aproximadamente 37%.³ Pacientes com ONCF podem sofrer impacção e colapsos ósseos subcondrais que produzem dor e redução da capacidade funcional do quadril, levando a sofrimento humano e perda da qualidade de vida relacionada à saúde.^{4,5}

A história natural da ONCF em indivíduos falcêmicos foi previamente descrita por Hernigou et al. (2006).⁶ Cerca de 16% dos indivíduos afetados poderiam cursar sem sintomatologia clínica, especialmente nos casos iniciais (estágio I de Steinberg).^{7,8} Os sintomas dolorosos aparecem em um tempo médio de 28 meses após a instalação da ONCF evoluindo para colapso da cabeça femoral nos 20 meses subsequentes.⁶ O tempo médio entre sinais nos exames de imagem até o colapso da cabeça femoral é de aproximadamente 40 meses e este colapso subcondral é o evento chave que marca a deterioração da articulação levando à grave incapacidade funcional do paciente e também à indicação para cirurgia.⁶

Artroplastia total do quadril é a alternativa cirúrgica mais eficiente para os casos graves de ONCF com degeneração avançada, contudo apresenta resultados limitados quando realizados em pacientes jovens e falcêmicos.⁹ Adiar ou mesmo evitar uma artroplastia identificando-se preditores e fatores de risco para desenvolvimento de osteonecrose iniciando o tratamento precocemente nos estágios iniciais parece ser a medida com maior efetividade.¹⁰

O primeiro estudo com o objetivo de identificar fatores de risco para osteonecrose em doença falciforme foi publicado nos anos 90.¹⁰ Neste estudo, genótipo SS associado à alfa-talassemia, maior número de crises dolorosas e hematócrito mais alto foram identificados como potenciais marcadores de ONCF. Como fatores de proteção, identificou-se maior volume corpuscular médio da hemácia e valores mais elevados de aspartatoaminotransferase (TGO-AST).¹⁰ Desde então, outras iniciativas de pesquisa para ampliação do conhecimento dos potenciais preditores vem sendo realizadas. Estes variam desde fatores clínicos como gravidade da doença, número de internações hospitalares, quantidade de transfusões sanguíneas, presença de úlceras nos MMII, passado de

acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda (dentre outros), fatores hematológicos como intensidade da anemia, hematócrito, hemoglobina, reticulócitos, volume corpuscular médio, hemoglobina fetal (dentre outros) e fatores genéticos como subtipo da doença falciforme – HbSS, HbSC ou associação com talassemia, polimorfismos (dentre outros).¹

Levando-se em consideração que ainda não há concordância sobre os fatores clínicos que podem funcionar favorecendo ou impedindo o surgimento de ONCF em pacientes falcêmicos, o presente estudo busca fazer revisão sistemática para avaliar o nível de evidência de marcadores que estejam associados à ONCF em pessoas com doença falciforme que possam atuar como fatores de risco ou proteção. A identificação destes fatores pode orientar ações preventivas para a instalação e/ou evolução da ONCF e suas consequências como dor, colapso da cabeça femoral, deformidades, distúrbios do crescimento, discrepância de comprimento dos membros inferiores e osteoartrite avançada.

2 OBJETIVO

Avaliar o nível de evidência dos marcadores que podem atuar como fatores de risco ou proteção associados à ONCF na doença falciforme.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A doença falciforme

A doença falciforme (DF) é uma anemia hemolítica hereditária caracterizada pela presença de um defeito estrutural na molécula de hemoglobina. A doença é causada por uma mutação pontual no gene da beta globina (GAG → GTG) originando uma hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S (HbS), no lugar da hemoglobina A (HbA), normal.^{11,12} Alterações físico-químicas na estrutura da hemoglobina são promovidas por essa mutação onde há substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição do gene da cadeia beta.^{12,13}

A compreensão do distúrbio primeiro depende de uma definição clara de termos: a DF é qualquer condição em que a herança de HbS possa levar à forma falciforme da hemácia e, portanto, inclui a co-herança de HbS com outro método qualitativo ou quantitativo de defeito da cadeia beta globina, como em HbC ou β^+ -talassemia ou a própria HbS. Contudo, o termo anemia falciforme é definido especificamente como o estado em que a HbS é a única hemoglobina presente, HbS homozigótica (HbSS) ou quando co-herdada com uma mutação nula da globina beta (HbS β^0 -talassemia).¹⁴

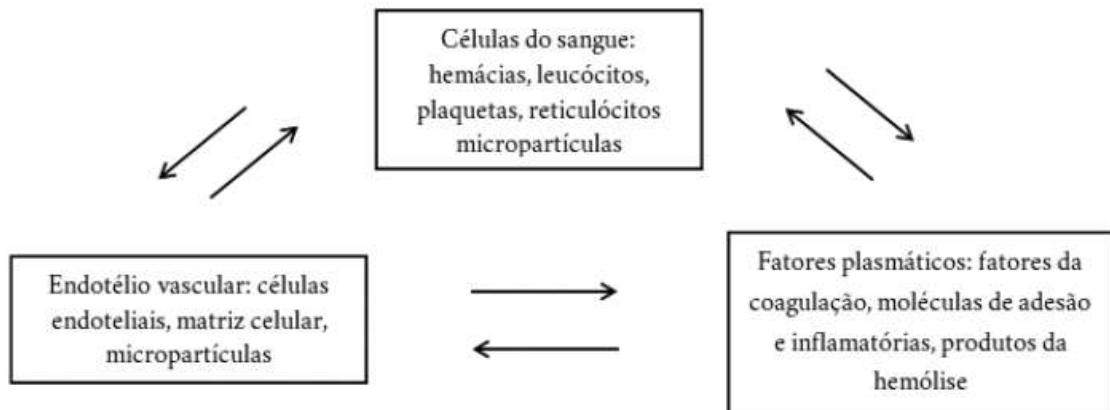
Para fins desta revisão utilizaremos os conceitos da Diretriz Básica da Linha de Cuidado da Doença Falciforme do Ministério da Saúde do Brasil de 2015¹⁵ que considera que a doença falciforme é um conjunto de anemias onde existe a presença de pelo menos uma hemoglobina S patológica associada à outra também patológica (S, C, D, E e talassemias, dentre outras). Nesta situação, em momentos de hipóxia, a hemácia doente (HbSS, HbSC, HbSD, HbSE, HbS β -talassemia ou outras mais raras) pode mudar seu formato bicôncavo natural para formato de foice sendo esta a fisiopatologia básica da doença, aparecendo assim seus sinais e sintomas. Todavia, o termo anemia falciforme deve ser mencionado apenas para a forma homozigótica da doença (HbSS) e o conjunto de todas (homozigótica e heterozigóticas) deve ser referido como doença falciforme. Portadores do traço falciforme são indivíduos que possuem a hemoglobina S herdada de um dos pais, porém tem a hemoglobina A normal do outro genitor e assim não desenvolvem a

doença (são HbAS). Estes apenas correm o risco de terem filhos doentes se o parceiro também possuir hemoglobina patológica.¹⁵

Epidemiologicamente vale ressaltar que a DF não é apenas a hemoglobinopatia mais comum, mas é também a doença hematológica hereditária mais comum em humanos em todo o mundo.¹⁶ Azar e Wong¹⁴ relataram que desde sua primeira descrição no início do século XX¹⁷ a DF vem sendo entendida como uma doença que requer uma abordagem multidisciplinar no seu diagnóstico e tratamento por conta do seu profundo impacto nos aspectos físicos e psicológicos dos indivíduos com DF (falcêmicos) e no âmbito socioeconômico das populações mais atingidas. Infelizmente esses recursos fundamentais à saúde estão ausentes ou escassos nos países mais afetados pela DF implicando numa alta taxa de morbimortalidade nestes locais.¹⁴ No Brasil a taxa de prevalência da DF na população atinge até 3% (incluindo o traço falciforme). A Bahia é o estado mais afetado representando 5,48% dos casos.¹⁸⁻²¹

Como fisiopatologia, após a mutação ocorrida nos indivíduos falcêmicos, a hemoglobina sofre uma alteração da solubilidade de sua estrutura molecular que, em condições associadas de hipóxia (menor oxigenação), polimeriza-se assumindo um formato de foice perdendo assim seu formato original bicôncavo. Os degranócitos (hemácias falcizadas - em forma de foice), além de possuírem uma vida média menor, ocluem mais facilmente os pequenos capilares (vaso-oclusão). Pelo somatório das vaso-oclusão e hemólise (morte precoce da hemácia) surgem a maioria dos sinais e sintomas da doença e suas complicações.^{12,13}

Figura 1 - Modelo atual de vaso-oclusão e lesão tecidual na anemia falciforme



Fatores plasmáticos e células sanguíneas interagem de forma anormal com o endotélio devido a polimerização da hemoglobina S. Esses processos em conjunto levam a hipóxia tissular, inflamação crônica e vasculopatia.

Fonte: Lyra e Neto, 2020.¹²

A DF gera anemia grave associada à fenômenos tromboembólicos e vaso-oclusivos que podem afetar vários tecidos e sistemas. Uma grande variedade de complicações agudas ocorre refletindo a complexa fisiopatologia da vaso-oclusão, da infecção, da anemia e dos infartos. Em países desenvolvidos, as complicações agudas raramente são fatais para crianças,²² mas podem ser letais para adultos com complicações orgânicas crônicas, incluindo insuficiência renal, disfunção cardiopulmonar e vascular.^{23,24} A síndrome torácica aguda e o acidente vascular cerebral são potencialmente fatais e exigem organização rápida e bem estruturada para prestar atendimento emergencial e especializado.²⁵

Quando a microcirculação óssea é atingida podem aparecer as crises dolorosas, os infartos nos ossos e a osteonecrose (ON).²⁶⁻²⁹ Especificamente, a osteonecrose da cabeça femoral tem sido descrita como uma condição muito frequente (nove² a aproximadamente 37%³) nesses pacientes quando comparados com a população geral.^{26,29}

3.2 A osteonecrose na doença falciforme

A osteonecrose (ON) é a morte do tecido ósseo por falta de aporte vascular, secundária um somatório de fenômenos vasculares como infartos, vasoconstricção, obstrução vascular por aglomerados de células falciformes, ou mesmo por aumento da pressão intraóssea. A perda da irrigação sanguínea (especialmente arterial) resulta em necrose com subsequente colapso da arquitetura óssea.¹ A primeira fase da ON é a lesão vascular com infarto, seguida por resposta inflamatória, delimitação da área de necrose, colapso ósseo (especialmente do osso metafisário) e reabsorção com remodelação. Essa desordem comumente está associada à dor intensa da região acometida e limitação funcional do membro afetado.^{1,30} São epônimos para essa condição a osteonecrose, necrose avascular (NAV), necrose isquêmica, necrose avascular subcondral e necrose óssea asséptica.³¹

A necrose avascular pode ser agravada, ou desencadeada, em pessoas com doença falciforme também por exposição ao frio, por uso de corticóides ou mesmo obstrução extrínseca da vascularização óssea pelo aumento da pressão intraóssea advindas de crises ósseas. Não é infrequente que, por suas características clínicas, seu diagnóstico seja confundido com crise óssea ou mesmo infecção. A NAV na doença falciforme é geralmente precoce e tem uma relação direta com a idade aumentando sua incidência nos falcêmicos com o passar dos anos^{1,30}.

Sua prevalência, contudo, tem sido descrita de forma amplamente variada; em crianças são encontradas taxas de prevalência de aproximadamente 8-10% e, em adultos jovens, essa taxa já pode chegar a cerca de 30-40%.^{1,2,4,32} Um dos motivos dessa variação pode ser porque muitos casos nos estágios iniciais da ON não são diagnosticados pois o exame complementar padrão ouro nesta fase, a ressonância magnética, tem alto custo e nem sempre está disponível para população afetada. Além disso, casos tardios podem ser diagnosticados erroneamente como osteoartrite.^{4,33,34} Outra incerteza quanto aos aspectos epidemiológicos reside na relação entre o tipo de DF e a manifestação da ON. Alguns estudos sugerem uma prevalência de osteonecrose semelhante entre os diferentes genótipos de hemoglobina. Outros pesquisadores sugerem que nos pacientes SC a NAV se manifeste mais tardiamente, mascarando assim sua verdadeira prevalência.^{1,18,35}

A articulação do quadril (especificamente a cabeça femoral) é o sítio mais comumente acometido por osteonecrose na DF seguido pelo ombro (cabeça umeral), joelho e tornozelo.³² Não é incomum existirem várias articulações afetadas: mais de 50% dos casos os quadris são afetados bilateralmente, enquanto 74% daqueles com um ombro afetado também terão a cabeça femoral acometida.^{18,36} Além das osteonecroses afetarem regiões metafisárias e epifisárias de articulações, onde são mais graves e mais sintomáticas, também podem ocorrer em regiões diafisárias. Nestas, as consequências e os sintomas são mais amenos, pois o colapso que acontece no osso esponjoso (metafisário) e no osso cortical (diafisário) parece não afetar significativamente. As NAVs diafisárias, entretanto, podem ser confundidas com crise óssea e osteomielite.^{1,37}

Figura 2 - Aspectos radiográficos da ONCF



Zona de necrose central subcondral circundada por esclerose no quadril direito e perda da esfericidade e fratura subcondral da cabeça femoral em quadril esquerdo (alterações em destaque).
Fonte: Matos et al, 2020.¹

3.3 A Osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) na doença falciforme

Acredita-se que a osteonecrose seja uma forma específica de necrose causada por isquemia óssea que prejudica a circulação e homeostase do osso saudável.^{1,2} Os episódios de vaso-oclusão que ocorrem nas diáfises, metáfises e epífises ósseas promovem infarto medular ósseo em regiões já pouco vascularizadas como a cabeça femoral, umeral e articulação do joelho.^{37,38} Episódios de hipóxia e trombose na região do osso subcondral causam infartos epifisários podendo levar à achatamento, esclerose e colapso da cabeça femoral (secundário à microfraturas). A vaso-oclusão causa hipóxia, porém trombos de células falcizadas também podem causar isquemia. Adicionalmente, o processo inflamatório local também pode produzir efeito hipóxico. Insultos isquêmicos na microcirculação

medular podem levar à necrose, pois o osso subcondral das epífises é especialmente dependente desta.^{1,39}

A necrose subcondral continua-se de um processo inflamatório para reparação e remodelação óssea. Esse processo envolve neovascularização, citocinas inflamatórias locais, prostaglandinas e formação de infiltrado ósseo com aumento da pressão intraóssea. Nesse momento o osso necrótico fica definido, e inicia-se a reabsorção, que é a primeira fase da remodelação. O período de maior fragilidade subcondral, no qual acontecem os colapsos teciduais, ocorre durante a reabsorção do osso morto e subsequente neoformação óssea. O colapso subcondral leva à deformidade e perda da forma esférica fisiológica da cabeça femoral, fazendo com que a articulação degenera evoluindo para uma osteoartrite grave.^{1,39}

Alterações estruturais podem ocorrer na criança e no adulto jovem em consequência da ON. Nas crianças, as epífises são especialmente deformadas por colapso, em contrapartida têm maior potencial de remodelação. É comum nas crianças que a NAV evolua para distúrbios do crescimento, coxa magna, coxa plana, encurtamento do colo femoral e discrepância entre o comprimento de membros. No adulto a destruição e colapso do osso subcondral levam à osteoartrite grave com marcante contratura articular, dor de forte intensidade e impotência funcional do membro.^{33,38}

No quadril, a dor geralmente precede o colapso da cabeça femoral indicando-se a pesquisa da ON através de exames de imagem para seu diagnóstico precoce, pois o início da dor ocorre cerca de três anos antes desse colapso. Também é aconselhável o acompanhamento dos pacientes falcêmicos assintomáticos com os exames de imagem dos quadris periodicamente, pois alguns não sentem nada, principalmente nos estágios iniciais da osteonecrose.⁶

Controle da função endotelial tem relação de interdependência com os fenômenos vaso-oclusivos. Esse controle pode ser observado no comando da regulação local do tônus vasomotor e ação antitrombótica pela síntese e liberação de óxido nítrico, um vasodilatador e provável protetor contra osteonecrose. Sabe-se que a hemoglobina livre resultante de células hemolisadas associa-se diretamente ao o óxido nítrico e depleta-o. Além disso, arginase liberada durante o processo acentuado de hemólise depleta a arginina, um precursor da formação de óxido nítrico. Dessa forma, as depleções do óxido nítrico e de seu precursor podem

resultar na contração desbalanceada das células musculares lisas vasculares, agregação plaquetária aumentada e posterior vaso-oclusão.^{1,33}

A alteração da atividade da enzima endotelial produtora de óxido nítrico (eNOS) vem sendo mencionada como outro mecanismo relacionado à função endotelial e que pode estar associado à patogênese da NAV na doença falciforme. A atividade dessa proteína consiste em catalisar a conversão de L-arginina à L-citrulina e óxido nítrico. Tem sido demonstrado que o polimorfismo do gene da eNOS pode reduzir sua atividade, ou expressão, acarretando assim menor produção de óxido nítrico, com conseqüente impacto sobre a função endotelial.^{1,33} Entretanto, ainda são iniciais as pesquisas do polimorfismo dessa enzima e sua relação com a ON na DF.

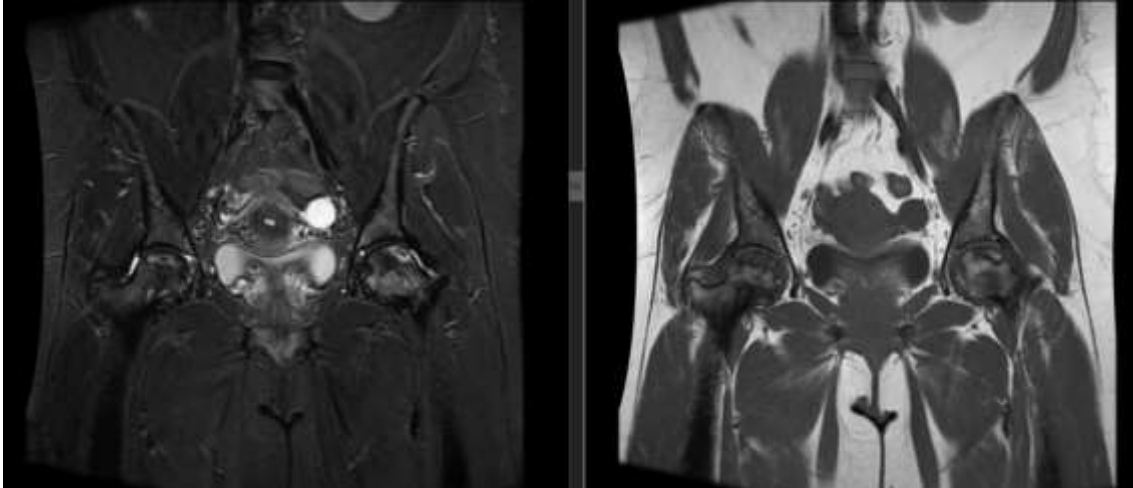
O tratamento adequado da osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) do paciente falcêmico depende do diagnóstico precoce. Nos estágios iniciais da ONCF é possível que o indivíduo apresente-se assintomático, sendo necessária atenção aos aspectos importantes da história clínica e exames complementares.^{6,26} A dor geralmente precede o colapso da cabeça femoral. Valorizar queixas de dor no quadril e regiões adjacentes com ou sem repouso é muito importante. No exame físico, principalmente do quadril, deve-se mensurar a amplitude de movimento (inicialmente há alteração nas rotações) e realizar os testes especiais tais como o Teste de Thomas (para a contratura em flexão do quadril).^{18,29}

Através de exames simples como as radiografias podemos estagiar a necrose avascular pela da classificação de Ficat⁴⁰ correlacionando-se quadro clínico, alterações radiográficas e cintilográficas. Nesta, os estágios da ONCF foram definidos em quatro: a fase pré-radiográfica (atualmente diagnosticada pela ressonância magnética – RM), reconhecida como estágio I; a fase de reparação, ou pré-colapso, estágio II; a fase de colapso como estágio III; e a fase de seqüela ou artrose como estágio IV.⁴⁰

A classificação de Ficat, apesar de ser a mais utilizada, tem a limitação de não identificar a necrose nos estágios iniciais (como na fase de edema ósseo). Outra limitação é, tardiamente, não mensurar a extensão e grau de colapso subcondral. Conseqüentemente, surgiram outras classificações, como a classificação de Steinberg^{7,8} e da ARCO (*Association de Rechercheen Circulation Osseuse*).^{41,42} Em condições ideais, pacientes com quadro de dor e radiografias inconclusivas devem ser submetidos à RM para que a ON inicial tenha seus diagnóstico e tratamento

precoces no intuito de reduzir suas complicações (como o colapso subcondral). Em locais com acesso fácil à RM, esta é realizada de rotina em pacientes falcêmicos para diagnóstico de ON nos indivíduos assintomáticos.⁶

Figura 3 - Imagens de RM de quadris de pacientes falcêmicos.



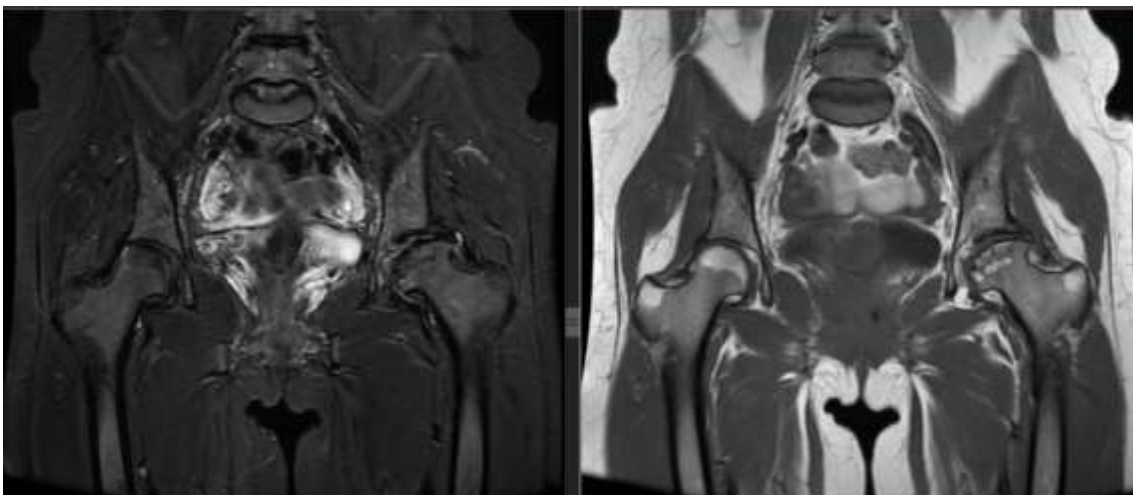
Imagens de ressonância magnética de quadris com osteonecrose da cabeça femoral (cortes em T2 à esquerda e T1 à direita dos mesmos quadris).

Quadril direito: cabeça femoral com extenso comprometimento da osteonecrose e discreta perda da esfericidade demarcada pela fratura subcondral.

Quadril esquerdo: cabeça femoral esférica e área pequena de comprometimento súpero lateral pela ON.

Fonte: Próprio autor

Figura 4 - Imagens de RM de quadris de pacientes falcêmicos.



Imagens de ressonância magnética de quadris com osteonecrose da cabeça femoral do quadril esquerdo (cortes em T2 à esquerda e T1 à direita dos mesmos quadris).

Osteonecrose avançada demarcada pelo colapso subcondral, perda da esfericidade e deformidade da cabeça. Já há sinais de osteoartrite degenerativa com cistos subcondrais, colo curto e cabeça magna.

Fonte: Próprio autor

Não há tratamento 100% curativo, até então, para a osteonecrose pois geralmente não há como interromper ou retardar sua progressão. O objetivo principal é evitar o colapso subcondral e suas consequências como a osteoartrite grave precoce. O tipo de tratamento depende do estágio da doença, do tamanho e localização da lesão, idade e estado de saúde do paciente.^{1,30}

O tratamento inicia-se, na verdade, nos indivíduos falcêmicos ainda sem ON com medidas preventivas. Tratar particularmente as crises vaso-oclusivas (com hidratação, analgesia, oxigenioterapia e estabilizar a anemia) reduz também o risco de vaso-oclusão do tecido ósseo. O monitoramento ortopédico osteoarticular após cada crise vaso-oclusiva com exames de imagem, monitoramento durante a adolescência ou após a gravidez e descarga de um quadril doloroso são imperativos na prevenção da NAV. Tratamento medicamentoso com hidroxiuréia tem se mostrado importante para doença falciforme e prevenção da NAV.³

Os estágios iniciais da ONCF são tratados de forma conservadora com medicações analgésicas e anti-inflamatórias, descarga de peso com muletas ou cadeiras de rodas nos casos bilaterais (para evitar o colapso mecânico da cabeça femoral) e fisioterapia com o objetivo de manter a amplitude de movimentos e tônus muscular.^{1,38} Controle de fatores de risco como tabagismo, uso de álcool, esteróides, bem como o manejo adequado de outras condições que podem estar presentes, como a insuficiência renal, é importante. Evitar também outros fatores predisponentes de vaso-oclusão, tais como exposição ao frio, diminuição da taxa de hemoglobina fetal, atividades fisicamente estressantes e anemia.^{25,30}

O tratamento cirúrgico da ONCF deve iniciar sempre que possível com cirurgias de menor porte como a descompressão. Essas são indicadas em estágios iniciais e reversíveis em potencial da necrose, ou seja, quando o estágio for ARCO 1, ou mesmo ARCO 2, se a área de necrose estiver medial ou central e inferior a 30%.¹³ Nos casos mais graves e avançados nos quais a ON evolui com deformidade da articulação do quadril (situação onde geralmente há dor e limitação funcional acentuados) o tratamento definitivo indicado é a cirurgia de artroplastia total do quadril.^{36,37} Nesse caso, a cabeça femoral necrosada e o acetábulo degenerado são ressecados e substituídos por uma prótese. Esta artroplastia de substituição, contudo, deve ser retardada ao máximo, pois as próteses têm vida útil limitada. Os melhores resultados são quando realizadas em pacientes com idade mais avançada.

O retardo da artroplastia primária (substituição protética) pode evitar cirurgias adicionais futuras e de maior porte, as quais têm ainda mais complicações (as revisões das próteses).^{43,44}

Figura 5 - Radiografias de quadris de pacientes com doença falciforme



À esquerda, pré e pós operatório de artroplastia total do quadril esquerdo. À direita, pré e pós operatório de artroplastia total do quadril esquerdo em paciente com cirurgia bilateral.
Fonte: Farook et al., 2019.⁹

A enxertia óssea mostrou algum benefício em estudos recentes, mas ainda são pouco utilizados na prática. A osteotomia do fêmur proximal, cirurgia na qual se modifica a região de carga da cabeça femoral (colocando a zona sem necrose para receber a carga), tem sido realizada em esqueleto imaturo como medida de salvamento.⁴³ Outra forma de tratamento atualmente estudada é a terapia com células tronco, sendo o transplante alogênico de células hematopoiéticas na cabeça femoral uma possível intervenção curativa na qual se atinge uma regeneração desta cabeça (ainda em investigação).⁴⁵

Diversos fatores associados à ONCF na doença falciforme são referidos na literatura atual.^{2,3,18,35} Estes variam desde fatores clínicos: gravidade da doença, número de internações hospitalares, quantidade de transfusões sanguíneas, presença de úlceras nos membros inferiores (MMII), passado de AVC, síndrome torácica aguda (dentre outros); fatores hematológicos (intensidade da anemia, hematócrito, hemoglobina, reticulócitos, volume corpuscular médio, hemoglobina fetal, dentre outros) e fatores genéticos (subtipo da doença falciforme – HbSS, HbSC ou associação com talassemia, polimorfismos, dentre outros).⁴⁶⁻⁴⁹ Esta revisão

sistemática tem o intuito de esclarecer a relação entre esses fatores e o desenvolvimento de ONCF na DF.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo, protocolo e registro

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA.⁵⁰ O protocolo foi registrado no banco de dados da PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), registro n°CRD42020166129 (Anexo 1).

4.2 Critérios de elegibilidade

De acordo aos critérios de elegibilidade foram incluídos artigos que abordaram fatores de risco para osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme nas bases de dados avaliadas até dezembro de 2019, sem restrição do idioma da publicação, sexo ou idade dos participantes. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso e outros estudos nos quais a osteonecrose foi atribuída a outra condição de saúde que não a doença falciforme ou que não abordaram a cabeça do fêmur como local da lesão.

4.3 Buscas, identificação dos estudos

Como fontes de informação foi realizada uma pesquisa computadorizada da literatura nas bases de dados eletrônicas PubMed, SCIELO, LILACS e BVS além dos bancos de dados da “literatura cinza” Google Scholar e Open Grey. Também foi realizada uma pesquisa manual nas listas de referências dos artigos inseridos.

4.4 Estratégia de busca definida

Como descritores foram usados os termos correspondentes à “*Osteonecrosis*”, “*Avascular necrosis*” and “*Aseptic necrosis*” and “*Femoral head*” and “*sickle cell disease*” dos *Medical Subject Headings (MeSH)* e *Health Sciences Descriptors (DeCS)*, assim como “*risk factor*” and “*predictor*”. Os termos foram

combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. As informações sobre as estratégias de busca estão fornecidas no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Estratégia de busca / Bases de dados

Base de Dados	Estratégia de Busca
PUBMED	("osteonecrosis"[MeSHTerms] OR "osteonecrosis"[AllFields]) OR (("necrosis"[MeSHTerms] OR "necrosis"[AllFields]) AND avascular[AllFields]) OR (Aseptic[AllFields] AND ("necrosis"[MeSHTerms] OR "necrosis"[AllFields])) AND ("femur head"[MeSHTerms] OR ("femur"[AllFields] AND "head"[AllFields]) OR "femur head"[AllFields] OR ("femoral"[AllFields] AND "head"[AllFields]) OR "femoral head"[AllFields]) AND ("risk factors"[MeSHTerms] OR ("risk"[AllFields] AND "factors"[AllFields]) OR "risk factors"[AllFields] OR ("risk"[AllFields] AND "factor"[AllFields]) OR "risk factor"[AllFields]) OR predictor[AllFields] AND ("anemia, sickle cell"[MeSHTerms] OR ("anemia"[AllFields] AND "sickle"[AllFields] AND "cell"[AllFields]) OR "sickle cell anemia"[AllFields] OR ("sickle"[AllFields] AND "cell"[AllFields] AND "disease"[AllFields]) OR "sickle cell disease"[AllFields])
SCIELO, LILACS AND BVS	COMBINAÇÃO 1 * ADVANCED SEARCH –SHOW OF FIELDS –REVIEW ARTICLES AND RESEARCH ARTICLES Osteonecrosis AND Femoral head AND Risk factor AND sickle cell disease Necrosis avascular AND Femoral head AND Risk factor AND sickle cell disease Aseptic necrosis AND Femoral head AND Risk factor AND sickle cell disease COMBINAÇÃO 2 * ADVANCED SEARCH –SHOW OF FIELDS –REVIEW ARTICLES AND RESEARCH ARTICLES Osteonecrosis AND Femoral head AND predictor AND sickle cell disease Necrosis avascular AND Femoral head AND predictor AND sickle cell disease Aseptic necrosis AND Femoral head AND predictor AND sickle cell disease

Todas as pesquisas foram feitas entre outubro e dezembro de 2019. As referências foram gerenciadas e os itens duplicados foram removidos com o auxílio do *software Microsoft Excel 2016*.

4.5 Seleção dos estudos

Para seleção dos estudos os artigos foram identificados a partir do título e resumo por dois revisores independentes que seguiram os critérios de elegibilidade. Estudos sem resumo, mas que o título sugerisse atender aos critérios de inclusão também foram analisados. Todas as divergências foram resolvidas por consulta a um terceiro revisor que finalmente definiu os artigos selecionados para

leitura completa. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra por três pesquisadores e foram incluídos para revisão sistemática em acordo comum de todos.

4.6 O processo de coleta dos dados

A extração dos dados foi realizada por um pesquisador e verificada por um segundo indivíduo. Desacordos foram resolvidos através de consenso. Um terceiro pesquisador se envolveu, sempre que preciso, para formar decisão final. Os dados coletados foram listados por ano de publicação, país, desenho, faixa etária, tamanho da amostra, número de pacientes, fatores de risco ou preditores, características das avaliações, classificações e conclusões.

4.7 Análise da qualidade dos estudos

Dois revisores independentes usaram critérios de avaliação crítica para analisar riscos de viés em todos os artigos. Para a avaliação de estudos tipo Coorte e casos-controle foi adotada a escala *Newcastle-Ottawa (NOS)*⁵¹ e a escala da *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*^{52,53} para estudos transversais (Anexo 2 e Anexo 3, respectivamente).

A escala *NOS* consiste em um sistema de pontuação de nove estrelas, correspondendo a três domínios e oito itens. Cada item recebe uma estrela, exceto pelo item de comparabilidade ao qual pode ser atribuído até duas estrelas. A qualidade dos estudos foi classificada como descrito por Zheng et al.⁵³: 0-5 baixa qualidade; 6-7 qualidade moderada; ≥ 8 alta qualidade.

A escala *AHRQ* é uma escala numérica de 11 itens nos quais são classificados como "sim", recebendo 1 ponto, "não" ou "pouco claro", sem pontuação. O item 11 não foi aplicado na avaliação dos estudos por não corresponder a natureza transversal dos artigos incluídos. A qualidade é pontuada conforme descrito por Zheng et al.:⁵³ 0-3 baixa qualidade, 4-7 qualidade moderada e ≥ 8 alta qualidade metodológica.

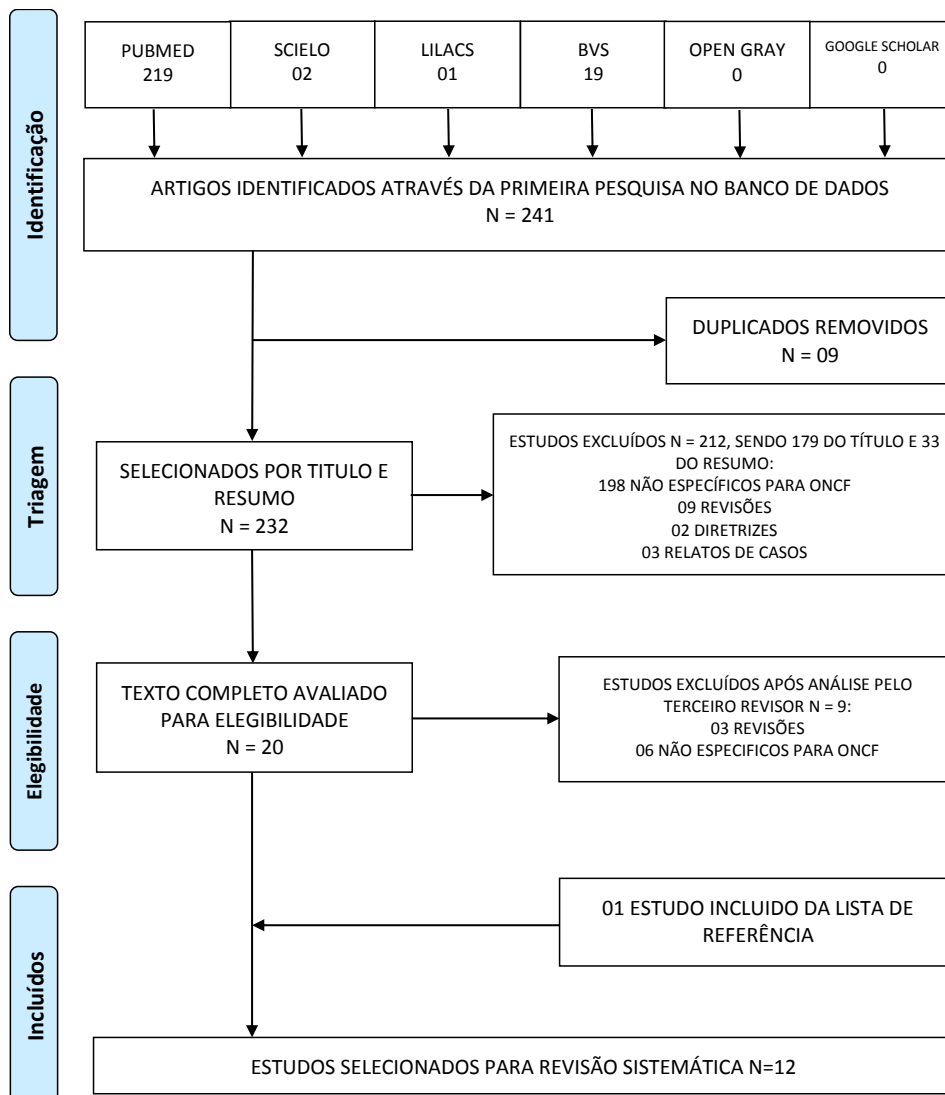
As medidas de sumarização encontradas nos artigos para interpretar os resultados foram *Odds Ratio (OR)*, *Risco Relativo (RR)*, *Hazard ratio (HR)* e Qui-quadrado. Os riscos de vieses explorados entre os estudos foram as heterogeneidades clínicas, metodológicas e estatísticas.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados a partir das pesquisas nas bases de dados sendo identificados 241 estudos, como mostra a figura 6. Após a eliminação de nove estudos por duplicidade, 232 foram selecionados pelos títulos e resumos, sendo que a partir daí foram excluídos 212 estudos, totalizando 20 artigos eleitos para leitura completa. Desses, nove estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (seis não foram estudos específicos para ONCF em pacientes falciformes e três revisões). Com a pesquisa manual, um artigo foi incluído. Finalmente, 12 artigos permaneceram para análise completa.

Figura 6 - Fluxograma da seleção dos estudos



5.2 Características dos estudos

Todas as publicações foram em inglês entre 1995 e 2018. Seis estudos foram classificados como transversais, dois como caso-controle, um misto (caso-controle e coorte prospectiva), duas coortes prospectivas e uma coorte retrospectiva. A maioria dos estudos teve como principal resultado a ONCF em pessoas com doença falciforme identificadas e classificadas por estudo radiológico.

Os fatores de risco estudados foram: polimorfismos, idade, sexo, indicadores do hemograma, tipo de hemoglobina, tempo de diagnóstico, trauma prévio, massa corporal, número de infecções nos últimos anos, número de hospitalizações nos últimos anos, níveis de vitamina D, densidade mineral óssea, número de crises vaso-oclusivas, uso de hidroxiuréia, úlceras nos membros inferiores, necrose avascular da cabeça do úmero e pressão arterial.

Todos eles apresentaram justificativa e racional para sua realização, disposição clara dos resultados e preditores, fonte de dados, avaliações dos sujeitos, descrição dos sujeitos e métodos de análise de dados. Todos realizaram estudos utilizando amostra de conveniência. As fontes de financiamento não foram relatadas. Em quatro estudos foram mencionados fatores de confusão ou potenciais modificadores de efeito. Nenhum deles realizou cálculo do tamanho da amostra. Quando foram apresentadas ilustrações estavam consistentes e contextualizadas. Todos os estudos discutiram as limitações.

5.3 Características dos participantes

Três estudos foram com a população norte-americana, três com kuwaitianos, dois com brasileiros, um com guadalupianos (Caribe Francês), um com sauditais, um com nigerianos e um com tunisianos.

As amostras variaram de 30 a 6.237 sujeitos, sendo 7.531 o número total de sujeitos incluídos no presente estudo, desde pacientes pediátricos até idosos. Todos os estudos avaliaram apenas indivíduos com doença falciforme.

5.4 Características das classificações

As classificações radiológicas mencionadas nos estudos para avaliação da ONCF foram a de Ficat e Arlet⁴⁰ e a de Catterall.⁵⁴

5.5 Características das medidas e análises associativas

As características das medidas e análises associadas utilizadas foram em dez estudos o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, em quatro análise multivariada e sete apresentaram algum indicador de risco (os mais utilizados foram *Odds ratio* e risco relativo). Um estudo não realizou associação ou análise de risco e fez suas conclusões com base em testes de diferenças nas médias e proporções. As características gerais dos estudos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo dos fatores associados à osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme.

Fator de risco	Autores	Medidas estatísticas	Resultados	Conclusões
IMC, pressão arterial, colesterol, HbF, sexo, uso de glicocorticóides, altura, HCT, Hb, Hb / HCT, uso de hidroxiúria, VCM, INR, triglicerídeos e peso.	Worrall <i>et al.</i> , 2016.	OR	ONCF OR de 8,65 (5,1-14,6) para Hb / HCT > 0,33 (SS), de 5,17 (3,7-7,2) para Hb / HCT > 0,33, de 5,03 (3,1-8,1) para PAS > 115 (SS); de 3,68 (2,7-5,1) para PAS > 115; 2,56 (1,2-2,8) peso > 52 (SS); de 1,41 (1,1-1,9) para PAD > 63.	Hb / HCT > 0,33 excelente preditor de ONCF, sendo mais pronunciado no SS; PAS > 115 mmHg forte preditor, sendo maior no SS. Como desfecho secundário: prevalência de 9% de ONCF. Outros fatores sem associação significativa.
Dor, lateralidade (unilateral ou bilateral), úlcera nos MMII, genótipo, duração do monitoramento (anos), envolvimento do ombro.	Mukisi-Mukaza <i>et al.</i> , 2011.	OR, X^2	O maior nível de Hb foi associada com ONCF em ambas como as séries. ONCF foi associada com o envolvimento do ombro na coorte prospectiva, e com úlcera nos MMII, sexo masculino e envolvimento bilateral na série caso-controle.	Há uma chance de 32,2 de ON em pacientes com úlceras de membros inferiores em comparação com não ter úlceras (caso-controle). ONCF não foi associado ao genótipo (SS ou SC), dor antes do tratamento e lateralidade mas foi associado ao sexo masculino (caso-controle), ONCU e úlcera de membro inferior.
Uso de hidroxiúria, idade, sexo, etnia, genótipo da doença falciforme, IMC, creatinina e internações por crises vaso-oclusivas.	Mahadeo <i>et al.</i> , 2011.	Regressão logística, OR	A ONCF foi independentemente associada ao uso de hidroxiúria (OR: 3,1; 1,17-8,41), sexo masculino (OR: 3,1; 1,5 - 9,02) e idade (OR: 1,3; 1,07 - 1,56).	O uso de hidroxiúria, sexo masculino e idade foram positivos FR. Outros fatores sem associação.
Uso de hidroxiúria, genótipo, idade, número de plaquetas e reticulócitos, HbF, LDH, Hb, HCT, LDH, litíase biliar, síndrome torácica aguda.	Adekile <i>et al.</i> , 2018.	Teste exato de Fisher, X^2 , Regressão, RR.	Pacientes que usavam HU há mais tempo tinham maior chance de piorar as lesões da ONCF ($p = 0,034$). História de síndrome torácica aguda ($p > 0,05$) e cálculos biliares ($p > 0,05$) não aumentaram o risco de ONCF. Não houve influência diminuída de HbF, LDH, Hb ou hematócrito. A prevalência de ONCF e gravidade de ONCF não foram diferentes entre os genótipos.	Não há evidências para associar o uso de HU a ONCF. O genótipo não foi associado ao ONCF.
Sexo, etnia / raça, gravidade da doença falciforme.	Adesina <i>et al.</i> , 2017.	HR, X^2 , regressão multivariada de Cox	HR de ONCF de 2,52 (2,23-2,84) para maior gravidade da doença falciforme e 1,61 (1,35-1,91) para síndrome torácica aguda.	Maior gravidade da doença falciforme e síndrome torácica aguda foram FR positivos para ONCF. Outros fatores sem associação.
Tipo de Hb, estado clínico ao longo do tempo, sexo.	Marouf <i>et al.</i> , 2003.	X^2	Não houve associação entre a gravidade da ONCF e o genótipo ($p > 0,05$). Associação de ONCF com sexo masculino ($p < 0,01$).	Sexo masculino foi associado à ONCF. A associação com o tipo de Hb e o estado clínico ao longo do tempo foram não significantes.
Sexo, trauma anterior no quadril, icterícia, puberdade tardia, anemia, úlcera de membro inferior, hemorragia, uso de medicamentos, transfusão, tabagismo passivo, dor no quadril, infarto.	Matos <i>et al.</i> , 2016.	Teste exato de Fisher, X^2	Associação de ONCF com dor no quadril ($p = 0,04$), trauma prévio no quadril ($p < 0,01$). Sem associação de ONCF com sexo ($p = 0,88$), icterícia ($p = 0,11$), puberdade tardia ($p = 0,25$), anemia ($p = 0,65$), úlcera de membro inferior ($p = 0,60$), hemorragia ($p = 0,67$), uso de medicamentos ($p = 0,62$), transfusão ($p = 0,79$), tabagismo passivo ($p = 0,70$)	A dor no quadril foi associada com ONCF. Trauma prévio no quadril estava presente em casos de ONCF. ONCF foi associado a um maior tempo de diagnóstico (97 meses), trauma prévio em 92% dos pacientes e um escore médio de Charnley de 15 pontos e menor taxa de hemoglobina fetal (7,2 versus 11,8). Outros fatores sem associação

Tabela 1 - Resumo dos fatores associados à osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme. (Continuação)

Fator de risco	Estudo relatado	Medidas estatísticas	Resultados	Conclusões
Sexo, trauma, icterícia, úlcera de membro inferior, hemorragia, uso de corticosteróides, transfusão, tabagismo passivo, insuficiência venosa, trombose, infarto .	Matos <i>et al.</i> , 2012.	OR, χ^2	Idade (p = 0,042), massa (p = 0,04) e níveis de hemoglobina (0,048) foram associados com ONCF. ONCF não foi associado com: sexo (p = 0,71) , trauma (p = 1.0) , icterícia (0,20) , úlceras de membro inferior (p = 0,13) , hemorragia (p = 1.0) , o uso de corticosteróides (p = 1.0) , transfusão (p = 0,93) , o fumo passivo (p = 0,69) , insuficiência venosa (p = 1.0) , trombose (p = 0,058) , infarto (p = 1.0) .	Idade, massa e níveis de hemoglobina foram associados com ONCF. Outros fatores sem associação.
Idade, frequência de hospitalização, traço α -, talas , Hb , Hct , Hb F, leucócitos e contagem de plaquetas.	Adekile <i>et al.</i> , 2001.	χ^2	ONCF não teve associação com o genótipo (p = 0,19). O número de hospitalizações por crise vaso- oclusiva nos últimos 3 anos foi maior entre o grupo com ONCF (p < 0,01). A idade e os valores hematológicos foram diferentes (p <0,01).	Apenas a associação com o genótipo foi avaliada. Não houve associação entre genótipo e ONCF. Outras variáveis foram comparadas com a média.
Polimorfismos de BMP6: rs408505, rs449853, rs267201 e rs267196 .	Chaouch <i>et al.</i> , 2015.	Teste exato de Fisher, χ^2 , regressão logística, OR, RR.	RR para ONCF de 1,31 (1,07-1,63) para o genótipo TA de rs267196 e 1,31 (1,04-1,63) para AG de rs267201 . RR para ONCF de 2,42 (1,11 - 5,29) para os alelos A de rs267196 e 2,24 (1,02-4,33) para G de rs267201.	rs267196 e rs267201 de BMP6 podem ser considerados biomarcadores para prever alto risco de osteonecrose em jovens.
Sexo, frequência das crises dolorosas e de hospitalização, hematócrito , tempo de lise do coágulo de euglobulina , contagem de plaquetas, variáveis do leucograma.	Akinyoola <i>et al.</i> , 2009.	Correlação linear de Pearson.	O número de crises dolorosas (p = 0,03) e internações por ano (p = 0,002) e o tempo de lise do coágulo de euglobulina (p = 0,001) foram maiores no grupo ONCF.	Apenas a média ou mediana das variáveis entre os grupos com e sem ONCF foram comparadas.
Nível de vitamina D, conteúdo mineral ósseo, densidade mineral óssea , número de alfa-globina, sexo, idade, origem regional.	Padmos <i>et al.</i> , 1995.	χ^2	ONCF não teve associação com número de genes de alfa-globina (p> 0,09) , origem regional (p = 0,33) e sexo (p> 0,66).	Não houve associação entre as variáveis e ONCF. Outros não foram avaliados quanto à associação ou risco.

ONCF: osteonecrose da cabeça femoral; ONCU: osteonecrose da cabeça umeral; BMP6: Proteína morfogenética óssea 6; HU: hidroxireia; HbF : hemoglobina fetal; IMC: índice de massa corporal; MCV: volume corpuscular médio; INR: relação padronizada internacional; HCT: hematócrito ; Hb : hemoglobina; Hb / HCT: relação hemoglobina para hematócrito; LDH: desidrogenase láctica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo; HR: Hazard ratio; FR: fator de risco.

5.6 Avaliação dos estudos através da NOS e da AHRQ

A qualidade dos estudos foi avaliada através das escalas NOS e AHRQ. Dos estudos Coorte e caso-controle incluídos (tabela 2), o estudo de Adesina et al., 2017⁴⁶ foi considerado de alta qualidade de acordo com a escala NOS. Os demais estudos de Worrall et al., 2016,² Mukisi-Mukaza et al., 2011³, Adekile et al., 2001⁵⁵ e Adekile et al., 2018⁵⁶ foram classificados como de qualidade moderada, exceto um Akinyoola et al., 2009³⁵ que foi considerado de baixa qualidade. O item com a pontuação mais baixa foi a representatividade da coorte exposta. Nos estudos de caso-controle, os itens menos pontuados foram a determinação da exposição e a ausência de descrição da taxa de insucesso. Os demais pontos relacionados à representatividade dos casos, seleção e a definição dos controles, bem como a comparabilidade de casos e controles, foram totais ou parcialmente.

Tabela 2 - Resumo das características descritivas e nível de evidência dos estudos Coorte e caso-controle através da escala NOS sobre a associação da osteonecrose da cabeça do fêmur na doença falciforme.

Estudo / origem	Desenho do estudo	Amostra	Idade (anos)	Número de Casos de ONCF (%)	Pontuação	Classificação da qualidade
Adesina <i>et al.</i> , 2017. EUA	Coorte retrospectiva	6237 pacientes falcêmicos	Entre 6 e 65	1356 (21,7)	08	Alto
Adekile <i>et al.</i> , 2018. Kuwait	Coorte prospectiva	40 pacientes falcêmicos	Entre 6 e 20	Pré-HU 11 (27,5) Pós-HU 2 (6,9)	07	Moderado
Worrall <i>et al.</i> , 2016. EUA	Caso-controle	118 pacientes falcêmicos	< 21	59 (50)	06	Moderado
Mukisi-Mukaza <i>et al.</i> , 2011. Guadalupe	Metodologia mista: caso-controle e coorte prospectiva	115 pacientes falcêmicos (42 casos) em 1994 e 215 (31 casos) em 2008	> 16	42 (36,5) em 1994 e 31 (14,4) em 2008	06	Moderado
Adekile <i>et al.</i> , 2001. Kuwait	Coorte prospectiva	30 pacientes (19 homens, 11 mulheres)	Entre 6 e 17	8 (26,7)	06	Moderado
Akinyoola <i>et al.</i> , 2009. Nigéria	Caso-controle	51 pacientes falcêmicos, 25 com ONCF e 26 pacientes sem ONCF	Entre 18 e 30	25 (49)	05	Baixo

ONCF: osteonecrose da cabeça femoral; HU; hidroxiuréia; NOS: Escala Newcastle-Ottawa.

Na avaliação de estudos transversais nenhum estudo foi classificado como “alta qualidade” de acordo com a escala AHRQ (tabela 3). Ao avaliar os seis estudos transversais incluídos, três estudos (Matos et al., 2016; Marouf et al., 2003 e Chaouch et al., 2015)^{18,47,49} foram considerados de “baixa qualidade” e os demais estudos (Matos et al., 2012; Padmos et al., 1995 e Mahadeo et al., 2011)^{26,48,57} foram classificados como estudos de “qualidade moderada”.

Tabela 3 - Resumo das características descritivas e nível de evidência dos estudos transversais sobre associação e / ou predição da osteonecrose da cabeça do fêmur na doença falciforme.

Estudo / origem	Desenho do estudo	Amostra	Idade (anos)	Número de Casos de ONCF (%)	Pontuação	Classificação da qualidade
Matos <i>et al.</i> , 2016. Brasil	Transversal	92 pacientes falcêmicos, 33 totalmente analisados: 13 com ONCF e 20 sem ONCF.	<21	13 (39,4)	07	Moderado
Padmos <i>et al.</i> , 1995. Arábia Saudita	Transversal	118 pacientes falcêmicos	Entre 3 e 54	29 (24,6)	04	Moderado
Mahadeo <i>et al.</i> , 2011. EUA	Transversal	310 pacientes falcêmicos	Entre 10 e 21	26 (14,3)	04	Moderado
Marouf <i>et al.</i> , 2003. Kuwait	Transversal	35 pacientes falcêmicos	Entre 17 e 44	17 (48,6)	03	Baixo
Matos <i>et al.</i> , 2012. Brasil	Transversal	100 pacientes falcêmicos	<21	8 (11,1)	03	Baixo
Chaouch <i>et al.</i> , 2015. Tunísia	Transversal	100 HbSS, 81 com ONCF e 19 sem ONCF.	30 ± 5	19 (19)	02	Baixo

ONCF: osteonecrose da cabeça femoral; HU; hidroxiuréia; AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality.

Os pontos mais frágeis dos estudos foram: descrever se os avaliadores foram mascarados em alguma avaliação para os participantes, descrever métodos para garantir a qualidade das avaliações (teste e reteste), explicar possíveis exclusões de pacientes e como os dados perdidos foram tratados. No mesmo sentido, os estudos não relataram claramente os critérios de inclusão e de exclusão.

5.7 Fatores associados à ONCF na doença falciforme

Alguns fatores de risco foram identificados como associados à ONCF em pacientes com doença falciforme. Os mais promissores foram gravidade da doença, maior número de crises dolorosas, razão Hb/HCT (acima de 0,33), pressão sistólica acima de 115mmHg e a síndrome torácica aguda. Outros fatores que mereceram atenção especial foram os genótipos de TA do rs267196 e AG do rs267201 da BMP6, aumento da idade, dor e trauma no quadril, osteonecrose da cabeça do úmero e úlcera do membro inferior.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o nível de evidência dos marcadores que podem atuar como fatores de risco ou proteção para o ONCF em pessoas com doença falciforme. As mais fortes evidências como fatores de risco foram a favor da gravidade da doença falciforme e da síndrome torácica aguda.^{5,46} Como resultado de estudos com nível moderado de qualidade, evidenciaram-se pressão arterial, razão entre hemoglobina e hematócrito (Hb/HCT),² peso,¹² trauma prévio,²⁶ e o número de hospitalizações⁵⁵ como fatores positivamente associados. Outras variáveis como marcadores genéticos⁴⁹ e sexo masculino,⁴⁷ também foram associados em estudos de menor qualidade. Além disso, houve fatores controversos tais como a terapia com hidroxiuréia e a duração do uso deste fármaco.^{46,56}

A gravidade da doença falciforme é um importante fator de risco ONCF. Uma coorte retrospectiva com alto nível de qualidade⁴⁶ avaliou o risco de ONCF em 6.237 indivíduos falcêmicos e observou que em pacientes com menos de 27 anos de idade, cerca de 22% tiveram ONCF; aproximadamente 23% dos indivíduos já haviam sido submetidos a artroplastia de quadril até cerca de 36 anos de idade. Indivíduos classificados como afetados por doença mais avançada/grave e com história de síndrome torácica aguda tiveram um risco maior de ONCF.⁴⁶ Deve-se notar que a síndrome torácica aguda,^{5,46} dor²⁶ e outras manifestações de gravidade como número de internações⁵⁵ e úlceras nos membros inferiores³ foram apontados por estudos de qualidade moderada como associados ou como fatores de risco para ONCF.

Outro fator de risco clínico identificado para ONCF foi a pressão arterial sistólica acima de 115mmHg.² A pressão arterial elevada pode estar relacionada a piora da função endotelial. Hipercoagulabilidade em ambiente vasoconstritivo hipertenso poderia justificar a maior predisposição para ONCF.²

Entre os fatores laboratoriais, os mais estudados na literatura foram o hemograma e algumas de suas possíveis relações (como a razão hemoglobina/hematócrito – Hb/HCT).^{2,3} Outros achados foram tempo de lise do coágulo de euglobulina, número de plaquetas e número de reticulócitos.^{35,55}

O Hb/HCT (indicador da concentração corpuscular média de hemoglobina) foi identificado nessa revisão sistemática com alta chance da ONCF quando estava

acima de 0,33, sendo essa relação mais pronunciada ainda em pacientes com doença falciforme do tipo SS.² Embora o mecanismo fisiopatológico desse achado não seja claro, foi postulado pelos autores que tal alteração pode estar relacionada a propriedades reológicas que afetam a polimerização da hemoglobina.

Quanto aos componentes do hemograma, não há consenso. Mukisi-Mukasa et al.³ mostraram que níveis mais altos de hemoglobina foram associados à ONCF corroborando com a ideia de que alta viscosidade do sangue parece desempenhar algum papel na ONCF. Entretanto, os autores não avaliaram os níveis de hemoglobina como preditor e pautaram suas conclusões em uma análise de diferença de médias e proporções. Já Worrall, et al.² apresentando um melhor método de análise também avaliaram os componentes do hemograma e não encontraram as associações descritas anteriormente.

Pessoas com doença falciforme apresentam durante as crises, e também em seu estado basal, uma interrupção na ativação da coagulação sanguínea e do sistema fibrinolítico, bem como aumento da atividade plaquetária e consumo de inibidores da coagulação. Como os aspectos desta regulação estão fortemente relacionados com determinantes genéticos, polimorfismo genéticos associados à trombofilia começaram a ser estudados na população falciforme. Observou-se nesta revisão o impacto do gene BMP6 (proteína morfogenética óssea 6) na ocorrência de osteonecrose em pacientes falcêmicos identificado através da associação significativa entre alguns alelos e a ONCF.⁴⁹

Outro aspecto importante que pode estar envolvido na patogênese das complicações vasculares e, conseqüentemente, da ONCF na doença falciforme diz respeito ao metabolismo do óxido nítrico. A enzima endotelial produtora de óxido nítrico (eNOS) catalisa a conversão de L-arginina em L-citrulina e óxido nítrico. Foi demonstrado que o polimorfismo do gene eNOS pode reduzir sua atividade ou expressão, causando menor produção de óxido nítrico, com conseqüente impacto na função endotelial.¹ Song e Lee³⁴ conduziram metanálise da associação entre eNOS e ONCF e constataram que o polimorfismo 4b/a está associado ao desenvolvimento da ONCF em caucasianos e asiáticos. No entanto, deve ser lembrado que esse polimorfismo da eNOS e ONCF na doença falciforme ainda está sob investigação incipiente.

Alguns fatores de proteção estavam associados à ONCF em indivíduos falcêmicos. Foram estes os valores mais altos de hemoglobina fetal²⁶ e a tomada de

medidas simples e frequentes juntamente com o monitoramento sistemático dos indivíduos falcêmicos³. Foi demonstrado que melhores cuidados médicos gerais, especialmente os destinados a prevenir e tratar crises vaso-oclusivas (hidratação, analgésicos, oxigenioterapia e tratamento da anemia) e monitoramento ortopédico (monitoramento osteoarticular radiológico após cada crise vaso-oclusiva, especialmente durante a adolescência ou após a gravidez e redução da carga do quadril doloroso) reduziu o risco de ONCF.³

A partir da década de 1980, a hidroxiuréia foi estabelecida como um tratamento medicamentoso padrão para a doença falciforme porque induz a produção de hemoglobina F, que por sua vez diminui a polimerização da hemoglobina S e sua falcização, com consequente impacto nos aspectos clínicos e na qualidade de vida relacionada à saúde.^{47,58} Embora o uso da hidroxiuréia tenha sido identificado como risco para o ONCF, a gravidade e a idade dos indivíduos devem ser avaliados com profundidade, pois podem ter atuado como fatores de confundimento.⁵⁷ Como o uso de hidroxiuréia é mais frequente em pacientes graves e dura a vida inteira, pode ser proposto que sua caracterização como fator de risco deva ser apenas um fator confundidor.

A favor da hidroxiuréia como fator protetor, um estudo coorte para avaliar o efeito de longo prazo da terapia de hidroxiuréia na ONCF evidenciou que a severidade da ONCF estava associada ao tempo de exposição à hidroxiuréia.⁵⁶ Também foi observado que o uso da hidroxiuréia está associado a menor prevalência e menor progressão da ONCF em indivíduos com doença falciforme. Este estudo chamou a atenção para o fato de que o tratamento com a hidroxiuréia é realizado quando a doença falciforme é mais grave. Além do mais, o uso prolongado ocorre apenas em indivíduos mais velhos, cuja idade funciona como outro fator associado à maior incidência de ONCF. Assim, eles concluíram confirmando que tais fatores atuam como confundimento no risco do uso da hidroxiuréia.⁵⁶

Para reforçar os achados postulados anteriormente, no estudo de Adesina, et al. (2017),⁴⁶ a taxa de incidência da ONCF foi comparada entre o período pré e pós-instituição do uso da hidroxiuréia. Os autores postularam que a taxa de incidência da ONCF foi maior no período pré-hidroxiuréia em todas as faixas etárias, categorizadas por década de vida. Portanto, embora o uso da hidroxiuréia já tenha sido identificado como um risco para o ONCF na doença falciforme, a gravidade e a

idade dos indivíduos são fatores de confusão, sendo o seu uso, na verdade, um fator que possivelmente atua na proteção contra ONCF.

O presente estudo apresenta limitações inerentes ao seu desenho que devem ser enfatizadas. Embora tenha sido realizada uma pesquisa abrangente e completa da literatura, deve-se salientar que os estudos nem sempre são publicados em inglês ou em outro idioma de origem latina. Também vale ressaltar alta prevalência de doença falciforme entre asiáticos e é precisamente nesta população que muitos pesquisadores optam por publicar em seus idiomas nativos. Como foram utilizados nas buscas nas bases de dados descritores no idioma inglês, alguns artigos podem não ter sido identificados.

Outro aspecto que impôs limitação à discussão da relação de causalidade para a ONCF nesta revisão está vinculado à opção das análises realizadas pelos estudos aqui incluídos. Embora todos tenham proposto identificar preditores, nem sempre as análises de risco ou chance foram realizadas; em muitos casos, apenas avaliação de associação entre fatores preditivos e ONCF foi realizada. Em alguns estudos, as conclusões sobre a predição foram erroneamente baseadas em uma análise de diferença na média das variáveis entre grupos com e sem ONCF e, em outros estudos, buscou-se associação através do teste de correlação.

Cabe ressaltar que a busca realizada foi ampliada para incluir a chamada “literatura cinza”. Assim, a estratégia permitiu fazer ampla pesquisa sobre o tema apresentado. As medidas de ocorrência e associação e seus respectivos indicadores de precisão também foram observados à luz de critérios metodológicos e fundamentos estatísticos, possibilitando discutir e criticar a magnitude da causalidade entre fatores preditivos e ONCF.

Ainda não há evidências sólidas para definição de fatores de risco ou proteção associados à ONCF. Estudos prospectivos controlados ainda são necessários nesta área, incluindo populações de múltiplas origens, com variada idade, com diferentes perfis de doença falciforme. Os estudos precisam também apresentar maior rigor metodológico e realizar análises multivariadas para controlar fatores de confusão.

7 CONCLUSÃO

As evidências desta revisão sistemática permitem concluir que síndrome torácica aguda, maior número de crises dolorosas, razão Hb/HCT acima de 0,33 e pressão sistólica acima de 115mmHg são fatores de risco associados à ONCF em indivíduos doença falciforme. Outros prováveis marcadores ainda incertos são os genótipos de TA de rs267196 e AG de rs267201 de BMP6; além disto, o uso da hidroxiuréia pode ser considerado o único fator com evidência de proteção para ONCF.

REFERÊNCIAS

1. Matos MA, Leandro MP, Sa CKC, Serra Filho DP. Complicações osteoarticulares na anemia falciforme. In: Ladeia AM, Salles C, Dias C (ed). Anemia Falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência. 1st edn. Curitiba, Appris. 2020; 67-87.
2. Worrall D, Smith-Whitley K, Wells L. Hemoglobin to Hematocrit Ratio: The Strongest Predictor of Femoral Head Osteonecrosis in Children with Sickle Cell Disease J PediatrOrthop. 2016; 36(2):139–144.
3. Mukisi-Mukaza M, Saint Martin C, Etienne-Julan M, Donkerwolcke M, Burny ME, Burny F. 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 case study with control group. Orthop Traumatol Surg Res. 2011; 97(8):814-20.
4. Matos MA, Silva LLS, Alves GB, Alcântara Júnior WS, Veiga D. Necrosis of The Femoral Head and Health-Related Quality of Life of Children and Adolescents. Actaortop. bras. 2018; 26(4): 227-230.
5. Malheiros CD, Lisle L, Castelar M, Sá KN, Matos MA. Hip Dysfunction and Quality of Life in Patients With Sickle Cell Disease. Clin Pediatr (Phila). 2015; 54(14):1354-8.
6. 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; 88(12):2565-2572.
7. Steinberg ME, Hyken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. Journal of Bone and Joint Surgery 1995;77B:34–41.
8. M.E. Steinberg, D.R. Steinberg / OrthopClin. Classification systems for osteonecrosis: an overview. N Am 2004; 35:273–283.
9. Farook MZ, Awogbade M, Somasundaram K, Reichert ILH, Li PLS. Total hip arthroplasty in osteonecrosis secondary to sickle cell disease. Int. Orthop. 2019; 43(2):293-298.
10. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, Bellevue R, Koshy M, Moohr JW, Smith J. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med. 1991;325(21):1476-81.
11. ANVISA. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília, DF: 2001.
12. Lyra IM, Neto MMS. Fisiopatologia da anemia falciforme. Ladeia AM, Salles C, Dias C, organizadoras. Anemia Falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência. 1. ed. Curitiba: Appris; 2020:15-24.

13. Costa FF, Conran N, Fertrin KY. Anemia Falciforme. IN: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. São Paulo. Editora Atheneu, 2013.
14. Azar S, Wong TE. Sickle Cell Disease, A Brief Update. Medical Clinics N Am. 2017; 101(2):375-393.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 82 p. il. ISBN 978-85-334-2310-7.
https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf.
16. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. DtschArzteblnt 2011; 108 (31-32): 532-40.
17. Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. Br. J Haematol 2010;151 (5): 425–9.
18. Matos MA, Silva LLS, Fernandes RB, Malheiros CD, Silva BVP () Avascular necrosis of the Femoral Head in Sickle Cell Disease Patients. OrtopediaTraumatologiaRehabilitacja. 2012; 2(6):155-159.
19. Weatherall DJ, Clegg JB. Distúrbios hereditários da hemoglobina: um crescente problema de saúde global. Bull World Health Organ.2001; 79: 704-12.
20. Zago MA, Costa EF. Distúrbios hereditários da hemoglobina no Brasil. Trans R SocTropMedHyg. 1985; 79: 385-8.
21. Silla L. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. J Pediatr (Rio). 1999; 75: 145-6.
22. Couque N, Girard D, Ducrocq R, et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in north Paris; impact of national guidelines. Br J Haematol. 2016; 173: 927–37.
23. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell cohort. Am J Hematol. 2014; 89: 530–35.
24. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 363–76.
25. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):311-323.
26. Matos MA, Carrasco J, Lisle L, Castelar M. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease in pediatric patients suffering from hip dysfunction. Rev. Salud Pública. 2016; 18(6): 986-99.

27. Nuzzo DP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Ped (Rio)*. 2004; 80(5): 347.
28. Chambers JB, Forsythe DW, Bertrand SL, Iwinski HJ, Steflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J PedOrthop*. 2000; 20:682-5.
29. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85:500-504.
30. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002; 32 (2) 2002: 94-124.
31. Pavelka K. Osteonecrosis. *Baillière's Clinical Rheumatology*. 2000; 14(2): 399-414. doi:10.1053/berh.2000.0072.
32. Daltro G, Franco BA, Faleiro TB, Rosário DAV, Daltro PB, Fortuna V. Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *Int. Orthop*. 2018 Jul;42(7):1527-1534.
33. Zheng L, Wang W, Ni J, Li Z, Xiao T. The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head. *PLoS One*. 2014 Feb 3;9(2).
34. Song GG, Lee YH. Association of eNOS polymorphisms with susceptibility to osteonecrosis of the femur head: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2017Apr;76(3):267-273.
35. Akinyoola AL, Adediran IA, Asaleye CM, Bolarinwa AR. Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *Int Orthop*. 2009 Aug;33(4):923-6.
36. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2005 May;129(4):482-90.
37. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. *J AmAcadOrthopSurg*. 2018 Feb 1;26(3):94-101.
38. Silva Junior GB, Daherl EF, Rocha FAC. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2012; 34(2).
39. Malheiros CD, Lisle L, Castelar M, Sá KN, Matos MA. Hip Dysfunction and Quality of Life in Patients With Sickle Cell Disease. *ClinPediatr (Phila)*. 2015;54(14):1354-8.
40. Ficat RP, Arlet J. *Ischemia and Necrosis of Bone*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.

41. Gardeniers JWM. ARCO Committee on Terminology and Staging. Report on the committee meeting at Santiago de Compostella. ARCO Newsl. 1993;5(5):79-82.
42. Yoon B-H et al. The 2019 revised version of Association Research Circulation Osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head The Journal of Arthroplasty. 2019, doi:<https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.11.029>.
43. Roth A, Beckmann J, Bohndorf K, Fischer A, Heiß C, Kenn W, Jäger M, Maus U, Nöth U, Peters KM, Rader C, Reppenhagen S, Smolenski U, Tingart M, Koppl, Sirotni I, Breusch SJ. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis. Arch Orthop Trauma Surg. 2016 Feb;136(2):165-74.
44. Dean C. Perfetti, Matthew R. Boylan, Qais Naziri, Harpal S. Khanuja, William P. Urban. Does Sickle Cell Disease Increase Risk of Adverse Outcomes Following Total Hip and Knee Arthroplasty? A Nationwide Database Study. The Journal of Arthroplasty. VOLUME 30, ISSUE 4, P547-551, APRIL 01, 2015.
45. Daltro GC, Fortuna VA, de Araújo MAS, Lessa PIF, Sobrinho UAB, Borojevic R. Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. Acta ortop. Bras. 2008; 16(1).
46. Adesina O, Brunson A, Keegan THM, Wun T. Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: prevalence, comorbidities, and surgical outcomes in California. Blood Adv. 2017;1(16):1287-1295.
47. Marouf R, Gupta R, Haider MZ, Al-Wazzan H, Adekile AD. Avascular necrosis of the femoral head in adult Kuwait sickle cell disease patients. Acta Haematol. 2003; 110(1):11-5.
48. Padmos A, Roberts G, Lindahl S, Kulozik A, Thomas P, Serjeant B, Serjeant G. (1995) Avascular necrosis of the femoral head in Saudi Arabians with homozygous sickle cell disease - risk factors. Ann Saudi Med. 15(1):21-4.
49. Chaouch L, Kalai M, Jbara MB, Chaabene AB, Darragi I, Chaouachi D, Mallouli F, Hafsia R, Ghanem A, Abbes S. Association between rs267196 and rs267201 of BMP6 gene and osteonecrosis among sickle cell anemia patients. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015; 159(1):145-9.
50. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol. Serv. Saúde. 2015; 24(2): 335-342.
51. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson JE, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. 2000.
52. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. J Evid Based Med. 2015; 8:2–10.12.

53. Zheng M, Jin H, Shi N, Duan C, Wang D, Yu X, Li X. The relationship between health literacy and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16(1):201.
54. Catterall A. Legg-Calvé-Perthes syndrome. *ClinOrthop* 1981; 158: 41-52.
55. Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al-Bloushi M, Haider MZ. Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high Hb F: magnetic resonance imaging findings and influence of alpha-thalassemia trait. *Acta Haematol*. 2001; 105(1):27-31.
56. Adekile AD, Gupta R, Al-Khayat A, Mohammed A, Atyani S, TD. Risk of avascular necrosis of the femoral head in children with sickle cell disease on hydroxyurea: MRI evaluation. *Pediatr Blood Cancer*. 66(2):e27503. 2018.
57. Mahadeo KM, Oyeku S, Taragin B, Rajpathak SN, Moody K, Santizo R, Driscoll MC. Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease. *Am J Hematol*. 2011; 86(9):806-8.
58. Gardner RV. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *Ochsner J*. 2018; 18(4):377-389.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Artigo publicado: Association and Risk Factors of Osteonecrosis of the Femoral Head in Sickle Cell Disease: A Systematic Review

Indian Journal of Orthopaedics
<https://doi.org/10.1007/s43465-021-00469-4>



REVIEW ARTICLE



Association and Risk Factors of Osteonecrosis of Femoral Head in Sickle Cell Disease: A Systematic Review

Márcio Passos Leandro¹ · Cloud Kennedy Couto De Sá¹ · Diógenes Pires Serra Filho¹ · Lucas Azevedo Alves De Souza¹ · Cristina Salles² · Mario Cesar Carvalho Tenório² · Cláudio Luiz Da Silva Lima Paz³ · Marcos Antônio Almeida Matos²

Received: 29 March 2021 / Accepted: 27 July 2021
 © Indian Orthopaedics Association 2021

Abstract

Objective The objective was to evaluate the level of evidence about the associated factors and the risk factors of osteonecrosis of femoral head (ONFH) in sickle cell individuals.

Methods The review was based on the search and selection of studies available in the electronic databases PubMed, SCIELO, LILACS, BVS. As descriptors, the terms of Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) corresponding to “Osteonecrosis”, “Necrosis avascular” and “Aseptic necrosis” and “Femoral head” and “sickle cell disease” and “risk factor” and “predictor”.

Results Among clinical and laboratorial factors the most promising risk factors were the severity of sickle cell disease and acute chest syndrome. As a result, from studies of a moderate level of quality, blood pressure, body weight, previous trauma, haemoglobin to haematocrit ratio (Hb/HCT), and number of hospitalizations can be highlighted. Others, such as genetic markers and male gender, have also been positively associated in lower quality studies.

Conclusion For a better clarification of what the risk factors are for the ONFH, it is necessary to study with populations of different origins, different ages, different profiles of Hb, which present greater methodological rigor and perform a multivariate analysis to control confounding factors. Further study is also needed to understand the genetic determinants of ONFH.

Keywords Osteonecrosis · Aseptic necrosis · Necrosis avascular · Femoral head · Sickle cell disease · Sickle cell anaemia · Risk factor · Predictor · Systematic review

Introduction

Osteonecrosis is one of the most common musculoskeletal complications in sickle cell anaemia [1]. Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is a prevalent and particularly debilitating alteration, with the frequency ranging from nine [2] to approximately 37% [3]. Patients with ONFH suffer from the impact of subchondral bone collapse, producing

pain and reduction in the functional capacity of the hip, school performance and health-related quality of life [4, 5].

The natural history of ONFH in asymptomatic sickle cell individuals was previously described by Hernigou, et al. [6]. Although about 16% of the individuals did not show any signs of ONFH, those classified as Steinberg stage I (normal radiography, MRI and/or abnormal scintigraphy) the pain symptom appeared in an average time of 28 months. In these cases, symptom always precede collapse of the femoral head by approximately 20 months [6]. The average time between the initial imaging signs until the femoral head collapse was approximately 40 months. Subchondral collapse was the hallmark for deterioration of the hip, leading to indication for surgery [6].

The first study with the objective of identifying risk factors for osteonecrosis was only published in the nineties [7]. In this study, the SS genotype and alpha-thalassemia, greater number of painful crises, and higher haematocrit, were

✉ Márcio Passos Leandro
marciopleandro@gmail.com

¹ Hospital Geral Ernesto Simões Filho, Praça Conselheiro João Alfredo, s/n – Caixa D’água, Salvador-Bahia 40301-155, Brazil

² Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador-Bahia, Brazil

³ Federal University of Bahia, Bahia, Brazil

identified as potential markers of ONFH; as protective factors, a higher mean corpuscular volume and a higher level of aspartate aminotransferase (TGO-AST) were mentioned [7].

Some other initiatives have sought to increase the number of predictors studied, considering clinical, imaging, laboratory aspects and, more recently, genetic markers. The identification of risk factors can guide preventive action in ONFH and its consequences, such as pain, collapse of the proximal femur, deformities, growth disorders, limb length discrepancy and advanced osteoarthritis [1]. Total hip arthroplasty (THA), which has limited results when performed on young and sickle cell patients [8], could be postponed or even avoided if those complications are dealt with in the earlier stages [7].

Taking into account that there is still important disagreement on the factors that could work out as clinical markers associated with ONFH in sickle cell patients, the objective of the present study is to carry out a systematic review in search of a better understanding of markers that can act as risk or protective factors for ONFH in people with sickle cell disease.

Methods

A systematic literature review was carried out according to the Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [9]. The protocol was registered on International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database (Registration n° CRD42020166129).

Eligibility criteria

Studies that addressed risk factors for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease were included in the databases until December 2019, without restriction of the language of publication, sex or age of the participants. For updating, a new search in the same databases was carried out in June 2021, but no relevant article was chosen for the period from January 2020 to June 2021.

Exclusion criteria

Review articles, case reports or original papers in which osteonecrosis was attributed to another comorbidity or that did not address the femoral head as a site of the lesion were excluded.

Information sources

A computerized literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin America and Caribbean Health

Science Literature (LILACS), Virtual Health Library (BVS), and the grey literature databases: Google Scholar, Open Gray. Additionally, a manual search was performed on the references list of the selected articles. As descriptors, Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) terms corresponding to "Osteonecrosis", "Avascular necrosis" and "Aseptic necrosis" and "Femoral head" and "sickle cell disease" were used as well as "risk factor" and "predictor". The terms were combined with the Boolean operators "AND" and "OR". More information on the search strategies is provided in Table 1. We conducted all searches from October to December 2019. The references were managed and the duplicates hits were removed with the aid of Excel software.

Study selection

The articles were identified from the title and abstract by two independent reviewers (L.A.A. and D.P.S.F.) who followed the guidelines of the inclusion and exclusion criteria. Studies without an abstract, however, whose title suggested meeting the selection criteria were also included for analysis. All disagreements were resolved by consulting a third reviewer (C.K.C.S.), which finally defined the full reading of the selected articles. The selected studies were fully read by three authors. After reading, the studies were included for systematic review by minimum agreement of three evaluators.

Data collection process

Data extraction was performed by one author (C.K.C.S.) and checked by a second (M.P.L.). Disagreements were resolved through discussion. A third author (M.A.M) became involved to make a final decision.

Data items

The data collected consisted of study authors, year of publication, country, design, mean age and range, sample size, number of patients, risk factors or predictors, characteristics of the assessments and classifications, and conclusions.

Risk of bias in individual studies

Two independent reviewers (M.C.C.T. and C.L.S.L.P.) used its critical appraisal criteria to analyze all included articles. For the evaluation of cohort studies and control cases, the Newcastle–Ottawa scale (NOS) was adopted [10] and the scale of the Agency for Research and Quality in Health (AHRQ) [11, 12] for cross-sectional studies.

The NOS consists of a nine-star scoring system, corresponding to three domains and eight items. Each item

Table 1 Database search strategy

Database	Search
PUBMED	("osteonecrosis"[MeSHTerms] OR "osteonecrosis"[AllFields]) OR (("necrosis"[MeSHTerms] OR "necrosis"[AllFields]) AND avascular[AllFields]) OR (Aseptic[AllFields] AND ("necrosis"[MeSHTerms] OR "necrosis"[AllFields]) AND ("femurhead"[MeSHTerms] OR ("femur"[AllFields] AND "head"[AllFields]) OR "femurhead"[AllFields] OR ("femoral"[AllFields] AND "head"[AllFields]) OR "femoral head"[AllFields]) AND ("riskfactors"[MeSHTerms] OR ("risk"[AllFields] AND "factors"[AllFields]) OR "riskfactors"[AllFields] OR ("risk"[AllFields] AND "factor"[AllFields]) OR "riskfactor"[AllFields]) OR predictor[AllFields] AND ("anemia, sicklecell"[MeSHTerms] OR ("anemia"[AllFields] AND "sickle"[AllFields] AND "cell"[AllFields]) OR "sicklecell anemia"[AllFields] OR ("sickle"[AllFields] AND "cell"[AllFields] AND "disease"[AllFields]) OR "sicklecelldisease"[AllFields])
SCIELO and LILACS and BVS	COMBINATION 1 *ADVANCED SEARCH –SHOW OF FIELDS –REVIEW ARTICLES AND RESEARCH ARTICLES Osteonecrosis AND Femoral head AND Riskfactor AND sicklecelldisease Necrosis avascular AND Femoral head AND Riskfactor AND sicklecelldisease Asepticnecrosis AND Femoral head AND Riskfactor AND sicklecelldisease COMBINATION 2 *ADVANCED SEARCH –SHOW OF FIELDS –REVIEW ARTICLES AND RESEARCH ARTICLES Osteonecrosis AND Femoral head AND predictor AND sicklecelldisease Necrosis avascular AND Femoral head AND predictor AND sicklecelldisease Asepticnecrosis AND Femoral head AND predictor AND sicklecelldisease

receives a star, except for the comparability item that can be assigned two stars. The quality of the studies was classified as described by Zheng et al. [12]: 0–5 low quality, 6–7 moderate quality and ≥ 8 high quality.

The AHRQ scale is a numerical scale of 11 items in which they are classified as "yes" receiving 1 point, "no" or "unclear", not scoring. Item 11 was not applied in the evaluation of the studies because it does not match the transversal nature of the included studies. Quality is scored as described by Zheng et al. [12]: 0–3 low quality, 4–7 moderate quality and ≥ 8 high methodological quality.

Results

Selection of studies

From the searches in the databases 241 studies were identified, as shown in Fig. 1. After exclusion of 9 studies due to duplication, 232 were screened by title and abstracts. 212 papers were excluded, totalling 20 papers chosen for full manuscript review. Of these, nine studies were excluded for not meeting the inclusion criteria (six non-specific studies for ONFH in sickle cell patients, and three reviews). With the manual search one article was included. Finally, 12 studies have been completely analysed.

Characteristics of the studies

The general characteristics of the studies are described in Tables 2, 3. All published in English between 1995 and 2018. Six studies were classified as cross-sectional, two as

case-control and one mixed (case-control and prospective cohort), two prospective cohort and one retrospective cohort. Most studies had the main outcome of ONFH in people with sickle cell disease identified and classified by radiological study.

The risk factors studied were: polymorphisms, age, sex, blood count indicators, types of haemoglobin, time of diagnosis, previous trauma, body mass, number of infections in recent years, number of hospitalisations in recent years, vitamin D levels, bone mineral density, number of vaso-occlusive crises, use of hydroxyurea, lower limb ulcers, avascular necrosis of the humeral head, blood pressure.

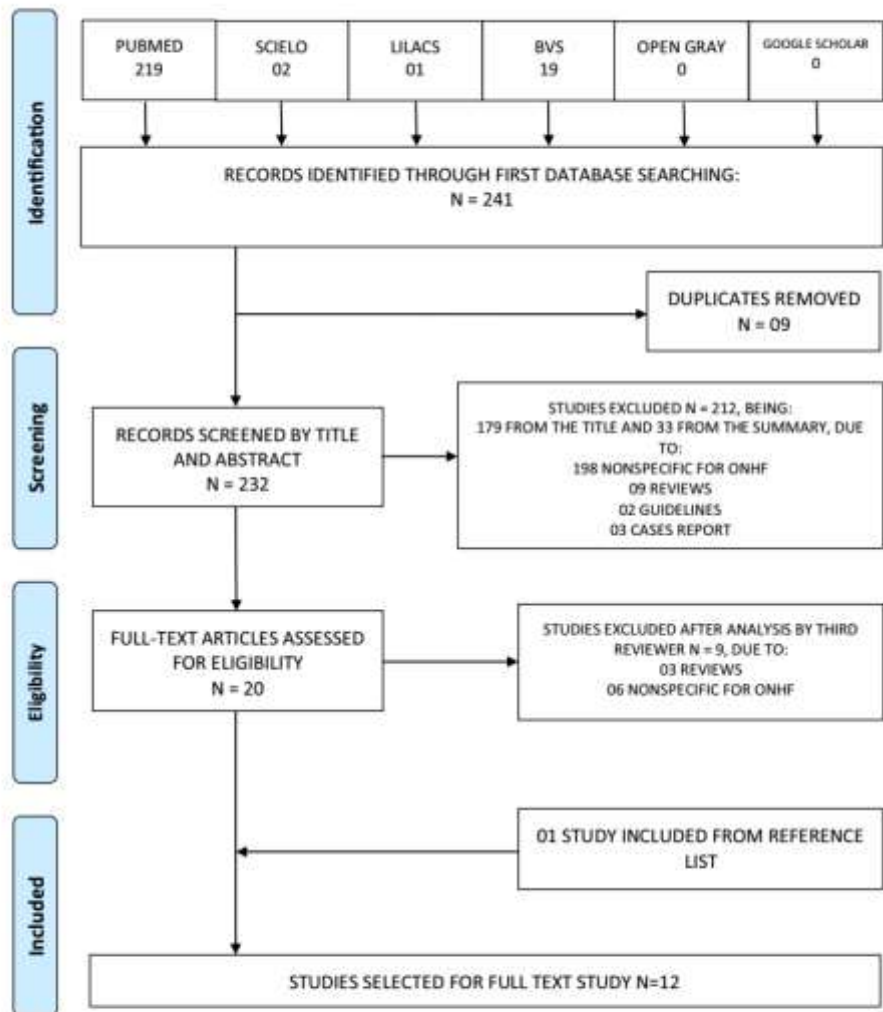
All of them presented justification and rationale for their realisation, clearly disposed of the outcomes and predictors, source of data, subjects' evaluations, description of the subjects, and methods of data analysis. All performed studies using convenience sample. Funding sources have not been reported. Four studies mentioned confounding factors or potential effect modifiers, none of them performed a sample size calculation. When illustrations were presented, they were consistent and contextualised. All studies discussed the limitations.

Characteristics of the subjects

Three studies were carried out with the American population, three with Kuwaitis, two with Brazilians, one with Guadeloupians (French Caribbean), one with Saudis, one with Nigerians and one with Tunisians.

The samples ranged from 30 to 6237 subjects, with 7531 being the total number of subjects included in the studies,

Fig. 1 Prisma flow diagram



ranging from paediatric patients to the elderly. All studies evaluated only individuals with sickle cell disease.

Characteristics of the assessments and classifications

The classifications for ONFH mentioned in the studies were by Ficat and Arlet and Catterral.

Characteristics of associated measures and analysis

Ten studies associated the outcomes with predictors using the Chi square or Fisher's exact test, four performed multivariate analysis, seven presented some risk indicator (the most used being the Odds ratio and the relative risk). One study did not perform an association or risk analysis and made its conclusions based on tests of differences in measures of central tendency.

Evaluation of studies through NOS and AHRQ

After evaluating the included prospective/case-control studies, only one study [13] was considered to be of high quality according to the NOS scale. The other studies [2, 3, 14, 15] were classified as moderate quality, except one [16] that was considered low quality (Table 4). The item with the lowest score was the representativeness of the exposed cohort. In case-control studies, the main weakness was the determination of exposure and the lack of description of the rate of non-respondents. The other points related to the representativeness of cases, selection and definition of controls, as well as the comparability of cases and controls were met in whole or in part.

In the evaluation of cross-sectional studies, no study was classified as "high quality" according to the AHRQ scale. When evaluating the six cross-sectional studies included, three studies [17–19] were considered "low quality" and

Table 2 Summary of association or risk factor of osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease (case-control and cohort studies)

Risk factor	Study reported	Statistic measures	Results	Association with ONFH and conclusions
BMI, blood pressure, cholesterol, HbF, sex, use of glucocorticoids, height, HCT, Hb, Hb / HCT, use of hydroxyurea, VCM, INR, triglycerides and weight	Worrall et al. [2]	OR	ONFH OR of 8.65 (5.1–14.6) for Hb / HCT > 0.33 (SS), of 5.17 (3.7–7.2) for Hb / HCT > 0.33, from 3.1–8.1) for PAS > 115 (SS); from 3.68 (2.7–5.1) for PAS > 115; 2.56 (1.2–2.8) weight > 52 (SS); from 1.41 (1.1–1.9) for PAD > 63 (SS)	Hb / HCT > 0.33 excellent predictor of ONFH, being more pronounced in SS; SBP > 115 mmHg strong predictor, being higher in SS. As a secondary outcome: 9% prevalence of ONFH. Other factors without significant association
Pain, laterality (unilateral or bilateral), leg ulcer, genotype, duration of monitoring (years), shoulder involvement	Mukisi-Makaza et al. [3]	OR, χ^2	The highest Hb level was associated with ONFH in both series. ONFH was associated with the shoulder involvement in the prospective cohort, and with the leg ulcer, male gender, and bilateral involvement only in the control case series	There is a 32.2 chance of ON in subjects with lower limb ulcers compared to not having ulcers (case control). ONFH was not associated with the genotype (SS or SC), pain before treatment and laterality and was associated with the male gender (case-control), ONHH and lower limb ulcer
Use of hydroxyurea, genotype, age, number of platelets and reticulocytes, use of hydroxyurea, HbF, LDH, Hb, HCT, LDH, biliary lithiasis, acute chest syndrome	Adekile et al. [15]	Fisher's exact test, χ^2 , Regression, RR	Patients who had been on HU the longest were more likely to have worsening of their ONFH lesions ($p=0.034$) History of acute chest syndrome ($p>0.05$) and gallstones ($p>0.05$) were not increased risk of ONFH. There was no significant influence of HbF, LDH, Hb, or haematocrit The prevalence of ONFH and severity of ONFH were not different between genotypes	There is no evidence to associate HU use with ONFH. Genotype was not associated with ONFH
Sex, ethnicity/race, severity of sickle cell disease	Adesina et al. [13]	HB, χ^2 , Cox multivariate regression	HR of ONFH of 2.52 (2.23–2.84) for greater severity of sickle cell disease and 1.61 (1.35–1.91) for acute chest syndrome	Greater severity of sickle cell disease and acute chest syndrome were positive RF for ONFH. Other factors without significant association
Age, frequency of hospitalization, α -thal trait, Hb, Hct, Hb F, WBC and platelet counts	Adekile et al. [14]	χ^2	ONFH was not associated with genotype ($p=0.19$) The number of hospitalizations for vaso-occlusive crisis in the preceding 3 years was significantly higher among the group with ONFH ($p<0.01$). The age and hematological values there were different ($p<0.01$)	Only the association with genotype was evaluated. There was not association between genotype and ONFH. Other variables were compared as to the average
Gender, frequency of painful crises, and hospitalisation, haematocrit, erythrocyte sedimentation time, platelet count, leukogram variables	Akimyosola et al. [16]	Pearson linear correlation	The number of painful crises ($p=0.03$) and hospitalisations per year ($p=0.002$), and erythrocyte sedimentation time ($p=0.001$) were higher in the ONFH group	Only mean or median of the variables between groups with and without ONFH were compared

ONFH osteonecrosis of the femoral head; ONHH osteonecrosis of the humeral head; BMP6 Bone morphogenetic protein; HF family history; HU hydroxyurea; HbF: foetal haemoglobin; BMI body mass index; MCV mean corpuscular volume; INR international standardized ratio; HCT haematocrit; Hb haemoglobin; Hb/HCT haemoglobin to haematocrit ratio; LDH lactic dehydrogenase; SBP systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; OR Odds ratio; RR Relative risk; HR Hazard ratio

Table 3 Summary of association or risk factor of osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease (cross-sectional studies)

Risk factor	Study reported	Statistic measures	Results	Association with ONFH and conclusions
Hydroxyurea use, age, sex, ethnicity, Sickle cell anaemia genotype, BMI, creatinine and hospitalizations for vaso-occlusive crises	Mahadeo et al. [21]	Logistic regression, OR	The ONFH was independently associated with hydroxyurea use (OR: 3.1; 1.17–8.41), male gender (OR: 3.1; 1.05–9.02) and age (OR: 1.3; 1.07–1.56)	Hydroxyurea use, male and age were positive RF. Other factors without significant association
Type of Hb, Clinical status over time, sex	Marouf et al. [19]	χ^2	There was not association between and severity of ONFH and genotype ($p > 0.05$) Association of ONFH with male gender ($p < 0.01$)	Male sex was associated with ONFH. The association with type of Hb and clinical status over time were not significant
Sex, previous trauma to the hip, jaundice, late puberty, anaemia, lower limb ulcer, haemorrhage, medication use, transfusion, passive smoking, hip pain, infarction	Matos et al. [20]	Fisher's exact test, χ^2	Association of ONFH with hip pain ($p = 0.04$), previous trauma to the hip ($p < 0.01$). No association of ONFH with sex ($p = 0.88$), jaundice ($p = 0.11$), late puberty ($p = 0.25$), anaemia ($p = 0.65$), lower limb ulcer ($p = 0.60$), haemorrhage ($p = 0.67$), medication use (0.62), transfusion rate ($p = 0.79$), passive smoking ($p = 0.70$)	Hip pain was associated with ONFH. Previous trauma to the hip was present in ONFH cases. ONFH was associated with a longer time of diagnosis (97 months), previous trauma in 92% of patients, and a mean Charnley score of 15 points, and lower rate of foetal hemoglobin (7.2 versus 11.8). Other factors without significant association
Sex, trauma, jaundice, lower limb ulcer, haemorrhage, use of corticosteroids, transfusion, passive smoking, venous insufficiency, thrombosis, infarction	Matos et al. [18]	OR, χ^2	Age ($p = 0.042$), mass ($p = 0.04$) and haemoglobin levels (0.048) were associated with ONFH ONFH was not associated with: Sex ($p = 0.71$), trauma ($p = 1.0$), jaundice (0.20), lower limb ulcer ($p = 0.13$), haemorrhage ($p = 1.0$), use of corticosteroids ($p = 1.0$), transfusion ($p = 0.93$), passive smoking ($p = 0.69$), venous insufficiency ($p = 1.0$), thrombosis ($p = 0.058$), infarction ($p = 1.0$)	Age, mass and haemoglobin levels were associated with ONFH. Other factors without significant association
Polymorphisms of BMP6: rs408505, rs449853, rs267201 and rs267196	Chaouch et al. [17]	Fisher's exact test, χ^2 , Logistic regression, RR	RR for ONFH of 1.31 (1.07–1.63) for TA genotype of rs267196 and 1.31 (1.04–1.63) for AG of rs267201 RR for ONFH of 2.42 (1.11–5.29) for alleles A of rs267196 and 2.24 (1.02–4.33) for G of rs267201	rs267196 and rs267201 of BMP6 can be considered reliable biomarkers to predict high risk of osteonecrosis in young people
Vitamin D level, Bone mineral content, bone mineral density, alpha-globin number, sex, age, regional origin	Pudmsos et al. [22]	χ^2	ONFH was not association with number of alpha-globin genes ($p > 0.09$), regional origin ($p = 0.33$) and sex ($p > 0.66$)	There was not association between variables and ONFH. Others were not evaluated for association or risk

ONFH osteonecrosis of the femoral head; ONHH osteonecrosis of the humeral head; BMP6 bone morphogenetic protein; HF family history; HU hydroxyurea; HbF foetal haemoglobin; BMI body mass index; MCV mean corpuscular volume; JNR international standardized ratio; HCT haematocrit; Hb haemoglobin; Hb/HCT haemoglobin to haematocrit ratio; LDH lactic dehydrogenase; SBP systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; OR Odds ratio; RR relative risk; RR hazard ratio

Table 4 Summary of descriptive characteristics and level of evidence in case-control and cohort studies on the association and/or prediction of osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease

Study/origin	Study design	Sample	Age (years old)	Number of ONFH cases (%)	Scale	Score	Quality classification
Worrall et al. [2], USA	Case-control	118 sickle cell patients	< 21	59 (50)	NOS	06	Moderate
Mukisi-Mukaza et al. [3], Guadalupe	Mixed methodology: case-control and prospective cohort	115 sickle cell patients (42 cases) in 1994 and 215 (31 cases) in 2008	> 16	42 (36.5) in 1994 and 31 (14.4) in 2008	NOS	06	Moderate
Adekile et al. [15], Kuwait	Prospective cohort	40 sickle cell patients	Between 6 and 20	Pre-HU 11 (27.5) Post-HU 2 (6.9)	NOS	07	Moderate
Adesina et al. [13], USA	Retrospective cohort	6237 sickle cell patients	Between 6 and 65	1356 (21.7)	NOS	08	High
Adekile et al. [14], Kuwait	Prospective cohort	30 patients (19 males, 11 females)	Between 6 and 17	8 (26.7)	NOS	06	Moderate
Akinyoola et al. [16], Nigeria	Case-control	51 sickle cell patients, 25 with ONFH and 26 patients without ONFH	Between 18 and 30	25 (49)	NOS	05	Low

ONFH osteonecrosis of the femoral head; NOS Newcastle-Ottawa Scale

the other studies [20–22] were classified as “moderate quality” studies (Table 5). The most fragile points of the studies were: to describe whether the evaluators were masked for some evaluation by the participants, to describe methods to guarantee the quality of the evaluations (test and retest), to explain possible exclusions of patients and how the missing data were treated. In the same sense, the studies did not clearly report the inclusion and exclusion criteria.

Risk factors or associated variables to ONFH

Some risk factors were identified as associated to ONFH in sickle cell disease patients. The higher values of risk indicators were related to the severity of the disease, greater number of painful crises, Hb/HCT ratio above 0.33 and systolic pressure above 115 mmHg, acute chest syndrome. Other factors deserving special attention were TA genotypes

Table 5 Summary of descriptive characteristics and level of evidence in cross-sectional studies on the association and/or prediction of osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease

Study/origin	Study design	Sample	Age (years old)	Number of ONFH cases (%)	Scale	Score	Quality classification
Mahadeo et al. [21], USA	Cross-sectional	310 sickle cell patients	Between 10 and 21	26 (14.3)	AHRQ	04	Moderate
Marouf et al. [19], Kuwait	Cross-sectional	35 sickle cell patients	Between 17 and 44	17 (48.6)	AHRQ	03	Low
Matos et al. [20], Brazil	Cross-sectional	92 sickle cell patients, 33 fully evaluated: 13 with ONFH and 20 without ONFH	< 21	13 (39.4)	AHRQ	07	Moderate
Matos et al. [18], Brazil	Cross-sectional	100 sickle cell patients	< 21	8 (11.1)	AHRQ	03	Low
Chaouch et al. [17], Tunisia	Cross-sectional	100 HbSS, 81 with ONFH e 19 without ONFH	30 ± 5	19 (19)	AHRQ	02	Low
Padmos et al. [22], Saudi Arabia	Cross-sectional	118 sickle cell patients	Between 3 and 54	29 (24.6)	AHRQ	04	Moderate

ONFH osteonecrosis of the femoral head; AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality

of rs267196 and AG of rs267201 of BMP6, increased age, hip pain and trauma, osteonecrosis of the humeral head and ulcer of the lower limb.

Discussion

Multiple clinical and laboratorial factors have been studied as possible markers associated with ONFH. Among them, the most promising were the severity of sickle cell disease and acute chest syndrome. As a result, from studies of a moderate level of quality, blood pressure, body weight, previous trauma, haemoglobin to haematocrit ratio (Hb/HCT), and number of hospitalizations can be highlighted. Others, such as genetic markers and male gender, have also been positively associated in lower quality studies. In addition, there were the controversial factors: the hydroxyurea therapy exposure and the duration of the use of it.

From the 1980s, hydroxyurea was established as a standard drug treatment for sickle cell disease because it induces the production of haemoglobin F, which in turn decreases the polymerisation of haemoglobin S and sickling, with a consequent impact on clinical aspects and health-related quality of life [19, 23]. Despite this, Mahadeo et al. [21] pointed out a 3.1 chance of ONFH for those subjects using hydroxyurea. According to the authors, the evidence describes that the use of the drug promotes an increase in foetal haemoglobin and haematocrit, with a consequent alteration in blood viscosity, justifying the hypothesis of this possible risk association.

Concerned about this issue Adekile et al. [15] conducted a cohort study to assess the effect of long-term hydroxyurea therapy on ONFH. They found that the severity of ONFH was associated with the time of exposure to hydroxyurea. These authors call attention to the fact that hydroxyurea treatment is associated with the severity of sickle cell anaemia and that longer use also only occurs in older individuals, another factor associated with ONFH. Thus, they concluded that such factors could be confounding the risk of using hydroxyurea and still state that in a study less frequent and less progression of ONFH was observed in individuals treated with hydroxyurea [15].

To conclude this proposition, in the study by Adesina et al. [13], the incidence rate was compared between the pre- and post-institution period for the use of hydroxyurea. The authors postulated that the ONFH incidence rate was higher in the pre-hydroxyurea period in all age groups, categorised by decade of life. Thus, we conclude that although the use of hydroxyurea has been identified as a risk to ONFH, the severity and age of individuals are factors to be assessed in depth. As the use of hydroxyurea is more frequent in severe patients and lasts for a lifetime, could be proposed that its identification as a risk factor could have being just a confounding variable.

Concerning the relationship between ONFH and clinical status there are different propositions. Although, Marouf et al. [19] have stated that the clinical condition was not associated with osteonecrosis, in a retrospective cohort with a high level of quality, Adesina et al. [13] have showed the opposite. They evaluated the risk of ONFH in 6237 sickle cell subjects and observed that patients younger than 27 years old, about 22% had had ONFH; approximately 23% of individuals had already undergone hip arthroplasty at approximately 36 years of age. Individuals classified as affected by more advanced/severe illness and with a history of acute chest syndrome had a higher risk of ONFH. It should be noted that the acute chest syndrome [13, 15], pain [20] and other manifestations of severity, such as the number of hospitalizations [14] and lower limb ulcers [3], were pointed out by studies of moderate quality as associated or as risk factors for ONFH.

Another clinical risk factor identified with ONFH was Systolic blood pressure. Worrall, et al. [2] showed that Systolic blood pressure above 115 mmHg was a risk factor for ONFH. These authors believe that elevated blood pressure may be related to worsening endothelial function, hypercoagulability and vasoconstrictive and hypertensive environment.

Among laboratory markers, the most studied in the literature were the blood count and some of possible relationships (such as the haemoglobin to haematocrit ratio). Others were time for lysis of the euglobulin clot, number of platelets, number of reticulocytes. Regarding the exploitation of blood count variables Mukisi-Mukaza et al. [3] show that higher haemoglobin levels were associated with ONFH and thus conjectured that high blood viscosity seems to play some role on ONFH. However, the authors did not assess haemoglobin levels as a predictor and based their conclusions on a difference analysis.

Presenting a better method of analysis Worrall et al. [2] also evaluated haemogram variables and did not find the associations previously described. However, they identified a high chance of ONFH when the Hb/HCT ratio (an indicator of the mean corpuscular haemoglobin concentration) was above 0.33, this relationship being more pronounced in SS patients. Although the pathophysiological mechanism for this finding is not clear, it was postulated by the authors that such alteration may be related to rheological properties that affect the polymerisation of haemoglobin.

People with sickle cell disease present during crises, also in their basal state, a disruption in the activation of blood clotting and the fibrinolytic system, as well as increased platelet activity and consumption of coagulation inhibitors. As the aspects of this regulation are strongly related to genetic determinants, the genetic polymorphism associated with thrombophilia started to be studied in the sickle cell population.

Only a single study was selected about the relationship between genetic variable and osteonecrosis in sickle cell anaemia. Chaouch et al. [17] have studied the impact of BMP6 (Bone morphogenetic protein) gene in the occurrence of osteonecrosis among sickle cell patients. BMP6 has been associated with osteonecrosis in sickle cell anaemia. These authors showed a significant association between some alleles and ONFH, however the study had important methodological limitations.

Another important aspect that may be involved in the pathogenesis of vascular complications, and by extension of ONFH, in sickle cell disease concerns the nitric oxide metabolism. The nitric oxide-producing endothelial enzyme (eNOS) catalyses the conversion of L-arginine to L-citrulline and nitric oxide. It has been shown that the polymorphism of the eNOS gene can reduce its activity or expression, thus causing less nitric oxide production, with a consequent impact on endothelial function [1]. Song and Lee [24] conducted a meta-analysis of the association between eNOS and ONFH and found that the 4b/a polymorphism is associated with the development of ONFH in Caucasians and Asians. However, it should be noted that this polymorphism of eNOS and ONFH in sickle cell anaemia is still under investigation.

Considering all the studies included, one pointed out a variable as a protective factor for ONFH in sickle cell disease. Matos et al. [20] have highlighted that higher foetal haemoglobin values presented themselves as a protective factor for ONFH in sickle cell individuals. Following a sense of presenting a positive result, one study showed that predictive factors of the ONFH can be modified with simple measures and frequent and systematic monitoring of sickle cell individuals. In this regard, a study [3] stands out that managed to demonstrate that better general medical care, especially aimed at preventing and treating vaso-occlusive crises (hydration, analgesics, oxygen therapy, anaemia treatment) and orthopaedic monitoring (osteoarticular radiological monitoring after each vaso-occlusive crisis, especially during adolescence or after pregnancy, reduction of painful hip load) reduced the risk of ONFH.

It should be noted that the search for this review was broad in the *index medicus* and comprehensive to the point of including grey literature. We believe that this strategy allowed us to have a wide research of the topic presented. In addition, the measures of occurrence and association and their respective precision indicators were observed in the light of methodological criteria and statistical foundations, making it possible to discuss and criticise the magnitude of causality between predictive factors and ONFH.

Although a comprehensive and thorough search of the literature has been carried out, it should be noted that studies are not always published in English or another language of Latin origin. It is also worth mentioning that the evidence

points to the high prevalence of sickle cell disease among Asians and it is precisely in this population that many researchers choose to publish in their languages and whose indexing bases present the language as a barrier and are not widely accessible.

In addition, there is a scarcity of studies on sickle cell anaemia, which includes the exploration of its predictors. Even in places with high miscegenation with the African and Asian population, where there is a high prevalence of this condition, sickle cell disease is a neglected condition and therefore still little investigated in view of its importance. There are, for example, few studies on genetic factors that constitute the main predictors of ONFH.

Another aspect that imposed limitation to the discussion of the causality relationship for the ONFH in this review is linked to the option of the analyses carried out by the studies included here. Although everyone has proposed to identify predictors, risk or chance analyses have not always been carried out, in many cases only the assessment of the association between predictive factors and ONFH was performed. In some of the studies, the conclusions about the prediction were erroneously based on an analysis of the difference in the mean of variables between groups with and without ONFH, and in other studies, an association was sought through the correlation test.

In summary, the severity of the disease appears to be the most important risk factor to be considered for ONFH in sickle cell disease. In this spectrum, the presence of a greater number of painful crises, the Hb / HCT ratio above 0.33 and systolic pressure above 115 mmHg, was also suggested as relevant. The factors that may be associated with osteonecrosis are the AT genotypes of rs267196 and AG of rs267201 of BMP6, increased age, hip pain or trauma, osteonecrosis of the humeral head and ulcer in the lower limb. Although the use of hydroxyurea as a factor associated with ONFH seems controversial in the literature, a more careful study with a large sample showed lower rates of ONFH incidence among hydroxyurea users.

For a better clarification of what the risk factors are for the ONFH, it is necessary to study with populations of different origins, different ages, different profiles of Hb, which present greater methodological rigor and perform a multivariate analysis to control confounding factors. Further study is also needed to understand the genetic determinants of ONFH.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethical standard statement This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by the any of the authors.

Informed consent For this type of study informed consent is not required.

References

1. Matos, M. A., Leandro, M. P., Sa, C. K. C., & Serra, F. D. P. (2020). Complicações osteoarticulares na anemia falciforme. In C. Salles, C. Dias, & A. M. Ladeia (Eds.), *Anemia Falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência* (pp. 67–87). Curitiba.
2. Worrall, D., Smith-Whitley, K., & Wells, L. (2016). Hemoglobin to hematocrit ratio: the strongest predictor of femoral head osteonecrosis in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, *36*(2), 139–144.
3. Mukisi-Mukaza, M., Saint Martin, C., Etienne-Julan, M., Donkerwolcke, M., Burny, M. E., & Burny, F. (2011). 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 case study with control group. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, *97*(8), 814–820.
4. Matos, M. A., Silva, L. L. S., Alves, G. B., Alcântara Júnior, W. S., & Veiga, D. (2018). Necrosis of the femoral head and health-related quality of life of children and adolescents. *Acta Ortopédica Brasileira*, *26*(4), 227–230.
5. Malheiros, C. D., Lisle, L., Castelar, M., Sá, K. N., & Matos, M. A. (2015). Hip dysfunction and quality of life in patients with sickle cell disease. *Clinical Pediatrics (Phila)*, *54*(14), 1354–1358.
6. Hernigou, P., Habibi, A., Bachir, D., & Galacteros, F. (2016). The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *Journal of Bone Joint Surgery American Volume*, *88*(12), 2565–2572.
7. Milner, P. F., Kraus, A. P., Sebes, J. I., Sleeper, L. A., Dukes, K. A., Embury, S. H., Bellevue, R., Koshy, M., Moohr, J. W., & Smith, J. (1991). Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *New England Journal of Medicine*, *325*(21), 1476–1481.
8. Farook, M. Z., Awogbade, M., Somasundaram, K., Reichert, I. L. H., & Li, P. L. S. (2019). Total hip arthroplasty in osteonecrosis secondary to sickle cell disease. *International Orthopaedics*, *43*(2), 293–298.
9. Galvão, T. F., Pansani, T. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, *24*(2), 335–342.
10. Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J. E., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P. (2000). The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis.
11. Zeng, X., Zhang, Y., Kwong, J. S., Zhang, C., Li, S., Sun, F., et al. (2015). The methodological quality assessment tools for pre-clinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *8*, 2–10.
12. Zheng, M., Jin, H., Shi, N., Duan, C., Wang, D., Yu, X., & Li, X. (2018). The relationship between health literacy and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, *16*(1), 201.
13. Adesina, O., Brunson, A., Keegan, T. H. M., & Wun, T. (2017). Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: prevalence, comorbidities, and surgical outcomes in California. *Blood Advances*, *1*(16), 1287–1295.
14. Adekile, A. D., Gupta, R., Yacoub, F., Sinan, T., Al-Bloushi, M., & Haider, M. Z. (2001). Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high Hb F: Magnetic resonance imaging findings and influence of alpha-thalassemia trait. *Acta Haematologica*, *105*(1), 27–31.
15. Adekile, A. D., Gupta, R., Al-Khayat, A., Mohammed, A., Atyani, S., & Thomas, D. (2019). Risk of avascular necrosis of the femoral head in children with sickle cell disease on hydroxyurea: MRI evaluation. *Pediatric Blood & Cancer*, *66*(2), e27503. <https://doi.org/10.1002/pbc.27503>.
16. Akinyoola, A. L., Adediran, I. A., Asaley, C. M., & Bolariwa, A. R. (2009). Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *International Orthopaedics*, *33*(4), 923–926.
17. Chaouch, L., Kalai, M., Jbara, M. B., Chaabene, A. B., Darragi, I., Chaouachi, D., Mallouli, F., Hafsia, R., Ghanem, A., & Abbas, S. (2015). Association between rs267196 and rs267201 of BMP6 gene and osteonecrosis among sickle cell anemia patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, *159*(1), 145–149.
18. Matos, M. A., Dos Santos, Silva, L. L., Brito, Fernandes, R., Dias, Malheiros, C., Pinto, Da, Silva, B.V. (2012). Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients Revista Ecuatoriana de Ortopedia Y Traumatología 14(2), 155–160.
19. Marouf, R., Gupta, R., Haider, M. Z., Al-Wazzan, H., & Adekile, A. D. (2003). Avascular necrosis of the femoral head in adult Kuwait sickle cell disease patients. *Acta Haematologica*, *110*(1), 11–15.
20. Matos, M. A., Carrasco, J., Lisle, L., & Castelar, M. (2016). Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease in pediatric patients suffering from hip dysfunction. *Revista de Salud Pública*, *18*(6), 986–995.
21. Mahadeo, K. M., Oyeku, S., Taragin, B., Rajpathak, S. N., Moody, K., Santizo, R., & Driscoll, M. C. (2011). Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease. *American Journal of Hematology*, *86*(9), 806–808.
22. Padmos, A., Roberts, G., Lindahl, S., Kulozik, A., Thomas, P., Serjeant, B., & Serjeant, G. (1995). Avascular necrosis of the femoral head in Saudi Arabians with homozygous sickle cell disease - risk factors. *Annals of Saudi Medicine*, *15*(1), 21–24.
23. Gardner, R. V. (2018). Sickle cell disease: advances in treatment. *The Ochsner Journal*, *18*(4), 377–389.
24. Song, G. G., & Lee, Y. H. (2017). Association of eNOS polymorphisms with susceptibility to osteonecrosis of the femur head: a meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, *76*(3), 267–273.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ANEXOS

ANEXO 1 - Registro PROPERO

	PROSPERO International prospective register of systematic reviews
<p>To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</p>	
<p>Citation</p> <p>CLOUD SA, MARCIO LEANDRO, MARCOS ALMEIDA-MATOS, DIOGENES SERRA-FILHO, LUCAS ALVES. Association and risk factors of femoral head osteonecrosis in Sickle Cell Disease: a systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020166129 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020166129</p>	
<p>Review question</p> <p>What are the risk factors for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease?</p>	
<p>Searches</p> <p>The review will be based on the search and selection of studies available in the electronic databases PubMed, SciELO, LILACS, BVS, ELSEVIER. The key words are the terms of Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) corresponding to "Osteonecrosis", "Necrosis avascular" and "Aseptic necrosis" and "Femoral head" and "sickle cell disease" and "risk factor" were used and "predictor". Additionally, a manual search will be performed on the references of the selected articles. The search will be expanded in three databases of gray literature: Google Scholar, Open Gray and Pro Quest Dissertation and Thesis. This review will include studies about risk factors for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease that were published until February/2020, without restrictions on the language of publication, sex or age of the participants.</p>	
<p>Types of study to be included</p> <p>Cross-sectional, prospective or retrospective epidemiological studies will be included. Review articles, case studies and studies in which osteonecrosis was attributed to another comorbidity or that did not address the femoral head as the site of the lesion were excluded.</p>	
<p>Condition or domain being studied</p> <p>The osteonecrosis is one of the most common musculoskeletal complications in sickle cell anemia. Specifically, osteonecrosis of the femoral head (ONFH) presents itself not only as a prevalent, but it is also highly debilitating. A large number of ONFH patients suffer from the impact of subchondral bone collapse, producing pain and a drastic reduction in the functional capacity of the hip, school performance and health-related quality of life.</p> <p>The identification of risk factors can guide preventive action in the ONFH and its consequences, such as pain, collapse of the proximal femur, deformities, growth disorders, limb length discrepancy and advanced osteoarthritis. Thus, total hip arthroplasty, which has limited results when performed on young with sickle cell disease, could be delayed or avoided.</p>	
<p>Participants/population</p> <p>Studies that address risk factors for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease at any age. Articles will be excluded if osteonecrosis was attributed to another comorbidity or did not specifically address the femoral head as a site of the lesion.</p>	
<p>Intervention(s), exposure(s)</p> <p>In sickle cell disease the usual factors include polymorphisms, age, sex, hemoglobin, blood count indicators, types of hemoglobin, time of diagnosis, previous trauma, body mass, number of infections in recent years, number of hospitalizations in recent years, levels of vitamin D, bone mineral density, number of vaso-occlusive crises, use of hydroxyurea, lower limb ulcers, avascular necrosis of the humeral head.</p>	
<p>Comparator(s)/control</p> <p>Individuals with sickle cell disease without osteonecrosis of the femoral head.</p>	
<p>Main outcome(s)</p>	

ANEXO 2 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS)

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

COHORT STUDIES

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records)
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor)
 - b) study controls for any additional factor (this criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an _____ adequate %) follow up, or description provided of those lost
 - c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint)
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor.)
 - b) study controls for any additional factor (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records)
 - b) structured interview where blind to case/control status
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponivel em http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

ANEXO 3 - AHRQ Methodology Checklist for Cross-Sectional/Prevalence Study

AHRQ Methodology Checklist for Cross-Sectional/Prevalence Study		
Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review (2015). J Evid Based Med. 8:2–10.12.		
Development Organization	Major Components	Judgment
The Agency for Healthcare Research and Quality	<ol style="list-style-type: none"> 1. Define the source of information (survey, record review) 2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications 3. Indicate time period used for identifying patients 4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based 5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants 6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements) 7. Explain any patient exclusions from analysis 8. Describe how confounding was assessed and/or controlled 9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis 10. Summarize patient response rates and completeness of data collection 11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained 	Every item use "Yes", "No", or "Unclear" to judge