

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**DIONEILSON LOPES LIMA**

**NECROSE ASSÉPTICA DA CABEÇA DO FÊMUR: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

**SÃO LUIS  
2016**

DIONEILSON LOPES LIMA

**NECROSE ASSÉPTICA DA CABEÇA DO FÊMUR: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão como requisito à  
obtenção do Grau de Médico.

Orientador: prof. Dr. José Wanderley Vasconcelos.

SÃO LUIS  
2016

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Lima, Dioneilson Lopes.

Necrose asséptica da cabeça do fêmur. Uma revisão bibliográfica / Dioneilson Lopes Lima. - 2016.

39 f.

Orientador(a): José Wanderley Vasconcelos.

Monografia (Graduação) - Curso de Medicina,  
Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2016.

1. Cabeça femoral. 2. Necrose Asséptica. 3.  
Osteonecrose avascular. I. Vasconcelos, José Wanderley.  
II. Título.

DIONEILSON LOPES LIMA LOPES

NECROSE ASSÉPTICA DA CABEÇA DO FÊMUR: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

Nota: \_\_\_\_\_

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão como requisito  
à obtenção do Grau de Médico.

Orientador: prof. Dr. José Wanderley Vasconcelos

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. José Wanderley Vasconcelos - Orientador  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Sebastião Vieira de Moraes  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Leopoldina Milanez da Silva Leite  
Universidade Federal do Maranhão

---

Paulo Renan Matos Sucupira Cunha  
Residente de Ortopedia no HUPD

SÃO LUIS  
2016

Aos meus pais, pois muito  
contribuíram com a realização do  
meu sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me dado ânimo e força para perseguir meus objetivos e não me deixar desistir diante dos obstáculos.

Agradeço a minha mãe Hilda Sousa Lima, e ao meu pai Jocenir Gomes Lopes pelos sábios conselhos, por sempre acreditarem no meu potencial e sempre apoiar minhas decisões. Sem esse apoio jamais teria conseguido trilhar esse árduo caminho.

Agradeço aos demais familiares por contribuírem com minha formação moral e pelo companheirismo. Especialmente aos meus irmãos João Lopes, Denis Lopes e Jocenilde Lopes por todo o apoio.

Aos meus amigos de turma Raphael Freitas, Felipe Araújo, Gabriel Felipe, Markus Oliveira, Ricardo Reis, Carlos Santana e Danilo Reis pela parceria.

*“Acredite em si próprio e terá um dia em que os outros não terão escolha a não ser acreditar com você”.*  
(Cynthia Kersey)

## RESUMO

A necrose asséptica da cabeça do fêmur é uma doença bem conhecida, mas a sua etiologia, fisiopatologia e terapêutica permanecem alvo de grande discussão. Também é conhecida como necrose isquêmica, necrose avascular ou osteonecrose da cabeça do fêmur. É consequência de um conjunto de fatores, mecânicos e biológicos, que através de complexos mecanismos fisiopatológicos irão causar isquemia e necrose da cabeça femoral. As causas podem ser várias, mas na grande maioria dos pacientes as principais causas são a ingestão de álcool ou uso de corticosteroides. A maioria dos casos de necrose extensa da cabeça do fêmur resulta em destruição da articulação em três a cinco anos, a resolução espontânea é rara. O tratamento pode ser médico ou cirúrgico.

O objetivo desta revisão bibliográfica é apresentar informações atuais sobre esta doença, mostrando a importância do diagnóstico precoce, uma vez que quanto mais cedo iniciado o tratamento melhor o prognóstico do paciente.

Foi realizada pesquisa nas bases de dados PubMed da MEDLINE e SciELO sendo selecionados os artigos relacionados com necrose asséptica da cabeça do fêmur.

Conclui-se que a necrose asséptica da cabeça femoral é uma entidade progressiva com várias etiologias e mecanismos fisiopatológicos diferentes em que um diagnóstico precoce evita a sua progressão. Existem vários tipos de tratamento dependendo da fase que o paciente se encontra. Há também várias pesquisas na busca por novos tratamentos que evitem a progressão da doença.

**Palavras-chave:** Osteonecrose avascular, necrose avascular, necrose asséptica, cabeça femoral.

## ABSTRACT

Aseptic necrosis of the femoral head is a well known disease, but its etiology, pathophysiology and therapy remain the subject of much discussion. It is also known as ischemic necrosis, avascular necrosis or osteonecrosis of the femoral head. It is a result of a number of factors, mechanical and biological, which through complex pathophysiological engine that will cause ischemia and necrosis of the femoral head. The causes can be various, but in most patients the main causes are the ingestion of alcohol or use of corticosteroids. Most cases of extensive necrosis of the femoral head results in joint destruction in three to five years, spontaneous resolution is rare. Treatment may be medical or surgical.

The purpose of this literature review is to present current information about this disease, showing the importance of early diagnosis, since the sooner treatment starts the better the prognosis.

Research was conducted on the basis of data PubMed MEDLINE and SciELO being selected articles related to aseptic necrosis of the femoral head.

It is concluded that aseptic necrosis of the femoral head is a progressive organization with multiple etiologies and different pathophysiological mechanisms in which early diagnosis prevents its progression. There are several types of treatment depending on the stage which the patient lies. There are also several studies in the search for new treatments to prevent disease progression.

**Keywords:** avascular osteonecrosis, avascular necrosis, aseptic necrosis, femoral head.

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Sistemas de classificação de osteonecrose da cabeça femoral . Ano da descrição e número de estudos que têm usado estas classificações.....14

QUADRO 2: Tab.2: Classificação e sinais clínicos da osteonecrose assética da cabeça do fêmur.....16

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 ASPECTOS ANATÔMICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3 EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>4 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE.....</b>	<b>15</b>
4.1 Glicocorticoides.....	15
4.2 Álcool.....	16
4.3 Anemia Falciforme.....	17
4.4 Lúpus.....	17
4.5 Outros .....	18
<b>5 DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>19</b>
5.1 Quadro Clínico.....	19
5.2 Exames de imagens.....	19
<b>6 CLASSIFICAÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>7 TRATAMENTO.....</b>	<b>24</b>
7.1 Tratamento Médico.....	24
7.1.1 Bisfosfonatos.....	24
7.1.2 Estatinas.....	25
7.1.3 Iloprost.....	25
7.1.4 Enoxaparina.....	26
7.1.5 Oxigenoterapia hiperbárica.....	27
7.1.6 Terapia de ondas de choque extracorpórea.....	28
7.1.7 Terapia de campo eletromagnético pulsátil.....	28
7.2 Tratamento Cirúrgico.....	29
7.2.1 Descompressão do núcleo.....	29
7.2.1.1 Enxertos ósseos.....	30
7.2.1.2 Implante de Células tronco.....	31
7.2.1.3 Outras.....	31
7.3 Osteostomia .....	32
7.4 Artroplastia.....	32
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A necrose asséptica da cabeça do fêmur (NACF), também conhecida como necrose avascular, necrose isquêmica ou osteonecrose da cabeça do fêmur, é uma patologia multifatorial, progressiva, considerada como consequência a várias entidades patológicas. É caracterizada pela morte dos osteócitos e da medula óssea devido a uma redução substancial no fornecimento sanguíneo para a cabeça femoral e/ou elevação da pressão intra-óssea. Estudos descritivos da necrose asséptica da cabeça femoral tiveram seu início a partir de 1665, contudo foi somente em 1935 com Chandler que sua fisiopatogenia foi descrita. Desde então varias teorias vêm tentando explicar o exato mecanismo que leva à NACF, assim como diversas formas de tratamento vem sendo desenvolvidas para o tratamento da doença.<sup>(1,2,3)</sup>

Existem vários fatores associados à NACF, incluindo trauma, e as condições sistêmicas não traumáticas como terapia com corticosteroides, alcoolismo, anemia falciforme, vírus da imunodeficiência (HIV), lúpus eritematoso sistêmico e causas idiopáticas <sup>(4)</sup>. Além desses fatores, podemos citar a associação da NACF, em menor frequência, com a doença de Gaucher, exposição a altas pressões (doença descompressiva de mergulhadores), pós-transplantes, radioterapia prévia, tabagismo, gravidez, coagulopatias, insuficiência renal crônica e toxinas <sup>(5,6,7)</sup>. Ainda, vários estudos indicam que fatores genéticos, como mutações no gene COL2A1 (Colágeno Tipo II Alfa 1), têm sido associados à osteonecrose<sup>(8)</sup>.

A NACF frequentemente resulta em dor severa, deformidade e limitação da amplitude articular, distúrbios da marcha, desigualdade de comprimento nos membros inferiores e incapacidade permanente. Pode evoluir rapidamente para estágio avançado, com fragmentação e colapso da cabeça femoral, culminando em artrose secundária. Entretanto, o tratamento das lesões em suas fases iniciais pode levar à reversão e evolução para a cura, tornando importante o diagnóstico precoce<sup>(9)</sup>.

Historicamente, os investigadores tiveram dificuldade em avaliar o destino da osteonecrose assintomática porque a doença não poderia ser claramente detectada em quadris assintomáticos por radiografias simples. No entanto, com o advento da ressonância magnética, tornou-se mais fácil o diagnóstico da doença assintomática e, também foi possível determinar com mais precisão a extensão,

localização e estágio da lesão necrótica, o que vai influenciar diretamente no tratamento e prognóstico dos pacientes com NACF. <sup>(4)</sup>

As opções terapêuticas são vastas, variando desde o controle da sintomatologia, passando por técnicas cirúrgicas de preservação da articulação, até à aplicação de diversos tipos de artroplastia. Atualmente, é a falta de consenso no tratamento desta entidade que tem colocado a NACF no centro da atenção científica. Questões como em que estadió da doença se deve intervir e qual o tratamento se deve aplicar é ainda alvo de discussão na comunidade médica. <sup>(10)</sup>

## **2 ASPECTOS ANATÔMICOS**

A cabeça femoral é nutrida pelos ramos das artérias circunflexa lateral do fêmur e circunflexa medial do fêmur, além do ramo da artéria obturatória. Articula-se com o acetábulo, formando a articulação coxofemoral, uma articulação esferoidal, na qual a cabeça está completamente contida no acetábulo. A cabeça femoral é completamente recoberta por uma cartilagem hialina, enquanto que o centro do acetábulo, de onde sai o ligamento transverso do acetábulo, é desprovido desta cartilagem. A articulação coxofemoral é reforçada pelo ligamento da cabeça do fêmur, e pelos ligamentos: iliofemoral, pubofemoral, isquifemoral e pela porção inferior da cápsula articular, que circunda o colo femoral.

Além dos reforços ligamentares, a musculatura da pelve e da coxa funciona como sustentadores desta articulação. Profundamente na gordura subcutânea está o trato iliotibial, uma forte condensação lateral da fáscia lata, composta pelos músculos: tensor da fáscia lata, glúteo máximo, glúteo médio e o glúteo mínimo, semitendinoso, semimembranáceo e o bíceps femoral. <sup>(3)</sup>

## **3 EPIDEMIOLOGIA**

A NACF é considerada uma doença relativamente rara, mais comum em homens, com uma proporção de 3:1 em relação às mulheres, com exceção dos casos associados com o Lupus Eritematoso Sistêmico (LES). A incidência na população geral varia de 0,010 a 0,135%, afetando mais comumente os adultos jovens da terceira a quinta décadas de vida, com uma média de idade de 47 anos, apresentando impactos significativos sobre o trabalho e atividades de lazer desses

pacientes. Também afeta predominantemente brancos, em comparação com afro-americanos, com uma proporção de 3:1, sendo geralmente unilateral no início, mas com grande percentual de pacientes podendo evoluir para o envolvimento bilateral.<sup>(11,12,13)</sup>

Nos Estados Unidos, anualmente são diagnosticados 10.000 a 20.000 novos casos, sendo estimado que cerca de 300.000-600.000 sofrem dessa condição nesse país e que 5 a 12% das artroplastias total do quadril (ATQ) são realizadas para tratar a doença <sup>(14)</sup>. No Japão, um número estimado de 2500-3300 novos casos são relatados anualmente, enquanto cerca de 11.400 pacientes estavam em tratamento regular em 2004. Outra recente análise mostrou que a taxa de incidência anual no Japão é 1,91 por 100.000 <sup>(15,16)</sup>. Alguns estudos epidemiológicos tem mostrado um aumento no número de pacientes com NACF, possivelmente devido ao uso crescente de esteróides exógenos, bem como o aumento na incidência de trauma e do abuso de álcool <sup>(12)</sup>.

#### **4 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE**

As razões e mecanismos de NACF ainda não estão absolutamente esclarecidos, mas atribui-se à doença uma patogênese multifatorial. Também, embora a etiologia permaneça intrigante e insolúvel, numerosos fatores têm sido atribuídos. Aparentemente há um denominador comum de causa vascular, porém os mecanismos parecem distintos. <sup>(17)</sup>

A interrupção do fluxo sanguíneo, a nível arterial, capilar, sinusal ou venoso, é o responsável pela lesão isquêmica primária em vários graus. Após cerca de seis horas da agressão vascular a morte celular já pode ser evidenciada histologicamente. Isso desencadeia uma série de reações à agressão na tentativa de reparação da lesão. Um edema local desenvolve-se e pode se estender por uma região óssea considerável. As áreas completamente desprovidas de irrigação sanguínea podem permanecer estáveis por algum período. Contudo, quando estresses biomecânicos são transmitidos às trabéculas subcondrais, as microfraturas que ocorrem não podem ser reparadas, levando a um enfraquecimento progressivo do osso subcondral. Ao mesmo tempo, as áreas necróticas são

envolvidas em um processo de reabsorção do osso morto e formação de novo osso. Infelizmente, a reabsorção sobrepuja a formação óssea, aumentando o enfraquecimento da estrutura óssea. Um colapso progressivo do osso subcondral toma forma e pode estar associado com o aparecimento do "sinal do crescente" radioluciente, antes do achatamento da cabeça. Após o colapso da cabeça femoral, a cartilagem está sujeita a mecanismos anormais de pressão que levam a um processo degenerativo progressivo. <sup>(18)</sup>

Embora a história natural da doença dependa da sua etiologia, a NACF é considerada uma doença progressiva, evoluindo a partir de uma fase inicial, com áreas necróticas mínimas que podem ser visualizadas somente através da ressonância magnética até ao estadio mais avançado, em que os pacientes apresentam osteoartrose dolorosa e colapso da articulação do quadril. <sup>(7)</sup>

#### **4.1 Glicocorticoides**

Vários mecanismos têm sido indicados para o papel da osteonecrose induzida por corticoides. Alguns pesquisadores assumem um efeito direto do fármaco nas células ósseas. Teorias mais antigas têm considerado uma ação indireta dos glicocorticóides através de uma influência sobre as gônadas e glândulas paratireóides. Recentemente, porém, tem sido mostrado que o hiperparatiroidismo secundário e hipogonadismo parecem não ter nenhum papel importante na patogênese da osteonecrose induzida por corticóides ou nas fraturas resultantes. Assim, o efeito direto dos glicocorticóides no osso e em outras células responsáveis pela osteonecrose é, sem dúvida, mais importante do que o efeito indireto. <sup>(19)</sup>

Portanto, assume-se que a patogênese da osteonecrose induzida por glicocorticoide pode ser pelo menos parcialmente causada pela supressão de precursores de osteoblastos na medula óssea, aumento da apoptose dos osteoblastos e osteócitos e prolongamento do tempo de vida dos osteoclastos <sup>(20)</sup>. Os glicocorticoides também apresentam efeitos abundantes nas células endoteliais que revestem os sinusóides e camada interna dos vasos sanguíneos na cabeça femoral, levando a uma resistência periférica que associado a uma diminuição de microvasos funcionais acaba contribuindo para o processo. O excesso de glicocorticoide provoca aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, tais como superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais de hidroxila, assim reduz a

disponibilidade do óxido nítrico (NO) no endotélio vascular. Uma diminuição na sua disponibilidade devido à perturbação da síntese e / ou liberação de NO pelas células endoteliais vasculares provoca um aumento da resistência vascular <sup>(21)</sup>. Foi proposto que os glicocorticoides podem produzir graves infiltrações gordurosa intramedular. O efeito deste tamponamento gorduroso na cavidade medular e na superfície dos sinusóides vasculares resulta em função menos eficiente de sinusóides vasculares e diminuição da área vascular na cabeça femoral. <sup>(19)</sup>

## **4.2 Álcool**

A NACF também é observada com uma maior frequência em usuários crônicos de álcool e pacientes com esteatose hepática alcoólica. Provavelmente o mecanismo da NACF induzida por álcool é semelhante ao induzido pelos corticosteróides <sup>(22)</sup>. Estudos sugerem que o número de adipócitos aumenta com o tempo de exposição e concentrações elevadas de etanol. Foi observado que o álcool induz a um aumento significativo de peróxidos lipídicos séricos, triglicérides e colesterol, bem como uma redução na atividade da superóxido dismutase, que podem estar associadas à proliferação celular de adipócitos e diminuição da hematopoiese na região subcondral da cabeça femoral. Estas descobertas indicam que o álcool pode induzir diretamente a adipogênese e diminuir a osteogênese no estroma da medula óssea e produzir depósitos de lipídeos intracelulares que resultam na morte dos osteócitos e posteriormente o desenvolvimento da NACF. <sup>(23)</sup>

## **4.3 Anemia Falciforme**

Os pacientes portadores da anemia falciforme (homozigotos SS ou de suas variantes genéticas SC, e S-talassemia) apresentam comprometimento ósteo-articular em 80% dos casos. Dentre as demais manifestações ósseas da anemia falciforme, uma das mais frequente e grave é a osteonecrose. A polimerização da hemoglobina S (Hb S) desoxigenada ocorre mais facilmente em tecidos onde o fluxo sanguíneo é lento, como nos ossos, resultando no afoçamento das células vermelhas do sangue que levam a oclusão microvascular, enfarte e necrose. <sup>(29,30,31)</sup>

A patogênese da oclusão microvascular, o evento chave no desenvolvimento da NACF, é bastante complexa e envolve além das hemácias, a

ativação de leucócitos, plaquetas, células endoteliais e proteínas plasmática do sistema de coagulação. Estes eventos podem ocorrer em praticamente qualquer órgão, mas eles são particularmente comuns na medula óssea, resultando em enfarte do cordão espinal, tipicamente na cavidade medular e nas epífises. As razões para a vulnerabilidade da medula óssea para oclusão microvascular ainda são incertos, mas pode ser parcialmente devido à hiper celularidade da medula óssea, o que leva à diminuição do fluxo sanguíneo e consequente hipóxia regional. (29,31)

#### 4.4 Lúpus

A NACF é uma complicação comum do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), o que também resulta em morbidade significativa. A prevalência da doença em pacientes com LES tem sido relatada como sendo cerca de 2-30 %, o que é bem mais elevado que na população geral. Embora muitos fatores de risco, tais como corticoterapia, vasculite, coagulopatia, anticorpo antifosfolípideo, fenômeno de Raynaud e os êmbolos de gordura têm sido relatados em pacientes com NACF por LES, a associação comprovada de um fator ainda não foi encontrada. (32)

#### 4.5 Outros

Alguns estudos mostram que a incidência da NACF na população HIV-positiva varia de 1,33 a 4,4%) (24,25,26). Nos pacientes que convivem com o HIV, a infecção viral e a terapia antirretroviral são fatores de risco independentes. A presença de hipertrigliceridemia, de anticorpos anticardiolipina, síndrome lipodistrófica e o uso de inibidores de protease aumentam o risco de desenvolver NACF. (27)

A doença descompressiva em mergulhadores está relacionada com a formação de bolhas gasosas que prejudicam a circulação nos pequenos vasos da cabeça do fêmur e consequente morte celular por isquemia que leva à NACF. (28)

Estudos recentes também têm sugerido que existe uma associação entre a NACF e polimorfismos genéticos nos genes que codificam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e transportador ATP-vinculante cassete da subfamília membro B 1 ( ABCB1 ) (33,34,35). No entanto, os

papéis de VEGF, eNOS , e ABCB1 no desenvolvimento da NACF permanecem obscuros e são altamente contestado. <sup>(36)</sup>

## **5 DIAGNÓSTICO**

### **5.1 Quadro Clínico**

O quadro clínico pode variar conforme a causa do processo, o grau de comprometimento da necrose, a área acometida (superfície de carga ou não), o tempo de evolução da doença e a faixa etária do paciente. <sup>(37)</sup>

Determinar a história, os sintomas e os sinais clínicos é fundamental para fazer o diagnóstico da doença. A maioria dos pacientes apresenta sintomas apenas em estágios tardios da doença. Por isso, é necessário ficar atento ao grupo de pacientes que possuem fatores de risco para NACF, sobretudo aqueles que fazem uso de altas doses de corticosteróides, ingestão crônica de álcool ou portadores de hemoglobinopatias. <sup>(38)</sup>

A dor geralmente é a apresentação inicial em pacientes com NACF, sendo bastante variada e podendo corresponder a numerosas patologias que envolvem a articulação do quadril. No início da doença, é bem vaga, notadamente ao subir escadas, caminhar sobre as pontas dos pés ou carregar pesos, aliviando com o repouso. Pode ser focal sobre o quadril ou irradiando para as nádegas, gônadas, ou joelho. Com o avanço da doença, especialmente após o colapso da cabeça femoral, a amplitude do movimento é geralmente diminuída, especialmente em flexão, abdução e rotação interna. Um clique pode ser ouvido quando o paciente levanta-se da posição ou pela rotação externa. Os pacientes costumam andar com mais dificuldade e o sinal de Trendelenburg geralmente é positivo. <sup>(12)</sup>

### **5.2 Exames de imagens**

A confirmação do diagnóstico é radiológica. O que é de importância crítica para o radiologista e o cirurgião ortopédico é o alto grau de suspeição baseado na história e apresentação clínica <sup>(4)</sup>. A radiografia simples do quadril continua sendo o exame de imagem inicialmente solicitado para o diagnóstico da NACF, bem como para exclusão de diagnósticos relevantes. Exibe alta especificidade para doença

avançada, mas baixa sensibilidade para a doença em estado inicial. A radiografia simples realizada em dois planos (anteroposterior da pelve e articulação do quadril de acordo com Lauenstein) serve para comparar os dois lados e determinar a fase da doença em casos avançados. <sup>(39)</sup>

A borda esclerótica marcada em torno de uma lesão lítica osteopênica é um sinal patognomônico relativamente precoce, que retrata uma remodelação óssea reativa na junção do osso viável com o necrosado. Uma linha subcondral crescente radioluscente, sinal do “crescente”, resultante de uma fratura subcondral deve ser sempre reconhecida. Finalmente, e como um sinal de NACF avançada, o colapso segmentar da cabeça femoral com ou sem estreitamento do espaço articular e osteoartrite secundária. <sup>(7,38)</sup>

A tomografia computadorizada (TC) tem maior sensibilidade e especificidade que a radiografia simples, mas também apresenta uma baixa sensibilidade na fase inicial da doença quando comparada com a ressonância magnética. Além disso, a TC não pode identificar diretamente o estágio de NACF. Porém é superior à radiografia e ressonância magnética em identificar fratura subcondral da cabeça femoral, podendo desempenhar um papel importante para o prognóstico. Para realização da TC é recomendado fazer a reconstrução bidimensional, nos planos coronal e axial. As características de diagnóstico incluem áreas demarcadas de necrose e fraturas subcondrais. <sup>(38,40)</sup>

A cintilografia óssea, assim como a ressonância magnética, visualiza o início das alterações ósseas e medular. Apesar da alta sensibilidade, no entanto, a especificidade da cintilografia é baixa, exceto quando observado uma diminuição da captação na região central da cabeça femoral, padrão “frio no quente”. Portanto, na maioria das vezes, tanto a localização como a extensão da NACF não podem ser adequadamente quantificada. <sup>(4,38,39)</sup>

A ressonância magnética é o método de escolha para o diagnóstico da NACF, sendo muito importante, também, para o estadiamento da doença. O diagnóstico é feito quando uma faixa periférica com sinal de baixa intensidade está presente em todas as imagens sequenciais, tipicamente na porção superior da cabeça do fêmur, contornando a área central da medula. Essa faixa periférica é mais aparente em imagens T1. A área central da medula contida dentro da linha escura pode ter um sinal de intensidade amplamente variável em várias imagens

sequenciais. Raramente, um osso com osteonecrose histologicamente comprovada pode aparecer normal na RNM. <sup>(4,41)</sup>

Em uma imagem T2, é observado o sinal da linha dupla, que é bem característico da NACF. No relato de vários casos, o sinal interno brilhante deve-se à interface reativa ou à granulação tecidual entre a medula infartada e a normal. A região central delimitada por uma linha de baixa intensidade pode ter alto ou baixo sinal tanto em T1 quanto em T2, orientando para uma classificação em quatro classes (A, B, C e D). Em imagens T1, a maioria das osteonecroses pré-colapsadas exibe um sinal de alta intensidade (classes A e B), enquanto que a maioria das osteonecroses colapsadas exibe sinal de baixa intensidade (classes C e D). <sup>(41,42)</sup>

## **6 CLASSIFICAÇÃO**

Há controvérsias em torno da classificação da NACF, assim como nas indicações das várias opções de tratamento na preservação da cabeça femoral. A falta de uma classificação universalmente aceita torna difícil comparar e analisar os dados que emana a partir de diferentes centros. Monte et al. identificou 16 sistemas de classificação diferentes, usados para classificar e descrever a NACF (Quadro 1). Mas apenas três destes sistemas ganharam maior relevância prática. A classificação de Ficat foi o mais freqüente sistema utilizado 63 %, seguido do sistema da Universidade da Pensilvânia 20% e a Associação para Investigação da Circulação Ossea (ARCO) com 12 %. <sup>(43)</sup>

<b>Classificação</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Número de estudos</b>
Ficat and Arlet	1964	96
University of Pennsylvania (Steinberg et al.)	1984	31
Association Research Circulation Osseous	1991	18
Japanese Orthopaedic Association	1987	7
Marcus et al.	1973	5
Sugioka et al.	1978	4
Kerboul et al.	1974	2
Kokubo et al.	1987	2
Smith et al.	1995-1996	2
Jones	1989	2
Lafforgue et al.	1996	1
Koo and Kim	1995	1
Theodorou et al.	2001	1
Atsumi and Kuroki	1997	1
Shimizu et al.	1994	1
Sakamoto et al.	1997	1

**Quadro 1:** Sistemas de classificação de osteonecrose da cabeça femoral . Ano da descrição e número de estudos que têm usado estas classificações . original de Mont et al. ( 145)

Ficat e Arlet foram os primeiros a tentar classificar a necrose asséptica da cabeça femoral em 1964, antes do advento da ressonância magnética. O objetivo da classificação foi fornecer uma visão prognóstica e comparar as opções de tratamento. Era dividida nas classes que variavam de I a IV. Em 1985, Ficat modificou a classificação e a classe 0 foi acrescentada. <sup>(44,45)</sup>

O segundo sistema de classificação mais utilizado é o sistema da Universidade da Pensilvânia. Este sistema evita a utilização de quaisquer procedimentos de diagnóstico invasivos. Foi feito com base em radiografias antero-posteriores e laterais para fases posteriores da osteonecrose, cintilografia óssea e ressonância magnética para o estágios pre-radiográficos. O sistema descreve sete etapas, Estágio 0 para o Estágio VI . <sup>(43,46)</sup>

O sistema ARCO (Associação para Investigação da circulação óssea) foi proposto depois de uma reunião da associação em 1991. Desde então, várias modificações foram feitas e até o momento não há um consenso geral em apoio deste sistema. <sup>(43)</sup>

Classificação de Steinberg		Classificação de Arco		Classificação de Ficat		Sinais clínicos
Estadio	Critérios	Estadio	Critérios	estadio	critérios	
<b>0</b>	Radiografias, TAC, e RNM normais	<b>0</b>	Radiografias, TAC, e RNM normais	<b>0</b>		Estádio pré-clínico que inclui pacientes com dor no quadril ou fatores de risco
<b>I</b>	Radiografias normais, TAC óssea e ou RNM anormais: A ligeiro(<15% da cabeça do fêmur afetada);B-moderado(15 a 30%); C-severo(>30%)	<b>1</b>	Radiografias e TAC normais, RNM ou cintilografia com alterações. A ligeiro(<15% da cabeça do fêmur afetada);B-moderado(15 a 30%); C-severo(>30%)	<b>I</b>	Radiografia e TAC normais	Pacientes assintomáticos
<b>II</b>	Alterações císticas e escleróticas na cabeça do fêmur. A-ligeiro(<15% da cabeça do fêmur afetada);B-moderado(15 a 30%); C-severo(>30%)	<b>2</b>	Radiografias anormais: esclerose, osteólise e porosidade local. A ligeiro(<15% da cabeça do fêmur afetada);B-moderado(15 a 30%); C-severo(>30%)	<b>II</b>	Alterações císticas e escleróticas na cabeça femoral	Pacientes assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos
<b>III</b>	Colapso subcondral(sinal do crescente, sem achatamento). A-ligeiro(<15% da superfície articular);B-moderado(15 a 30%); C-severo(>30%)	<b>3</b>	Sinaldo crescente e/ou achatamento da superfície articular da cabeça femoral. A-ligeiro(<15% de envolvimento e < de 2mm de depressão);B-moderado(15 a 30% de envolvimento ou 2 a 4mm de depressão); C-severo(>30% de envolvimento e > 4 mm de depressão	<b>III</b>	Sinal do crescente	Pacientes com dor na virilha, com irradiação
<b>IV</b>	Achatamento da cabeça femoral. A-ligeiro(<15% da superfície e <2mm de depressão);B moderado(15 a 30% ou 2-4mm de depressão); C-severo(>30% ou > 4mm de depressão)			<b>IV</b>	Contorno da cabeça femoral apagado	Pacientes com dor progressivamente mais intensa e creptações ao movimento
<b>V</b>	Estreitamento da articulação/ alterações acetabulares	<b>4</b>	Osteoartrite; estreitamento do espaço articular; alterações acetabulares; destruição da cartilagem		Estreitamento da articulação, contorno apagado e colapso da cabeça femoral	Dor nas atividades diárias
<b>VI</b>	Alterações degenerativas avançadas					Dor no repouso

**Quadro 2:** Classificação e sinais clínicos da osteonecrose assética da cabeça do fêmur (Adaptado de Dayan, Chang, Greenspan et Al. 2002)

## 7 TRATAMENTO

Existem muitas formas de tratamento para NACF e com diferentes resultados. A seleção individualizada de uma estratégia de tratamento adequado para cada paciente é, portanto, necessária. De uma forma geral, o tratamento pode ser dividido em médico e cirúrgico. <sup>(4)</sup>

O tratamento médico é realizado através do uso de agentes farmacológicos (Bisfosfonatos, Iloprost, Enoxaparina, Estatinas), oxigenoterapia hiperbárica e terapias biofísicas (terapia de onda de choque extra-corpórea e terapia de campo magnético pulsátil). <sup>(46)</sup>

O tratamento cirúrgico da NACF consiste na descompressão do núcleo ou furagem descompressão, enxerto ósseo não vascularizado, enxerto ósseo vascularizado e administração de proteínas morfogenéticas ósseas, terapia com células estaminais, osteotomias proximal do fêmur, e artroplastia do quadril. <sup>(4)</sup>

A intervenção precoce, antes do colapso articular, é a chave para o sucesso dos procedimentos conjuntos de preservação. O objetivo de qualquer tratamento ideal "precoce" é o de atrasar ou deter a progressão da doença antes do colapso articular. Assim, o momento mais favorável à intervenção é no início da história da doença, antes da falha mecânica do osso subcondral e do colapso articular (Steinberg fases I e II). Uma vez que, ocorrendo o colapso articular, a artroplastia total do quadril (ATQ) é a única opção de tratamento possível para aliviar a dor e restaurar a função da articulação do quadril. Porém, a maioria desses pacientes está na terceira, quarta ou quinta décadas de vida e, portanto, sendo ainda altamente ativos e produtivos, e tal intervenção afeta consideravelmente a produtividade desses indivíduos. Além disso, esses pacientes podem necessitar de uma nova intervenção cirúrgica por conta da possibilidade da ATQ não durar toda a vida. <sup>(4,47,48,49)</sup>

## **7.1 Tratamento Médico**

### **7.1.1 Bisfosfonatos**

Os bisfosfonatos são drogas anti-reabsortivas potentes que atuam inibindo a ação dos osteoclastos maduros no osso. A ação dos bisfosfonatos teoricamente normaliza a remodelação óssea, contribuindo para deter ou retardar o colapso da cabeça femoral. Dos bisfosfonatos, o alendronato é o mais amplamente prescrito, e estudos mostram que essa droga pode melhorar a função clínica, a dor dos pacientes e retardar a progressão do colapso da cabeça femoral. No entanto, a indicação detalhada do tratamento da NACF com alendronato deve ser mais investigada. Por exemplo, que tipo de NACF, traumática ou não traumática, em que fase da NACF e qual o tamanho e o local da lesão necrótica. Há uma série de fatores específicos do paciente que devem ser considerados, incluindo a idade, comorbidades, a expectativa de vida, saúde e nível de atividade. Também é necessário otimizar a estratégia de tratamento, incluindo a precocidade do início do tratamento e a dose terapêutica e duração do tratamento. (4,46)

### **7.1.2 Estatinas**

As estatinas são agentes hipolipemiantes considerados úteis no tratamento da NACF, especialmente as induzidas por corticosteroide. Estudos em animais mostraram que as estatinas são capazes de reduzir o tamanho dos adipócitos da medula óssea e, portanto, potencialmente, reduzir a pressão intra-óssea no interior da cabeça do fêmur. Também se demonstrou ter propriedades osteoblásticas e efeitos anti-adipogênicos em células estromais da medula óssea por aumentar a expressão da BMP-2 e reduzir a expressão específica do gene dos adipócitos. Foi relatado que, após seguimento médio de 7,5 anos, apenas 1% dos pacientes que tomam altas doses de corticosteroides e estatinas haviam desenvolvidos NACF, enquanto que a prevalência foi de 3-20% em pacientes que receberam doses elevadas de corticosteróides sem estatinas. A literatura é rara e, principalmente, baseada em estudos animais, sendo necessário grandes estudos randomizados para estabelecer sua eficácia na NACF. (4,50,51,52,53)

### 7.1.3 Iloprost

O iloprost é um análogo sintético da prostaciclina, utilizado no tratamento da oclusão vascular, vasculite e hipertensão pulmonar. Atua sobre o leito vascular, induzindo vasodilatação, redução da permeabilidade capilar e inibição da agregação plaquetária. Em um estudo com 33 pacientes com NACF, em estágio ARCO I a III da doença, foi administrado, durante cinco dias, iloprost por via intravenosa. As doses variaram de paciente para paciente de acordo com o peso. Os resultados mostraram um aumento significativo no Harris Hip Score (escore clínico que avalia afecções do quadril) 56,5-83,1 em fase I e 58,7-76,7 na fase II / III e houve uma diminuição estatisticamente significativa do edema visto na ressonância magnética em todos os pacientes. Jager et al ampliou esse trabalho com uma coorte maior de pacientes . Seu estudo analisou pacientes com osteonecrose ao longo de um período de seis meses. Foram incluídos 42 cabeças femorais com osteonecrose, 20 na fase ARCO I, 12 na fase II, 9 no III e 1 classificada como estágio IV. Os resultados mostraram melhora significativa nas cabeças femorais com doença em estágio precoce, 18 evoluíram para estágio 0, 8 estavam em fase I e seis em fase II. Não houve alterações nos pacientes classificadas em estágios III e IV. Melhora significativa dos escores de dor e Pontuações Harris Hip foram encontradas nos primeiros três meses. A taxa de efeito colateral foi baixa com apenas 2 de seus 50 pacientes com fortes dores de cabeça. <sup>(54,55)</sup>

### 7.1.4 Enoxaparina

Glueck et ai fizeram um estudo com o uso de enoxaparina em pacientes com osteonecrose causada por trombofilia ou hipofibrinólise. A base teórica do estudo era que estas condições podem produzir trombose venosa que provoca uma redução do fluxo arterial através do osso, resultando em hipóxia celular. A teoria deles era que a enoxaparina iria retardar ou até mesmo reverter a osteonecrose resultante da trombose venosa. Em um grupo de 13 pacientes (20 quadris) foram administrados 60mg de enoxaparina subcutanea durante três meses e, em seguida, foram acompanhados por dois anos. Um grupo controle com 12 pacientes (15 quadris) com outras causas de osteonecrose foram usados para proporcionar uma

comparação da progressão da doença. Todos os quadris eram Ficat estágio I ou II inicialmente. Do grupo que recebeu enoxaparina, em dois anos de acompanhamento, apenas um tinha progredido para osteonecrose mais grave. Do grupo controle, 12 dos 15 quadris progrediram na fase de Ficat no mesmo período de tempo. Esta diferença foi estatisticamente significativa. <sup>(56)</sup>

### **7.1.5 Oxigenoterapia hiperbárica**

A oxigenoterapia hiperbárica (HBO) é usada para reverter a isquemia celular, através da oxigenação do tecido hipóxico e redução do edema. Tal efeito é conseguido devido a uma alta concentração de oxigênio dissolvido no fluido extracelular e redução do edema através da vasoconstrição <sup>(12)</sup>. Isso explica o alívio precoce da dor observado em pacientes com NACF tratados com HBO. Entre os efeitos posteriores da HBO estão a reabsorção óssea, revascularização e osteogênese. Reis et al inicialmente mostrou um estudo promissor sobre a terapia com HBO em pacientes com osteonecrose da cabeça femoral em estágios iniciais. Tal estudo mostrou reversão das lesões observadas na ressonância magnética em 81% dos indivíduos tratados contra apenas 17% no grupo não tratado <sup>(57)</sup>. Outro estudo randomizado publicado mais recentemente, traz também resultados encorajadores. Nesse estudo, 19 pacientes com NACF em estágio II da classificação de Ficat, foram submetidos a um curso de oxigênio hiperbárico ou terapia de ar hiperbárico durante 6 semanas. Os pacientes foram prospectivamente randomizados para o HBO ou grupo de ar hiperbárico (HBA). Melhorias significativas na dor foram observadas no grupo submetido à oxigenoterapia hiperbárica em relação ao grupo controle, após seis semanas. Depois desse tempo todos os 19 pacientes receberam oxigenoterapia hiperbárica e foram posteriormente seguidos durante 7 anos sem a necessidade de artroplastia. Existe uma preocupação teórica sobre uma possível exacerbação da atividade osteoclástica causada pela HBA, o que conseqüentemente poder levar ao colapso da cabeça femoral. Baxie et al em sua série da HBO têm relatado o colapso do osso em alguns dos seus pacientes, não se sabe se isso representa uma maior vulnerabilidade ao colapso da cabeça femoral pela estimulação osteoclástica, ou se simplesmente representa falha do tratamento. A HBO deve ser considerada uma modalidade de tratamento primário em qualquer

paciente com diagnóstico de NACF em estágio II da classificação de Ficat e especialmente em pacientes jovens onde o objetivo é retardar a artroplastia total do quadril. Também deve ser considerada em pacientes com NACF devido doença vascular subjacente, diabetes mellitus ou coagulopatias. Esta terapia parece ter um papel potencial no tratamento da necrose avascular, novos estudos, porém, são necessários para definir a frequência e a duração do tratamento, assim como o custo e eficácia <sup>(12)</sup>.

### **7.1.6 Terapia de ondas de choque extracorpórea**

O interesse pelo uso da Terapia de ondas de choque extracorpórea (TOCE) para osteonecrose decorre do achado incidental do aumento da densidade óssea pélvica observado após o uso de TOCE para cálculos renais. O mecanismo exato pelo qual a TOCE opera permanece desconhecido. Em camundongos, parece regular a expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) e da BMP-2 (proteína morfogenética do osso). Ma et al postulou que o VEGF pode ser envolvido nos efeitos positivos da terapia de ondas de choque, porque o VEGF é um fator mitogênico específico, que estimula a proliferação de células endoteliais, promove a neovascularização e aumenta permeabilidade vascular. O aumento da expressão de BMP-2 em cabeças femorais tratadas com TOCE foi uma das principais constatações porque o BMP-2 é um mediador chave de desenvolvimento e reparação óssea, devido a sua capacidade de mobilizar células osteoprogenitoras, promovendo assim processos de diferenciação osteoblásticas e resultando em formação óssea. Outros efeitos da TOCE são o aumento da síntese do óxido nítrico endotelial, promovendo assim a neovascularização, o aumento de endorfinas, resultando em controle da dor e aumento de outros fatores de crescimento tais como EGF, PDGF e IGF 1.

Estudos sobre o uso de TOCE para osteonecrose da cabeça femoral têm demonstrado bons resultados nos estágios iniciais da doença (ARCO fases I e II). Mas com resultados insignificantes em estágios mais avançados da doença (ARCO III). Os estudos até agora, no entanto, envolvem pequeno número de pacientes e com curto prazo de acompanhamento. Portanto, mais estudos são necessários para melhor avaliar esta opção de tratamento. <sup>(60,61,62)</sup>

### **7.1.7 Terapia de campo eletromagnético pulsátil**

A utilização de campos electromagnéticos pulsados, também tem sido explorados em estudos realizados em animais e humanos. O mecanismo de ação parece ser semelhante à TOCE, com estimulação da angiogênese e osteogênese observada em animais e in vitro. A melhor evidência vem de Massari et al que observaram pacientes com NACF que receberam 8 horas de tratamento por dia por cerca de 5 meses. Foi observado grande alívio da dor e a prevenção da progressão da osteonecrose ao longo de um período de 28 meses. Uma vez novamente a evidência é limitada e mais estudos são necessários. <sup>(46,63)</sup>

## **7.2 Tratamento Cirúrgico**

### **7.2.1 Descompressão do núcleo**

Esta técnica foi originalmente descrita como meio diagnóstico em 1964 por Ficat e Arlet. Tem como princípio subjacente a remoção do tecido ósseo necrótico do centro da lesão, perfurando a cabeça femoral até criar um trajeto que comunica a lesão e o espaço extra-ósseo. Essa cirurgia é guiada por um aparelho de raios X com intensificador de imagens, através de uma pequena via lateral do quadril onde é feita uma perfuração lateral de cerca de 8 a 10 mm, por uma trefina da cortical externa do fêmur até a cabeça femoral onde se encontra a área de necrose. Posteriormente procede-se a curetagem da área envolvida. Outra técnica vulgarmente utilizada envolve múltiplas perfurações percutânea. <sup>(64,65,66)</sup>

Apesar de existirem inúmeras publicações analisando a sua eficácia, não existe um consenso geral entre os pesquisadores sobre as indicações para este procedimento ou técnica específica utilizada para otimizar os seus resultados. Marker et al avaliaram os resultados clínicos e radiográficos da descompressão do núcleo em cirurgias feitas antes e depois de 1992. Os autores demonstraram que, em processos realizados antes de 1992, 41% dos quadris necessitaram de cirurgia adicional após um seguimento médio de 65 meses (variando de 3 a 216 meses). No entanto, em cirurgias realizadas depois de 1992, apenas 30% dos quadris necessitaram de outro procedimento cirurgico após um acompanhamento médio de 63 meses (variando de 1 a 176 meses). Tal melhora nos resultados pode ser devido

a melhorias nas indicações e técnicas cirúrgicas, bem como melhores cuidados no pós-operatório. Dada esta melhoria na eficácia global da descompressão do núcleo, os autores concluíram que a técnica é uma opção viável para o tratamento das fases iniciais da NACF. <sup>(67,68,69)</sup>

Porém fica evidente que a eficácia da descompressão do núcleo se restringe aos estágios iniciais da NACF, antes do colapso da cabeça femoral. Já que nos estágios mais avançados da NACF, fase II ou III de Ficat, os resultados não foram satisfatórios, com número significativo de pacientes requerendo artroplastia total do quadril. Além disso, o tamanho da lesão afeta a eficácia da descompressão do núcleo. Foi observado que lesões de maior porte ( $> 30\%$  da cabeça femoral e ângulo necrótico total  $< 200^\circ$ ) tiveram uma chance significativamente maior de falha clínica Yoon et al. Então, a melhor indicação para a descompressão do núcleo, seria em pacientes com ONCF em estágios iniciais da doença, na fase pré-colapso, com lesão pequena ( $< 15\%$  da cabeça femoral ou KERBOUL ângulo  $< 200^\circ$ ). <sup>(66,70)</sup>

Posteriormente e com o desenvolver da técnica, têm sido adicionadas medidas adjuvantes à simples descompressão do núcleo, como forma a obter novas soluções. Assim temos a aplicação de enxertos ósseos (vascularizados ou não vascularizados), fatores de crescimento, transplante autólogo de concentrado de medula óssea, inserção de haste de Tantalum, utilização de células-troncos. <sup>(66)</sup>

### **7.2.1.1 Enxertos ósseos**

Os enxertos ósseos são os adjuvantes da descompressão do núcleo mais populares atualmente. Diferentes tipos de enxertos ósseos vêm sendo introduzidos no núcleo com o objetivo de fornecer suporte estrutural, otimizando os resultados da descompressão. Acredita-se que o enxerto ósseo pode estimular o reparo e agir como a base para um novo osso se formar. <sup>(66)</sup>

Os enxertos podem ser vascularizados ou não-vascularizados. Os vascularizados podem ser livres ou pediculados, mas na osteonecrose da cabeça do fêmur utiliza-se majoritariamente os enxertos livres, com origem no íleo, fíbula ou tibia. Os enxertos vascularizados livres consistem na implantação de tecido ósseo esponjoso ou cortical, colhido à distância, envolvendo reconstrução de anastomoses microvasculares no interior da cabeça femoral através do canal de descompressão, o que leva teoricamente ao reforço da vascularização. Mas representam um

procedimento complicado, demorado e tecnicamente exigente, que leva a um aumento do risco de complicações com morbidade pós-operatória no local da colheita. Por seu lado os enxertos vascularizados pediculados, resultam da colheita de osso adjacente ao local da lesão, mantendo a sua própria vascularização e implantados na cabeça femoral através do canal de descompressão. Em relação aos enxertos não vascularizados, estes podem ser autógenos ou alógenos, sendo preferidos os autógenos, de osso cortical ou esponjoso. Vascularizado ou não-vascularizado, a enxertia óssea fornece um melhor suporte subcondral e tem sido comprovada sua eficácia em preservar a função da articulação do quadril, adiando o tempo para a realização da artroplastia. (10,65,71,72)

Wei e Ge avaliaram os resultados de um grande estudo de coorte em pacientes com NACF em estágio II e III de ARCO após a descompressão do núcleo e concorrente enxertia óssea não vascularizada. Após um tempo médio de 24 meses de acompanhamento (variando de 7 a 42 meses), eles descobriram uma taxa de sobrevivência de quadril (sem necessidade de outra intervenção cirúrgica) de 81% e uma melhora significativa no Harris Hip Score (HHS), que aumentou de 61 para 86 pontos. Além disso, vários estudos têm mostrado que este pode ser um método eficaz para retardar a necessidade de artroplastia total do quadril, mesmo em fases avançadas da NACF. (66,73)

### **7.2.1.2 Implante de Células tronco**

Vários estudos têm demonstrado a eficácia da implantação de células-tronco mesenquimais para o tratamento da NACF. O benefício dessa terapia parece está na regulação e melhoria da osteogênese e angiogênese. Além disso, pensa-se que essas células mesenquimais implantadas na área necrótica podem diferenciar-se em osteoblastos ou células vasculares endoteliais, promovendo, desse modo, a reparação e regeneração do osso. Esses têm mostrado uma melhora significativa do Harris Hip Score, sugerindo que este método terapêutico desempenha um papel importante no alívio da dor e melhora da função do quadril. Esses estudos também têm demonstrado que a terapia associada com a descompressão do núcleo mostra-se eficaz em retardar ou conter a progressão da doença, principalmente quando iniciados nas fases iniciais da doença, antes do colapso da articulação. (65,74)

### 7.2.1.3 Outras

A estimulação elétrica tem sido referida como tendo um efeito positivo nos pacientes tratados com furagem descompressão. Os vários adjuvantes utilizados, como a proteína morfogenética óssea e outros fatores de crescimento e diferenciação têm tido bons resultados relatados, mas são estudos ainda recentes, curtos, não randomizados, pelo que é necessário mais estudos de melhor qualidade e maior dimensão para poder aceitar estas técnicas como opção de tratamento. <sup>(75)</sup>

Recentemente hastes metálicas trabeculares implantadas na cabeça femoral, com ou sem adição de fatores de crescimento têm sido defendidas como uma alternativa aos enxertos ósseos para prevenir o colapso nos estádios de I a III. O material mais utilizado é o Tantalum devido às suas características intrínsecas que induzem a osteogênese, desenvolvendo grande volume de osso, prevenindo o colapso. <sup>(65)</sup>

## 7.3 Osteostomia

A osteotomia femoral é indicada quando a osteonecrose mostra fratura evidente, achatamento ou colapso do osso subcondral. Não tem indicação quando há comprometimento e deformação de toda a cabeça femoral. A meta desse tipo de intervenção é a preservação da cabeça femoral por alteração das áreas necróticas que são transferidas da área de apoio e transmissão de carga e substituídas por áreas não afetadas. Dois tipos principais de osteotomias são utilizados: a transtrocanteriana varo rotacional e intertrocanteriana ou osteotomia em valgo (Combinado com flexão ou extensão).

Das técnicas, podem-se citar as osteotomias varizantes, em flexão e de Sugioka. Esta última, mais complexa, visa rodar a cabeça femoral 90° transferindo a área de necrose totalmente para baixo e medial, completamente fora da zona de carga.

As taxas de sucesso destas técnicas cirúrgicas para o tratamento da ONCF vêm sendo relatada entre 70% e 93% <sup>(76)</sup>. Essas técnicas encontram vários críticos, por serem mais complexas de difícil reprodução, sobretudo a de Sugioka, em que os resultados obtidos pelo seu idealizador não foram reproduzidos por outros cirurgiões e por alterarem sobremaneira a anatomia do quadril, o que

dificultaria posteriormente a confecção dos procedimentos de reconstrução articular (artroplastia).<sup>(65, 76.)</sup>

#### **7.4 Artroplastia**

A artroplastia total do quadril representa a última opção terapêutica nos pacientes com osteonecrose asséptica da cabeça femoral. Consiste na substituição cirúrgica da articulação do quadril por um dispositivo artificial de forma a permitir uma melhoria considerável na mobilidade e na redução da dor.<sup>(65)</sup>

A artroplastia total do quadril é um procedimento que, quando bem indicado e realizado por profissional habilitado, traz elevado grau de satisfação para o médico e paciente, já que alivia a dor e melhora a função da articulação do quadril. Essa satisfação é demonstrada pelos inúmeros estudos publicados, que mostram sobrevida de mais de 15 anos da prótese em elevado percentual de pacientes.<sup>(39)</sup>

Hoje, existem próteses totalmente cimentadas (parte femoral e acetabular), não cimentadas, híbridas ( apenas um componente cimentado, fêmur ou acetábulo), com articulação proteica em metal-polietileno, metal-metal, cerâmica-cerâmica, cerâmica-polietileno, além daquelas feita em aço, titânio e, mais recentemente, tântalo.

A escolha do implante leva em consideração idade do paciente, expectativa de vida, qualidade do osso, demanda física e co-morbididades do paciente. Também é importante avaliar o diagnóstico etiológico e o preço do implante. Artroplastia é tipicamente reservada para pacientes com NACF em estágio final, bem como pacientes mais idosos, quando há colapso da cabeça do fêmur (Ficat III e IV), alterações degenerativas avançadas, com dor e limitação funcional associada.<sup>(4)</sup>

Artroplastia é o único tratamento que tem sido comprovada para reduzir a dor e restaurar a mobilidade. Mas apesar dos excelentes resultados em pacientes com baixa demanda física, toda artroplastia sofre desgaste e, um dia, apresentará falha mecânica, com subsequente necessidade de nova cirurgia. O resultado da cirurgia de revisão será inferior ao da artroplastia primária, sendo tecnicamente mais difícil, com maior taxa de complicação.<sup>(7)</sup>

Entretanto, os avanços nas últimas duas décadas com o advento de rolamentos de superfície com baixa taxas de desgaste apresentam resultados

promissores quando usado em pacientes com estágio avançado da osteonecrose. Esses resultados têm levado os cirurgiões a expandirem a indicação desse procedimento que, inicialmente idealizado para pacientes idosos e com baixa demanda física, passou a ser realizado em pacientes cada vez mais jovens, mais obesos e com maior demanda física. <sup>(77)</sup>

## 8 CONCLUSÃO

A NACF continua a ser uma patologia de grande importância na prática médica, pelas limitações que ela traz ao indivíduo. A sua fisiopatologia continua a não ser bem compreendida pelo que é necessário continuar a investir em estudos nessa área. A compreensão desta entidade clínica poderá trazer novas técnicas médicas e cirúrgicas para o seu tratamento.

Os clínicos que lidam com esta patologia devem estar alerta e suspeitar da doença precocemente, realizar os passos apropriados a um diagnóstico preciso, estar familiarizado com os sistemas de estadiamento e saber aplicá-los apropriadamente, conhecer as opções terapêuticas existentes e encaminhar ou aplicar o melhor procedimento em cada situação assim como apoiar os estudos em desenvolvimento na área, incluindo os pacientes em estudos randomizados.

Considerando as técnicas existentes atualmente, é aceitável utilizar técnicas de conservação da cabeça femoral, nomeadamente a descompressão do núcleo, enxertos ósseos e osteotomias, com o objetivo de retardar a colocação da prótese total da anca, sobretudo em pacientes jovens e ativos que apresentem estágios precoces da doença. Nenhum dos procedimentos conservadores é ideal, pelo que cada procedimento a aplicar tem de ser cuidadosamente estudado e cada caso avaliado, bem como a perícia e experiência do cirurgião considerada. Porém os procedimentos com alta morbidade e resultados modestos hoje em dia não são justificáveis.

Quanto mais jovem, saudável e ativo for o paciente, maior é a indicação para tratamento conservador. No entanto as artroplastias mantêm-se como o tratamento mais utilizado, efetivo e eficaz quanto ao alívio da dor e melhoria quanto aos resultados funcionais. As artroplastias mais modernas mostraram trazer

melhores resultados e diminuição na idade recomendada de implantação, porém mais estudos de controle a curto e médio prazo, randomizados são necessários.

## REFERÊNCIAS

1. Chen, W.-M. Osteonecrosis of the femoral head: Surgical perspective. *Formos. J. Surg.* 44, 131–135 (2011).
2. Costas Papakostidis , Theodoros H Tosounidis , Elena Jones & Peter V Giannoudis (2016) The role of “cell therapy” in osteonecrosis of the femoral head, *Acta Orthopaedica*, 87:1, 72-78, DOI: 10.3109/17453674.2015.1077418
- 3 Sizi nio H, Barros Filho TEP, Xavier R, Pardini Júnior AG, et al. *Ortopedia e Traumatologia: princ pios e prática*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
4. Aristeidis H. Zibis, et al. Osteonecrosis of the femoral head - Diagnosis and management. *Precis Med* 2015; 2: e868. doi: 10.14800/pm.868.
- 5 Kaushik AP, Das A, Cui Q (2012) Osteonecrosis of the femoral head. *World J. Ortop.* 3(5): 49–57
- 6 Hernigou P, et al (2009) Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J. Orthop.* 43(1): 40–45
- 7 Arbab D, König DP: Atraumatic femoral head necrosis in adults epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 31–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0031
- 8 Youm YS, Lee SY, Lee SH (2010) Apoptosis in the Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin. Orthop. Surg.* 2(4): 250–255
9. Al-Mousawi FR, Malki AA. Managing femoral head osteonecrosis in patients with sickle cell disease. *Surgeon* 2007 Oct;5(5): 282-9.
- 10 Parsons, S. J. & Steele, N(2008). Osteonecrosis of the femoral head: Part 2—Options for treatment. *Curr. Orthop.* 22, 349–358.
- 11 Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME (2002) Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 32(2):94–124
- 12 Enrico M. Camporesi, MD,\* Giuliano Vezzani, hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis, *The Journal of Arthroplasty* Vol. 25 No. 6 Suppl. 1 2010
- 13 Pei Yang · Chuanbao Bian · Xin Huang · Anli Shi · Chunsheng Wang · Kunzheng Wang(2014) Core decompression in combination with nano-hydroxyapatite/polyamide 66 rod for the treatment of osteonecrosis of the femoral head, *Arch Orthop Trauma Surg*, 134:103–112 DOI 10.1007/s00402-013-1885-4
- 14 Yang Zhang · Le Li · Zhan-jun Shi · Jian Wang · Zhi-han Li,(2013) Porous tantalum rod implant is an effective and safe choice for early-stage femoral head

necrosis: a meta-analysis of clinical trials, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 23:211–217  
DOI 10.1007/s00590-012-0962-7

15. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y, (2010). Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*;468:2715–24.

16. Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N,(2015)Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*; 25:278–81.

17 Diana Kamal, Rodica Trăistaru, Constantin Kamal Kamal(2015), Macrophage response in patients diagnosed with aseptic necrosis of the femoral head presenting different risk factors, *Rom J Morphol Embryol*, 56(1):163–168

18 Martin Mukisi-Mukaza & Anne Gomez-Brouchet & Monique Donkerwolcke,(2011) Histopathology of aseptic necrosis of the femoral head in sickle cell disease, *International Orthopaedics (SICOT)* (2011) 35:1145–1150 DOI 10.1007/s00264-010-1121-6

19 Mohammad Amin Kerachiana, Chantal Séguinb,c, Edward J. Harveyd, (2009), Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: A new understanding of the mechanisms of action, *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 114 (2009) 121–128

20 R.S.Weinstein, S.C. Manolagas, Apoptosis in glucocorticoid-induced bone disease, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 12 (2008) 219–223

21 T. Iuchi, M. Akaike, T. Mitsui, Y. Ohshima, Y. Shintani, H. Azuma, et al., Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction, *Circ. Res.* 92 (1) (2003) 81–87.

22 Okazaki S, Nagoya S, Tateda K, Katada R, Mizuo K, Watanabe S, Yamashita T, Matsumoto H (2013) Experimental rat model for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int. J. Exp. Pathol.* 94(5):312-9.

23 Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi,(2013) Research progress of alcohol-induced osteonecrosis of femoral head,27(3):365-8.

24 Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS.* 2003;17(1):1-9.

25 Yoo JJ, Chun SH, Kwon YS, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Operations about hip in human immunodeficiency virus-positive patients. *Clin Orthop Surg.* 2010;(1)2:22-7

26 Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42(1):108-14.

27 Henrique Amorim Cabrita1, Alexandre Leme de Godoy Santos, Riccardo Gomes Gobbi,(2012), Avascular necrosis of the femoral head in hiv-infected patients:

preliminary results from surgical treatment for ceramic-ceramic joint replacement, *Rev Bras Ortop.* 2012;47(5):626-30.

28 Sharareh B, Schwarzkopf R, (2014) Dysbaric Osteonecrosis: A Literature Review of Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management

29 Gildásio Daltro, Daniel F. de Alencar, Uirassu Batista Sobrinho (2010), Femoral head osteonecrosis in sickle cell disease, *Gazeta Médica da Bahia* 2010;80:3(Ago-Out):29-32

30 Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Poignard A. Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 468: 1676-1681, 2009

31 Hernigou P, Daltro G. K.-H. Koo et al. (eds.), *Osteonecrosis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

32 Mehmet Sayarlioglu • Nergis Yuzbasioglu • Murat Inanc • Sevil Kama(2012), Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatol Int* (2012) 32:177–182 DOI 10.1007/s00296-010-15979

33 Liu B, Cao Y, Wang D, Yao G, et al. (2012). Vascular endothelial growth factor - 634G/C polymorphism associated with osteonecrosis of the femoral head in a Chinese population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 16: 739-743.

34 Liu CH, Zhao DW and Wang BJ (2012). Effects of different stress force stimulations on the expression of vascular endothelial growth factor in Beagle dogs in the repairing process of osteonecrosis of the femoral head]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 92: 40-44.

35 Z.C. Zhou, S.Z. Gu, J. Wu and Q.W. Liang, VEGF, eNOS, and ABCB1 genetic polymorphisms may increase the risk of osteonecrosis of the femoral head, Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of China Medical University, *Genet. Mol. Res.* 14 (4): 13688-13698 (2015).

36 Kim HS, Bae SC, Kim TH and Kim SY (2013). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Int. Orthop.* 37: 2289-2296.

37 Ejnisman L, Leonhardt NZ, Fernandes LFL, Leonhardt MC, Vicente JRN, Croci AT. Comparação da artroplastia do quadril na osteoartrite de origem mecânica e reumatológica. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2014;22(1):38-42.

38 K. Bohndorf, J. Beckmann, M. Jäger, W. Kenn, U. Maus, S3 Guideline. Part 1: Diagnosis and Differential Diagnosis of Non-Traumatic Adult Femoral Head Necrosis, *Z Orthop Unfall* 2015; 153: 375–386 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1864-6697.

39 Konstantinos N. Malizos, Apostolos H. Karantanas b, Sokratis E. Varitimidis, Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment, *European Journal of Radiology* 63 (2007) 16–28

40 Hu LB, Huang ZG, Wei HY, Wang W, Ren A, Xu YY. Osteonecrosis of the femoral head: using CT, MRI and gross specimen to characterize the location, shape and size of the lesion. *Br J Radiol* 2015;88:20140508.

41 Andrea Lazik & Stefan Landgraeber & Tim Claßen & Oliver Kraff, Aspects of postoperative magnetic resonance imaging of patients with avascular necrosis of the femoral head, treated by advanced core decompression, *Skeletal Radiol* (2015) 44:1467–1475 DOI 10.1007/s00256-015-2192-7.

42 J. M. Theysohn & O. Kraff & N. Theysohn & S. Orzada, Hip imaging of avascular necrosis at 7 Tesla compared with 3 Tesla, *Skeletal Radiol* (2014) 43:623–632 DOI 10.1007/s00256-014-1818-5.

43 Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, Steinberg ME. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(suppl 3):16–26.

44 Arlet J , Ficat RP . Forage - biopsy de la tête dans femoral l'osteonecrose primitive . Observations histo- pathologiques portant sur huit forages . *Rev Rhum .* 1964; 31 : 257-264 .

45 Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67:3–9.

46 Asim Rajpura, Andrew C. Wright, Timothy N. Board, Medical management of osteonecrosis of the hip: a review, *Hip Int* 2011; 21 ( 04 ): 385 – 392, DOI: 10.5301/HIP.2011.8538.

47 Qiang Maa, Hongting Jina, Fei Liaoa, Luwei Xiao, The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: A five year follow-up study, 2013 December ; 57(2): 509–516. doi:10.1016/j.bone.2013.08.022.

48 Johannson HR, Zywiell MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *Int Orthop.* 2011; 35:465–473.

49 Dewei Zhao,1 Baoyi Liu,1,2 Benjie Wang,1 Lei Yang, Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Associated with Tantalum Rod Implantation and Vascularized Iliac Grafting for the Treatment of End-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 240506.

50 Kang P, Gao H, Pei F, Shen B, Yang J, Zhou Z. Effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Int J Exp Pathol* 2010; 91: 235-43.

- 51 Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1054-8.
- 52 Song C, Guo Z, Ma Q, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 458-62.
- 53 Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JS. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 431: 220-5.
- 54 Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 560-4.
- 55 Jager M, Tillmann FP, Thornhill TS, et al. Rationale for prostaglandin I<sub>2</sub> in bone marrow oedema--from theory to application. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R120.
- 56 Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 435: 164-70.
- 57 Reis ND, Schwartz O, Militianu D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 371-5.
- 60 Alves EM, Angrisani AT, Santiago MB. The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1247-51.
- 61 Ma HZ, Zeng BF, Li XL (2007) Upregulation of VEGF in subchondral bone of necrotic femoral heads in rabbits with use of extracorporeal shock waves. *Calcif Tissue Int* 81(2):124–131.
- 62 Maria Chiara Vulpiani · Mario Vetrano · Donatella Trischitta, Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up, *Arch Orthop Trauma Surg* (2012) 132:499–508 DOI 10.1007/s00402-011-1444-9.
- 63 Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (suppl 3): 56-60.
- 64 Ficat, R. P. & Arlet, J. Forage-biopsie de la tete femorale dans l'osteonecrose primitive. Observations histo pathologiques portant sur huit forages. *Rev. Rhum.* 31,257–264 (1964).
- 65 Johnson, A. J., Khanuja, H. S. & Mont, M. a. Osteonecrosis of the Femoral Head: Femoral Head Sparing Treatments. *Semin. Arthroplasty* 21, 2–4 (2010).

66 Todd P. Pierce & Julio J. Jauregui & Randa K. Elmallah, A current review of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head, *Curr Rev Musculoskelet Med* (2015) 8:228–232 DOI 10.1007/s12178-015-9280-0.

67 Liu Y, Liu S, Su X (2013) Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxylapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 133(1):125–133.

68 Tetik C et al (2011) Comparison of early results of vascularized and non-vascularized fibular grafting in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop Traumatol Turc* 45(5):326–334.

69 Marker DR, Seyler TM, Ulrich SD, Srivastava S, Mont MA. Do modern techniques improve core decompression outcomes for hip osteonecrosis? *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(5):1093.

70 Yoon TR, Song EK, Rowe SM, Park CH. Failure after core decompression in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*.2001;24(6):316.

71 Parsons, S. J. & Steele, N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 2 Options for treatment. *Curr. Orthop*. 22, 349–358 (2008).

72 Yoo MC, Kim KI, Hahn CS, Parvizi J: Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008,466:1133–1140.

73 Wei BF, Ge XH. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and bone grafting. *Hip Int J Clin Exp Res Hip Pathol Ther*. 2011;21(2):206.

74 S. Rastogi, S. R. Sankineani, H. L. Nag, Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study, *Musculoskelet Surg* (2013) 97:223–228 DOI 10.1007/s12306-013-0273-0.

75 Karatoprak, O. & Karaca, S. Surgical management of avascular necrosis of the femoral head : an update. *Orthop. Res. Rev.* 4, 97–102 (2012).

76 Elena Gasbarra, Fabio Luigi Perrone, Jacopo Baldi, Conservative surgery for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: current options, *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2015; 12(Suppl. 1):43-50 Supplement to n.3 2015.

77 Kim, S.-M. et al. Cementless modular total hip arthroplasty in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis: minimum fifteen-year follow-up. *J. Arthroplasty* 28, 504–9 (2013).