

CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA ÓSTEO-ARTICULAR DO JOELHO EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

CHARACTERIZATION OF BONE JOINT PATHOLOGY OF THE KNEE IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

Caio G. M. Silva, Marzo N. Santos, Alex Guedes, Vitor Antonio Fortuna, Marilda S. Gonçalves, Radovan Borojevic, Gildásio Daltro

Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia; Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia; Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - Salvador, BA, Brasil; Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O estudo descreve os achados clínicos, radiográficos e de ressonância magnética de cinco pacientes portadores de anemia falciforme com diagnóstico de osteonecrose. Os pacientes foram submetidos a questionário específico, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. As avaliações clínicas, graduadas em uma escala funcional, foram confrontadas com os exames de imagem. Verificou-se a presença de anormalidades osteocondrais em todos os casos, com predominância do sexo feminino, sem ocorrência de lesão bilateral. As lesões osteonecroticas secundárias à anemia falciforme apresentaram maior gravidade, com maior tamanho e lesões em diferentes estágios evolutivos em uma mesma articulação, quando comparadas às lesões de origem idiopática. O côndilo medial do fêmur foi o mais afetado pela doença (25%), seguido pela do côndilo lateral - 20%, platô tibial medial - 15%, patela - 15% e fíbula - 10%. A avaliação funcional dos pacientes não apresentou correlação significativa com o número ou gravidade das lesões. A ressonância magnética demonstrou ser um método não invasivo com boa sensibilidade no diagnóstico da osteonecrose do joelho. Apesar do número pequeno de pacientes incluídos no estudo, foi possível identificar diferenças entre a apresentação clínica da doença, a extensão da lesão e os resultados de ressonância magnética, indicando a complexidade da doença na anemia falciforme. Considera-se demanda por nova abordagem terapêutica, por conta das limitações no tratamento: alto custo, demanda por artroplastia em jovens, cirurgias de revisão e complicações operatórias associadas.

Palavras-chave: osteonecrose, anemia falciforme, joelho, medula óssea.

We aimed to describe the clinical, radiographic and magnetic resonance imaging on five patients with sickle cell anemia diagnosed with osteonecrosis. Patients were submitted to a survey, physical examination, laboratory tests and imaging studies. Clinical assessments, graded as a knee score, were confronted with the imaging findings. There was the presence of osteochondral abnormalities in all cases, predominantly female, with no occurrence of bilateral damage. Osteonecrotic lesions secondary to sickle cell anemia had a higher severity, with greater size and lesions in different evolutionary stages in the same joint when compared with lesions of idiopathic origin. The medial femoral condyle was the most affected by the disease (25%), followed by the lateral condyle - 20%, medial tibial plateau - 15%, patella - 15%, and fibula - 10%. The functional assessment score did not correlate significantly with the number or severity of injury. MRI proved to be a noninvasive method with good sensitivity in the diagnosis of osteonecrosis of the knee. Despite the small number of patients included in the study, it was possible to identify differences between the clinical presentation, extent of injury and results of magnetic resonance imaging, indicating the complexity of the disease in sickle cell anemia. It is considered the demand for new therapeutic approach, due to limitations in the treatment: the high cost, demand for arthroplasty in young, revision surgery, and postoperative complications associated.

Keywords: Osteonecrosis, sickle cell disease, knee, bone marrow.

A anemia falciforme representa a patologia genética hereditária monogênica mais comum em nosso país. Essa patologia decorre de mutação genética que substitui o ácido glutâmico pela valina na posição seis da cadeia beta da hemoglobina. No Brasil, em torno de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença na forma homocigótica, com tendência a aumento, devido à miscigenação. O genótipo heterocigótico acomete afrodescendentes no percentual de 10% nos EUA, 6% no Sul e Sudeste do Brasil e aproximadamente 15,7% no Estado da Bahia^(1 23). Na Bahia,

uma em cada 650 crianças que nascem é portadora de doença falciforme e uma em 17 apresenta traço falciforme. Estudos também têm comprovado a presença de hemoglobina S em pessoas com fenótipo branco⁽²³⁾.

A osteonecrose é uma condição relativamente comum entre os doentes com doença falciforme, com prevalência de 3,2 a 26,7%^(4 19 29), que resulta da estase circulatória em uma parte do osso, levando a morte por isquemia dos constituintes celulares do osso e da medula. Existem algumas poucas áreas específicas do esqueleto em que essa condição tem predileção para seu desenvolvimento, incluindo os côndilos femurais e proximal da tíbia. A estase sinusoidal e dos capilares da metafase culminam com crises vaso-oclusivas passageiras (manifestação clínica sem tradução radiográfica), infarto, necrose, colapso subcondral e desestruturação articular, principalmente em sítios cuja circulação colateral é deficiente

Recebido em 15/6/2010

Aceito em 21/9/2010

Endereço para correspondência: Dr. Alex Guedes, Av. Juracy Magalhães Jr., 2426/102, Rio Vermelho, 41940-060 Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: alexguedes2003@yahoo.com.br.

como na epífise femoral proximal, epífise umeral proximal e epífise femoral distal. Há ainda que se considerar as hemartroses relacionadas aos fenômenos tromboembólicos sinoviais e lesões infecciosas diretamente relacionadas a vaso-oclusão^(9 12).

O infarto ósseo, particularmente no joelho, é caracterizado por acometimento subcondral. Ocorre necrose de segmento triangular ou cuneiforme de tecido, cuja base é constituída pela placa óssea subcondral e o ápice pela porção central da epífise. A cartilagem articular permanece viável por conta de sua nutrição, por embebição, pelo líquido sinovial. O osso morto é circundado por adipócitos necróticos que rompem, liberando ácidos graxos que se ligam ao cálcio, formando sabões de cálcio insolúveis que podem persistir pelo resto da vida.

Na fase de resolução, os osteoclastos reabsorvem as trabéculas necróticas e as remanescentes atuam como arcabouço para deposição de osso novo, processo conhecido como substituição arrastada. Nos infartos subcondrais, o ritmo de substituição é lento demais para ser eficaz. Logo, há colapso do osso trabecular necrótico, fratura subcondral e distorção da cartilagem articular^(3 21).

O acometimento do joelho é frequentemente bilateral e predomina nos côndilos femorais com frequência avaliada entre 10 a 15% dos casos. O acometimento da cartilagem físcia pode provocar desvio axial⁽⁹⁾.

O quadro clínico é semelhante à osteonecrose de origem não-falcêmica. O principal sintoma é a dor, variável em intensidade e de início agudo, que piora durante a noite e, após cerca de seis a oito semanas, diminui gradativamente⁽²¹⁾.

Ao exame físico, há hipotrofia do quadríceps, dor à palpação do côndilo femoral afetado, derrame articular e, eventualmente, espessamento sinovial⁽²⁶⁾. Inicialmente a mobilidade é normal ou pouco diminuída; com a progressão da doença há constante dor, diminuição da mobilidade, crepitação, deformidade e aumento de volume, caracterizando artrose secundária⁽²⁵⁾.

As radiografias simples só são úteis após período de três a oito semanas do início dos sintomas, quando são constatadas as primeiras alterações⁽³⁾. Inicialmente, o achatamento do côndilo femoral medial pode ser a única alteração visível. Tardamente, observamos área radiotransparente rodeada por halo esclerótico, conferindo o aspecto radiográfico típico de osteonecrose.

O diagnóstico pode ser realizado precocemente, mediante cintilografia óssea, que costuma indicar hipercaptação do radiofármaco nas áreas afetadas^(7 8 27).

A ressonância nuclear magnética, quando disponível, constitui excelente método diagnóstico. As lesões são demonstradas mais precocemente do que na radiografia simples e suas dimensões melhor avaliadas, além de permitir melhor acesso às condições da cartilagem articular^(9 29). Ainda há certa controvérsia quanto à sua utilização, por conta da possibilidade de resultados falso-negativos em lesões recentes, mesmo diante de mapeamento ósseo positivo⁽²²⁾.

A classificação mais utilizada para osteonecrose do joelho é a de Koshino⁽¹⁷⁾, dividida em cinco tipos, a seguir descritos, de acordo com características radiográficas e achados na cintilografia óssea, também identificadas mediante ressonância nuclear magnética⁽⁹⁾: Tipo 1 - radiografias normais e cintilografia positiva; Tipo 2 - aplanamento do planalto tibial e do côndilo femoral presente nas radiografias e cintilografia positiva; Tipo 3 - radiografias com áreas de radiotransparência rodeadas por halo esclerótico no foco de osteonecrose e presença de esclerose distal a esta e cintilografia positiva; Tipo 4 - radiografias com áreas radiotransparentes, sequestros, halo esclerótico no foco osteonecrotico, esclerose distal a este e cintilografia positiva; e Tipo 5 - radiografias com redução marcante do espaço articular, presença de osteófitos e esclerose subcondral e cintilografia positiva.

O tratamento conservador da osteonecrose do joelho na anemia falciforme tem sido indicado na fase pré-colapso (Koshino I e II). Consiste em orientações sobre descarga de peso sobre o membro afetado, uso de muletas, tratamento farmacológico (anticoagulantes, vasodilatadores, bifosfonados e estatinas), fisioterapia e eletro-estimulação. Objetiva a melhora do quadro doloroso e da função articular, além de prevenir o colapso. Entretanto, a maioria dos casos progride em cinco anos^(11 14) e o tempo médio de seguimento na maioria das publicações é inferior a este intervalo de tempo.

O tratamento operatório é raramente necessário, mas está indicado em caso de artrose secundária avançada⁽⁸⁾. Muheim & Bohne⁽²⁵⁾ recomendaram ainda a osteotomia nos joelhos com deformidade angular. A curetagem e desbridamento das lesões assim como meniscectomias estão contra-indicadas, por favorecer o aparecimento da osteoartrite^(15 18). Artroplastias parciais ou totais estão recomendadas na fase tardia ou nas lesões ósseas cujo tamanho exceda metade do diâmetro do côndilo afetado.

O objetivo deste trabalho constitui a caracterização clínica, funcional, laboratorial e por imagens da patologia ósteo-articular em pacientes portadores de osteonecrose do joelho secundária à anemia falciforme.

Material e Métodos

Foram avaliados os prontuários de 50 pacientes com diagnóstico de doença falciforme, provenientes do Ambulatório de Hematologia e acompanhados no Ambulatório de Ortopedia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (COM-HUPES) – Universidade Federal da Bahia (UFBA), autorizado pela direção clínica do COM-HUPES. Na seleção dos prontuários, foram utilizados como critérios de inclusão: pacientes portadores de doença falciforme, idade superior a doze anos e que apresentassem dor no joelho. Os critérios de exclusão foram: ausência de dor ao exame físico, injeção de corticosteróide intrarticular há menos de seis meses, história de trauma, fratura ou deformidade envolvendo o joelho, neoplasia maligna em atividade, artrites inflamatórias, histórico de piorartrite do joelho ou terapia imunossupressiva.

Os pacientes incluídos no estudo submeteram-se a questionário preenchido pelo médico, onde constavam: identificação do paciente, história clínica incluindo o número de eventos vaso-oclusivos e o histórico da dor no joelho, lateralidade e topografia dos sintomas, dominância e a utilização concomitante de hidroxiuréia.

O exame físico, sempre comparativo, envolveu a inspeção, palpação e manobras especiais buscando definir a categoria da lesão, lateralidade, presença de dor localizada nos joelhos, amplitude e estabilidade articular, presença de contraturas em flexão e limitação da extensão, alinhamento, padrão de marcha e eventual necessidade de auxílio.

Para a avaliação funcional, utilizamos o *Knee Society Score* (Escore da Sociedade de Joelho) que é dividido em

duas etapas: *Knee Score* (Escore do Joelho), graduado em 50 pontos para dor; 25 pontos para amplitude articular; e 25 pontos para estabilidade articular, com subtração de pontos na presença de contratura em flexão, limitação da extensão e desalinhamento. Quanto ao *Functional Score* (Escore Funcional): atribui 50 pontos para subir escadas; e 50 pontos por distância percorrida, com subtração de pontos quando há necessidade do auxílio de muletas ou bengalas (Quadro 1).

A avaliação laboratorial incluiu a análise qualitativa e quantitativa das hemoglobinas mediante eletroforese do sangue periférico em acetato. Foi realizada dosagem do PCR para detecção de talassemia α -2 (detecção de 3,7Kb e deleção de 4,2 Kb).

Quadro 1. “Knee Society Score”.

“KNEE SCORE” (ESCORE DO JOELHO)	PONTOS
<ul style="list-style-type: none"> • Unilateral ou bilateral (joelho oposto substituído com sucesso) • Unilateral, outro joelho sintomático • Artrose múltipla ou enfermidade clínica 	
DOR	
Nenhuma	50
Leve ou ocasional	45
Somente escadas	40
Marcha e escadas	30
Moderada Ocasional	20
Contínua	10
Grave	0
AMPLITUDE DE MOVIMENTO	
5° = 1 Ponto	25
ESTABILIDADE (MOVIMENTO MÁXIMO EM QUALQUER POSIÇÃO)	
Antero-Posterior: <5mm	10
5-10mm	5
10mm	0
Médio-Lateral: <5°	15
6-9°	10
10-14°	5
15° 0	
SUBTRAÇÕES	
Contratura em Flexão 5-10°	- 2
10-15°	- 5
16-20°	- 10
>20°	- 15
Limitação da Extensão < 10°	- 5
10°-20°	- 10
>20°	- 15
Alinhamento 5-10°	0
0-4°	- 3 por grau
11-15°	- 3 por grau
Outro	- 20
“FUNCTIONAL SCORE” (ESCORE FUNCIONAL)	
MARCHA	
Ilimitada	50
>10 quarteirões	40
5-10 quarteirões	30
<5 quarteirões	20
Limitado à casa	10
Restrito	0
ESCADAS	
Normal na subida e na descida	50
Normal na subida; descida com corrimão	40
Subida e descida com corrimão	30
Subida com corrimão; descida incapaz	15
Incapaz	0
SUBTRAÇÕES	
Bengala	- 5
Duas bengalas	- 10
Muletas ou andador	- 20

A avaliação por imagens consistiu do exame radiográfico do joelho, nas incidências ântero-posterior com apoio monopodal, perfil com flexão de 20° e com carga e axial com flexão de 30° e pela ressonância nuclear magnética. As lesões foram estadiadas utilizando a classificação de Koshino⁽¹⁷⁾ (Quadro 2).

Quadro 2. Classificação de Koshino.

ESTADIAMENTO	RADIOLOGIA	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA OU CINTILOGRAFIA
Estágio I	Normal (-)	+
Estágio II	• Aplanamento do planalto tibial e côndilo femoral	+
Estágio III	• Áreas radiotransparentes, halo esclerótico no foco de osteonecrose e áreas de esclerose distais a este	+
Estágio IV	• Áreas radiotransparentes, presença de sequestro, halo esclerótico no foco de osteonecrose e áreas de esclerose distais a este	+
Estágio V	• Redução marcante do espaço articular, presença de osteófitos e áreas de esclerose subcondral	+

Resultados

Neste estudo, a idade dos pacientes variou entre 15 e 54 anos (média de 33 anos); 40% eram do sexo masculino e 60% eram do sexo feminino. Todos os pacientes eram destros; 40% apresentavam lesão no joelho direito e 60% no esquerdo, não observamos acometimento bilateral. Nenhum usou hidroxiuréia. Outras características dos pacientes estão na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes incluídos no estudo.

Paciente	Diagnóstico	Idade	Dominância	Nº de Lesões	Eventos Vasocclusivos	Koshino	Tratamento com Hidroxiuréia
1	SS	26	Direita	1	30	I	Não
2	SS	45	Esquerda	5	45	V	Não
3	SS	25	Esquerda	2	25	III	Não
4	SS	20	Esquerda	6	20	V	Não
5	SS	30	Direita	6	30	V	Não

A proporção de hemoglobina fetal e a coexistência de talassemia α -2 (1 caso, heterozito) estão descritas na Tabela 2.

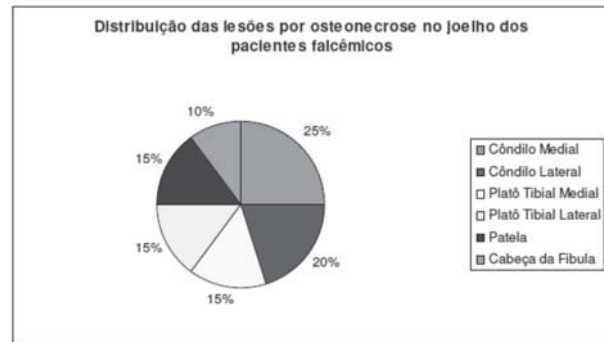
Tabela 2. Proporção de hemoglobina fetal e coexistência de talassemia.

Paciente	Hemoglobina fetal (%)	Talassemia α -2
1	5,4	Não
2	5,2	Não
3	4,8	Não
4	6,8	Heterozigoto
5	3,6	Não

As localizações das lesões no joelho estavam distribuídas em: 25% côndilo medial, 20% côndilo lateral, 15% platô tibial medial, 15% patela e 10% na cabeça da fíbula (Gráfico 1).

O número de lesões encontradas variou entre uma e seis, com média de quatro: quatro foram graduadas até o estágio III; e 16 no estágio V de Koshino. O número de eventos vasocclusivos variou entre 20 e 45, média de 30 concomitantes à dor no joelho. Nas, há os achados radiológicos (Figuras 1 e 2) e

Gráfico 1. Distribuição das lesões por osteonecrose no joelho dos pacientes falcêmicos.



também as imagens observadas na RNM (Figuras 3 e 4) do do paciente n° 4 (Tabelas 1 e 2).

O *Knee Score* variou entre 34 e 83 pontos com média de

Figuras 1 e 2. Radiografias em AP e perfil do paciente n° 4.



55,6. Os pacientes portadores de número maior que cinco lesões (n°s: 2, 4 e 5) apresentaram *Knee Score* menor que aqueles que apresentavam um número menor de lesões (n°s: 1 e 3) (Tabela 3).

O *Functional Score* variou entre zero e 100, com média de 65 pontos (Tabela 3), sem aumento inversamente proporcional ao número de lesões (Gráfico 2).

Figuras 3 e 4. Imagens de RNM ponderadas em T1 do paciente 4, cortes coronal e sagital.



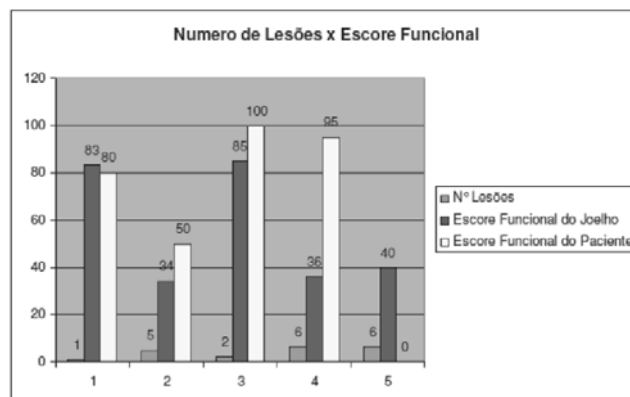
Tabela 3. Achados funcionais de acordo com o *Knee Society Score*.

Paciente	Knee Score	Functional Score
1	83	80
2	34	50
3	85	100
4	36	95
5	40	0
Média	55,6	65

Discussão

Os avanços no conhecimento de novos aspectos moleculares, celulares e clínicos da DF nos confirmam que se trata de uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos clinicamente controláveis. O aumento nas taxas de morbidade na DF são principalmente atribuídas aos danos progressivos e insuficiência de órgãos após o infarto

Gráfico 2. Número de lesões *versus* Escore funcional.



induzido nas crises vaso-oclusivas. A necrose avascular é uma complicação grave e frequente, determinante de morbidade na DF⁽¹⁴⁾. Apesar dos mecanismos envolvidos na patogênese da necrose avascular não estarem esclarecidos, alguns estudos evidenciam seu caráter multifatorial e indicam haver frequência dessa condição entre sub-grupos de indivíduos com doença falciforme. Recentemente, o genótipo do paciente (HbSS, HbSC ou HbAS) foi identificado como maior fator de risco independente para osteonecrose, entre outros indicadores clínico-laboratoriais⁽⁵⁾. Assim sendo, neste estudo, optamos por avaliar uniforme população de portadores HbSS, com alterações articulares mais graves. Apesar de a casuística ser em número reduzido, foi suficiente para fornecer subsídios expressivos.

Um dos pacientes avaliados era heterozigoto para talassemia alfa-2, o que é concordante com a frequência descrita na literatura em pessoas afro-descendentes, de 20 a 25%⁽¹⁾. O percentual da hemoglobina fetal variou de 3,6% a 6,8%, com média de 5,2%. A literatura traz percentual que pode variar entre 2 e 20% em portadores de anemia falciforme, homozigotos para HbS⁽¹¹⁾. Os pacientes descritos neste trabalho estavam na faixa inferior da taxa de hemoglobina fetal, o que também pode explicar a gravidade do quadro clínico observada nesta casuística.

A osteonecrose é mais frequente na cabeça femoral, cabeça umeral, côndilos femorais e ossos curtos da mão e do pé^(10 15 19).

A maior frequência das lesões no quadril e no ombro parece ser justificada pela peculiaridade anatômica nesses sítios, quase inteiramente cobertos por cartilagem articular e quase completamente dependentes do fluxo sanguíneo proveniente da metáfise. No joelho, a situação é diferente; as artérias geniculares superiores e inferiores anastomosam entre si e com o ramo descendente da artéria circunflexa lateral do fêmur, o ramo descendente da femoral para o joelho e a artéria recorrente tibial anterior proporcionando rica circulação colateral, conhecida como rede periarticular do joelho. Há ainda a artéria genicular média, que atravessa o ligamento oblíquo do joelho e irriga a articulação.

Embora a área de carga do quadril sofra maior pressão ($P=F/A$) que a do joelho, não é possível afirmar que o peso influencie no surgimento de osteonecrose, pois o ombro,

segundo sítio em frequência de acometimento, é quase totalmente desprovido de carga.

A fisiopatologia associada ao desenvolvimento de osteonecrose na doença falciforme parece diferir daquela observada nas osteonecroses por outras etiologias. Ao utilizar a ressonância nuclear magnética para quantificar lesões osteonecroticas do joelho, constatamos que as lesões são bem maiores que as lesões observadas nas osteonecroses originadas por outras causas⁽²⁴⁾.

Enquanto que a localização e o tamanho da lesão são diretamente proporcionais ao mecanismo de estresse da cabeça femoral, o maior tamanho e a ampla distribuição da lesão na osteonecrose por anemia falciforme indicam para o fato de que há maior variedade de fatores independentes promotores da oclusão vascular, levando ao quadro clínico ósteo-articular que lhe é peculiar⁽⁷⁾.

Outro fato observado em nosso estudo foi a constatação de osteonecrose em diferentes estágios evolutivos na mesma articulação. Em estudo histológico com 606 casos de osteonecrose da cabeça femoral, observou-se que apenas dois apresentavam lesões em diferentes estágios evolutivos⁽²⁹⁾. Em outro estudo, realizado com três pacientes, também observou-se pelo menos duas lesões osteonecroticas em diferentes estágios evolutivos por articulação⁽¹⁷⁾.

Em nossa casuística, as lesões osteonecroticas estavam distribuídas da seguinte forma: 25% no côndilo medial, 20% no côndilo lateral, 15% no platô tibial medial, 15% na patela e 10% na cabeça da fíbula.

Fica evidente a necessidade de se instituir nova abordagem terapêutica para os pacientes em estudo considerando-se as limitações da artroplastia para pacientes jovens, o alto custo do procedimento, a necessidade de uma cirurgia de revisão em poucos anos e as frequentes complicações cirúrgicas.

Consideramos este trabalho pioneiro, pois não encontramos em nossa revisão quaisquer publicações relativas às alterações osteoarticulares do joelho em pacientes acometidos por anemia falciforme. Esperamos realizar, em futuro próximo, ensaios visando à utilização da terapia celular no tratamento da osteonecrose do joelho nos estágios I e II de Koshino, similarmente aos estudos realizados por outros autores que aplicam esta modalidade terapêutica no tratamento da osteonecrose do quadril secundária a esta patologia.

Referências

- Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rego M, Reis MG, Gonçalves MS. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saude Pub* 21: 292-298, 2005.
- Aglietti P, Insall JN, Buzzi R. Idiopathic osteonecrosis of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 65: 588-597, 1983.
- Ahlback S, Bauer CH, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum* 11: 705-733, 1983.
- Akinola NO, Stevens SM, Franklin IM, Nash GB, Stuart J. Subclinical ischaemic episodes during the steady state of sickle cell anemia. *J Clin Pathol* 45: 902-906, 1992.
- Akinyoola AL, Adediran IA, Asaleye CM, Bolarinwa AR. Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *Int Orthop*. 33(4): 923-6. 2009.
- Almeida A, Roberts L. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 129: 482-490, 2005.
- Al-Rowaih A, Wingstrand H, Linstrand A. Osteonecrosis of the knee. *Acta Orthop Scand* 61: 120-127, 1990.
- Bauer GCH. Osteonecrosis of the knee. *Clin Orthop* 130: 210-217, 1978.
- Catonné Y, Mukasa MM, Rouvillain JL, Ribeyre D. Manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose. *Maîtrise Orthopédique*, p. 135, 2004.
- Daltro GC, Fortuna VA, Araújo MAS, Lessa PIF, Batista Sobrinho UA, Borojevic R. Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta Ortop Bras* 16: 23-27, 2008.
- Gonçalves DA, Peressoni FJ, Pitanga BCP. Disciplina de hematologia. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2004.
- Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg [Am]* 85: 500-504, 2003.
- 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.
- 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]* 88: 2565-2572, 2006.
- Jean-Baptiste G, De Ceulaer K. Actualités des manifestations rhumatologiques des hémoglobinopathies. *Rev Rhum* 70: 157-161, 2003
- Kim YM, Rhyu KH, Lee SH, Kim HJ. Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent? *Clin Orthop Relat Res* 406: 123-128, 2003.
- Koshino T. The treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by high tibial osteotomy with and without bone-grafting or drilling of the lesion. *J Bone Joint Surg [Am]* 64: 47-58, 1982.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Bases Patológicas das Doenças. In: *Distúrbios Hemorrágicos e dos Eritrócitos*. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 651-694, 2005.
- Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sickle cell anemia. *Radiographics* 21: 971-994, 2001.
- Lotke PA, Abend JA, Ecker ML. The treatment of osteonecrosis of the medial femoral condyle. *Clin Orthop* 171: 109-116, 1982.]
- Lotke PA, Ecker ML, Barth P, Lonner JH. Subchondral magnetic resonance imaging changes in early osteoarthritis associated with tibial osteonecrosis. *Arthroscopy* 16: 76-81, 2000.
- Lotke PA, Ecker ML. Current concepts review - Osteonecrosis of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 70: 470-473, 1988.
- Loureiro, MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública* 6: 943-949, 2005.
- Malizos KN, Sifakas MS, Fotiadis DI, Karachalios TS, Soucacos PN. An MRI-based semiautomated volumetric quantification of hip osteonecrosis. *Skeletal Radiol* 30: 686-693, 2001.
- Muheim G, Bohne WH. Prognosis in spontaneous osteonecrosis of the knee. Investigation by radionuclide scintimetry and radiography. *J Bone Joint Surg [Br]* 52: 605-612, 1970.
- Rozing PM, Insall J, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 62: 2-7, 1980.
- Rudberg U, Ahlback S, Uden R. Radiocolloid uptake in spontaneous osteonecrosis of the knee. *Clin Orthop* 287: 25-29, 1993.
- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *New Eng J Med* 340: 1021-1030, 1999.
- Weissman B, Hussain S. Magnetic resonance imaging of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* 17: 637-668, 1991.
- Yamamoto T, Bullough, PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum* 42: 2719-2723, 1999.