

Relato de Caso

**Osteonecrose da cabeça femoral por uso de corticosteroides
no tratamento da COVID-19: relato de caso***Femoral head osteonecrosis following the use of corticosteroids in the
treatment of COVID-19: case report*

Mateus Gonçalves de Sena Barbosa¹, Rafaela Luiza Vilela de Souza², Maria Eduarda Santos Affi Peixoto³, Arthur Carvalho de Oliveira Gonçalves⁴, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain⁵, Adriano Correa Cordeiro⁶, Lucas Hiron Ulhoa Carvalho⁷, Raphael Antunes Lacerda⁸, Josy Maria Maximiano Silva⁹

Barbosa MGS, Souza RLV, Peixoto MESA, Gonçalves ACO, Cherain LGG, Cordeiro AC, Carvalho LHU, Lacerda RA, Silva JMM. Osteonecrose da cabeça femoral por uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19: relato de caso / *Femoral head osteonecrosis following the use of corticosteroids in the treatment of COVID-19: case report*. Rev Med (São Paulo). 2024 jul.-ago.;103(4):e-204032.

RESUMO: A osteonecrose não traumática da cabeça femoral (ONCF) é caracterizada pela morte celular dos osteócitos e alterações nos osteoblastos e osteoclastos, frequentemente causada pelo uso prolongado de corticosteroides. Outros fatores de risco incluem doenças autoimunes, álcool, radioterapia e infecções. O presente relato descreve o caso de um homem de 55 anos que desenvolveu ONCF após tratamento com corticosteroides para COVID-19. A ONCF pode ser insidiosa, manifestando-se com dor e limitação de movimento, sendo a ressonância magnética (RM) o método diagnóstico mais eficaz. O tratamento varia de conservador a cirúrgico, dependendo do estágio da doença. O diagnóstico precoce e o acompanhamento multidisciplinar são essenciais para um melhor prognóstico. Pesquisas futuras devem focar em desenvolver diretrizes de tratamento da COVID-19 que reduzam a incidência de ONCF, explorando alternativas terapêuticas seguras e eficazes.

ABSTRACT: Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (ONHF) is characterized by cell death of osteocytes and alterations in osteoblasts and osteoclasts, often caused by prolonged use of corticosteroids. Other risk factors include autoimmune diseases, alcohol, radiotherapy and infections. This report describes the case of a 55-year-old man who developed ONHF after treatment with corticosteroids for COVID-19. ONHF can be insidious, manifesting with pain and limited movement, with magnetic resonance imaging (MRI) being the most effective diagnostic method. Treatment varies from conservative to surgical, depending on the stage of the disease. Early diagnosis and multidisciplinary follow-up are essential for a better prognosis. Future research should focus on developing COVID-19 treatment guidelines that reduce the incidence of ONCF, exploring safe and effective therapeutic alternatives.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose; Fêmur; Necrose Avascular da Cabeça Femoral; Corticosteroide; COVID-19.

KEY WORDS: Osteonecrosis; Femur; Avascular Necrosis of Femur Head; Corticosteroid; COVID-19.

1. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-1613-3698. E-mail: mateusgonsb@gmail.com

2. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0003-3718-5873. E-mail: rafaluizza@hotmail.com

3. Centro Universitário de Várzea Grande, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Várzea Grande - MT, Brasil. ORCID: 0000-0002-5847-7106. E-mail: mepeixoto@live.com

4. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-8659-6372. E-mail: arthurcarvalho23@hotmail.com

5. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0003-0150-6348. E-mail: lgcherain@gmail.com

6. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-6811-9273. E-mail: adrianocorreacordeiro@gmail.com

7. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Reumatologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-0352-6206. E-mail: lucashiron1@hotmail.com

8. Hospital e Pronto Socorro Municipal Milton. Pessoa Morbeck, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Barra do Garças-MT, Brasil. ORCID: 0000-0002-7197-027X. E-mail: raphael_lacerda_br@hotmail.com

9. Faculdade Atenas Passos, Faculdade de Medicina, Departamento de Farmacologia, Passos-MG, Brasil. Hospital Santa Casa da Misericórdia, Departamento de Farmacologia, Passos-MG, Brasil. ORCID: 0000-0003-3597-3753. E-mail: profa.josymaximiano@gmail.com

Endereço para correspondência: Mateus Gonçalves de Sena Barbosa, mateusgonsb@gmail.com. Rua Formosa, 195, Passos-MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose não traumática da cabeça femoral (ONCF), também denominada necrose avascular da cabeça femoral (NACF), é caracterizada pelo apoptose de osteócitos e alterações da atividade de osteoblastos e osteoclastos, causadas por fatores não traumáticos¹⁻⁶. É uma doença rara, porém, há um número crescente de casos, com destaque para adultos jovens que fazem uso abusivo de corticosteróides^{1,3-8}.

A ONCF está relacionada a diversos fatores de risco que contribuem para o seu desenvolvimento, o que dificulta a determinação do processo patológico exato. Sabe-se que uma das principais causas é o uso prolongado e de doses superiores a 20 miligramas ao dia de corticosteróides^{1,3,4,7-9}. Além disso, estas drogas resultam em hiperlipidemia, que pode causar êmbolos gordurosos que danificam o endotélio vascular, influenciando diretamente na necrose da cabeça femoral^{4,10}. Outrossim existem outros fatores relevantes, como doenças autoimunes (especialmente o lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome antifosfolípide), consumo abusivo de álcool, radioterapia, coagulopatias, hemoglobinopatias e infecção pelo HIV^{1,3-8}.

O quadro clínico pode ser pouco específico e insidioso; deste modo, artralgia, marcha claudicante e limitação do movimento em pacientes abaixo dos 50 anos e com fatores de risco associados sempre devem ser investigados com ressonância magnética (RM) para elucidar o quadro, tendo em vista que este método possui 99% de sensibilidade e especificidade para a ONCF^{1,3,4,7,11,12}. Os achados típicos da RM são áreas de hipossinal em T1 e hipersinal em T2 associadas ao sinal do duplo contorno em T2, sendo este último considerado patognomônico da osteonecrose de cabeça de fêmur^{1,3,5,12}. Além disso, é válida a pesquisa de fatores de risco por meio de hemograma, coagulograma e rastreio de doenças autoimunes para elucidar sua possível contribuição no processo patológico^{3,5,12}.

O surgimento desta condição em pacientes tratados com corticosteroides para COVID-19 representa uma problemática significativa, uma vez que compromete a qualidade de vida dos indivíduos e impõe um fardo adicional ao sistema de saúde.

O impacto social deste problema é profundo, pois a ONCF pode levar à necessidade de intervenções cirúrgicas como a artroplastia de quadril, além de longos períodos de reabilitação^{9,13}. A incapacidade resultante pode afetar a capacidade laboral dos pacientes, gerando consequências econômicas tanto para os indivíduos quanto para a sociedade. Do ponto de vista inovador, este relato de caso sublinha a necessidade de estratégias terapêuticas mais seguras e personalizadas, bem como a urgência em desenvolver tratamentos que minimizem os riscos de efeitos adversos graves, como a ONCF.

Deste modo, neste trabalho apresenta-se um caso clínico de ONCF após uso de corticosteroides durante infecção pela COVID-19.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 55 anos, hígido, não sedentário, não tabagista, com consumo de álcool esporádico, buscou atendimento médico relatando dor à abdução de membros

inferiores seis meses após o uso de corticosteroides durante o tratamento para COVID-19.

O paciente iniciou os sintomas de COVID-19 em 05/02/2021, apresentando dispneia, lombalgia, cefaleia, febre e oscilação da saturação periférica (82 a 88%), quadro que o levou a procurar o serviço de saúde. O paciente recebeu prescrição médica de prednisolona na dose de 40 miligramas de 12 em 12 horas por sete dias. Posteriormente, sob orientação de outro médico, iniciou outro tratamento com prednisolona, na dose de 60 miligramas ao dia por dez dias, Eliquis na dose de 2,5 miligramas de 12 em 12 horas, quando apresentou agravamento do quadro respiratório e indícios de eventos trombóticos.

Realizou tomografia computadorizada (TC) de tórax em 11/02/2021, que constatou acometimento pulmonar bilateral de aproximadamente 50%. Em 16/02/2021, foi submetido à internação, necessitando de oxigenoterapia; os medicamentos, neste período, foram alterados para: prednisolona na dose de 40 miligramas 2 comprimidos e meio após café e após jantar por três dias, diminuindo um quarto da dose a cada três dias até o desmame da medicação; colchicina 0,5 miligrama 1 comprimido a cada 12 horas por dez dias; rivaroxabana 15 miligramas 1 comprimido ao dia por quarenta e cinco dias; dipropionato de beclometasona inalatório 250 microgramas 2 jatos de 12 em 12 horas por trinta dias; acebrofilina 50 miligramas 10 ml de 12 em 12 horas por dez dias; e dipirona monoidratada 1 grama 1 comprimido de 6 em 6 horas se dor ou febre. O paciente obteve alta após 4 dias de internação, mantendo a prescrição hospitalar, e retornou às suas atividades laborais, sem grandes esforços inicialmente.

Seis meses após o quadro de COVID-19, durante esforço físico, o paciente sentiu dores ao deambular, especialmente à abdução dos membros inferiores, do tipo pontada, de moderada intensidade, sem irradiação, com alívio ao repouso. Progressivamente, as dores se tornaram constantes, persistindo ao repouso, e o paciente iniciou um quadro de marcha claudicante.

Ao buscar atendimento ortopédico, evidenciou-se ao exame físico dificuldade e dor ao realizar movimentos como abdução de perna, flexão passiva de quadril, e o teste de Anvil se mostrou positivo (teste responsável por avaliar a integridade do acetábulo). O especialista solicitou RM dos quadris que evidenciou tendinopatia/peritendinite leve na inserção dos glúteos mínimo e médio e bursite trocantérica bilaterais, além de comprometimento bilateral da circunferência articular da cabeça femoral em 50%. Foram encontradas áreas de gordura nas cabeças femorais configurando uma “linha dupla” periférica (sinal do duplo contorno) na sequência T2, com saturação de gordura sugestiva de osteonecrose em consonância com acentuado edema medular.

Após o diagnóstico de osteonecrose não traumática de cabeça femoral bilateral, o paciente procurou a avaliação de outros ortopedistas, que indicaram o tratamento cirúrgico como primeira escolha para o quadro (infiltração local e artroplastia total de quadril), opção que foi rejeitada pelo paciente.

O paciente iniciou uso de colágeno UC2 40 miligramas (colágeno tipo 2) 1 comprimido ao dia, sem orientação médica, seis meses após o diagnóstico de osteonecrose, não tendo mais realizado acompanhamento médico ou outros exames de imagem.

Gradualmente apresentou melhora clínica espontânea, até o completo cessar das dores e da claudicação cerca de um

ano após início do quadro.

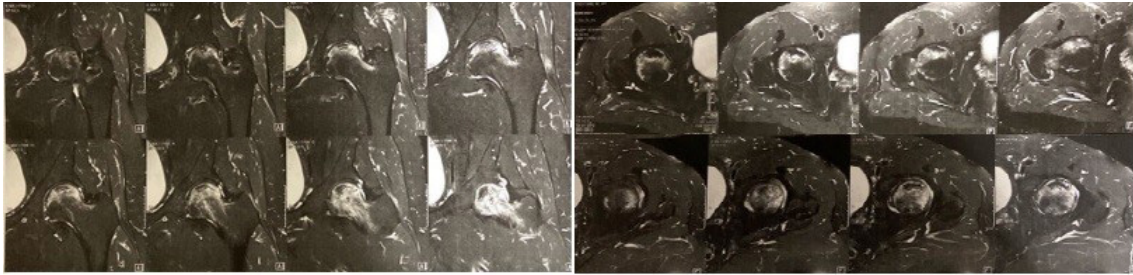


Figura 1 - Ressonância nuclear magnética do fêmur esquerdo na sequência T2 com evidência de necrose avascular da cabeça femoral

DISCUSSÃO

A ONCF acomete majoritariamente homens de 30 a 50 anos^{3,10,14,15} e é uma condição multifatorial, influenciada por diversos fatores de risco. Entre eles, destaca-se a predisposição genética, que desempenha um papel fundamental na suscetibilidade individual à doença⁴. A participação do citocromo P4503A é significativa, pois trata-se de uma enzima hepática responsável pelo metabolismo dos esteroides e pela redução de sua eficácia, e a redução de sua atividade e/ou expressão pode influenciar diretamente o aparecimento da osteonecrose^{11,16}. Alguns estudos envolvendo os genes ABCB1 e GRIN3A (que estão compreendidos na via do glutamato) evidenciam que determinados polimorfismos podem alterar a susceptibilidade à osteonecrose induzida por glicocorticoides, reduzindo a ocorrência da ONCF^{1,17,18}. Além disso, o uso prolongado de corticosteroides, principalmente em doses elevadas (acima de 20 miligramas ao dia), é um fator de risco bem estabelecido para a ONCF^{1,3-5,7,8,15,19}. Condições médicas subjacentes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), discrasias sanguíneas (como anemia falciforme, doença de von Willebrand), HIV e doença de Gaucher, também aumentam a probabilidade de desenvolver ONCF^{3-6,8,15}. Traumas físicos, consumo excessivo de álcool e tabagismo são considerados fatores ambientais que podem contribuir para o desenvolvimento da doença^{3-5,8}.

Os efeitos adversos dos corticosteroides, especialmente a osteonecrose, estão bem documentados na literatura. Estudos recentes indicam que o uso prolongado e em altas doses de corticosteroides pode precipitar a ONCF, particularmente em pacientes com COVID-19 que requerem doses elevadas para controlar a tempestade de citocinas²⁰⁻²⁵. Estudos clínicos e revisões sistemáticas têm sublinhado a relação entre doses elevadas de corticosteroides e o desenvolvimento de ONCF. O uso de dexametasona, um corticosteroide comumente utilizado no manejo de COVID-19 grave, foi particularmente associado a esses riscos^{23,25-28}.

A fisiopatologia da ONCF possui cinco teorias científicas aceitas: suprimento sanguíneo insuficiente, polimorfismo genético e RNA não codificante, redução do potencial osteogênico das células tronco mesenquimais, desordem do metabolismo lipídico e teoria inflamatória que consiste em elevada taxa apoptótica de osteoblastos e osteoclastos que

pode ser diretamente influenciada e agravada pelo estado hiper inflamatório de algumas afecções, como a infecção por COVID-19^{10,11}.

A teoria inflamatória é dividida em isquemia e regeneração: presume-se que origem da isquemia esteja nos vasos que alimentam a epífise, no sangue que irriga a epífise, ou na matriz cartilaginosa ao redor dos vasos que perfuram cartilagem. Segundo esta última teoria, a mudança na composição da cartilagem facilitaria a ruptura dos canais de vascularização da epífise óssea, levando à necrose local^{10,11}. Hofmann et al. sugerem que o próprio vírus SARS-CoV-2 pode ser um fator independente para a ocorrência de ONCF, devido à resposta inflamatória sistêmica intensa que causa vasoconstrição, um mecanismo aceito para a osteonecrose²⁹.

A apresentação clínica da ONCF é altamente variável e muitas vezes insidiosa. Os pacientes podem relatar dor na região da virilha, nádegas ou joelho, que tende a piorar com a atividade física e pode evoluir para uma dor constante, mesmo em repouso^{1,3-7}. A amplitude de movimento do quadril pode ser progressivamente comprometida, levando a uma marcha claudicante^{3,5}. Em estágios avançados, o quadro pode incluir deformidades articulares perceptíveis e dificuldade significativa na realização de atividades diárias em virtude da perda de mobilidade^{1,3-6}.

No exame físico, podem ser observados sinais de sensibilidade à palpação na região do quadril afetado, restrição do movimento articular e possivelmente sinais de comprometimento vascular, como diminuição do pulso femoral ou claudicação^{1,5,6}. A avaliação da marcha e da postura também é importante para identificar quaisquer alterações funcionais decorrentes da ONCF^{1,5,6}.

A RM é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de ONCF, devido à sua alta sensibilidade e especificidade na detecção de alterações ósseas precoces^{1,3-5,7}. A RM pode mostrar características típicas da doença, como áreas de necrose óssea, edema medular e alterações na vascularização local^{1,3-5,7,12}. Na maioria dos pacientes, é possível observar na RM, principalmente na sequência em T2, a demarcação entre o tecido necrótico e o osso viável, manifestada pelo chamado sinal do duplo contorno^{3,5}. A RM, quando realizada repetidamente em pacientes de alto risco auxilia na identificação precoce da fase necrótica⁷. Zhao et al. recomendam a triagem com ressonância magnética

(RM) em intervalos de 3, 6 e 12 meses após a administração de corticosteroides para detectar precocemente a ONCF³⁰. A radiografia simples nas incidências anteroposterior e de perfil do quadril ainda é amplamente utilizada como exame inicial de triagem, mas pode não detectar alterações precoces da doença^{1,3}. A TC pode ser útil para avaliar a extensão das lesões ósseas e possíveis complicações, enquanto a cintilografia óssea pode ajudar a excluir outras causas de dor no quadril^{1,3-7}.

Apesar dos achados clínicos e imaginológicos, a ONCF continua a ser subdiagnosticada em sua fase inicial, culminando em um pior prognóstico, com perda de mobilidade e necessidade de artroplastia total de quadril^{2,3,8}.

Várias condições podem se apresentar com sintomas semelhantes à ONCF e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Isso inclui osteoartrite, osteomielite, fraturas ósseas, bursite trocântérica e outras formas de necrose óssea avascular⁴⁻⁶. Uma avaliação minuciosa dos sintomas, história médica e resultados dos exames complementares é essencial para um diagnóstico diferencial preciso e apropriado^{4,5}.

Não há consenso na literatura quanto ao tratamento da ONCF. As medidas conservadoras incluem repouso, uso de apoio para marcha, fisioterapia, tratamento com ondas de choque, estimulação eletromagnética, oxigenoterapia hiperbárica, medicações orais (bifosfonados, heparina de baixo peso molecular, estatinas ou vasodilatadores) e terapia alvo-molecular^{1,3,5,7,9,12,31,32}. Todavia, o tratamento conservador não apresenta evidência científica significativa na literatura em relação ao prognóstico^{3,4,7,9}.

O tratamento cirúrgico engloba descompressão simples da cabeça femoral, enxertos, injeção de células-tronco mesenquimais, hastes porosas de tântalo, osteotomias femorais e as técnicas artroplásticas^{1,3,4,6,7,9,12,13}. A descompressão central é priorizada nas fases mais precoces da doença, quando ainda não ocorreu colapso da cabeça femoral, a fim de melhorar a sintomatologia do paciente^{2,3,6,7}. Esta técnica consiste em reduzir a pressão intramedular dentro da cabeça femoral e melhorar o fluxo sanguíneo no local da necrose, permitindo o reparo da área lesada, com alívio dos sintomas^{3,6,7}. Todavia, estudos mostram que a descompressão simples não parece alterar a evolução da doença^{2,9,12}. Enxertos ósseos não vascularizados e enxertos ósseos vascularizados são mais indicados em pacientes jovens, e buscam elaborar um arcabouço ósseo bem estruturado de modo a impossibilitar o achatamento da cabeça femoral^{3,5}. A injeção de células-tronco mesenquimais é uma terapêutica ainda incipiente que na teoria promove regeneração óssea, com diminuição da necrose^{3,33}. Osteotomias, implantes de tântalo, artrodese, ressecção artroplástica são pouco realizados^{3,5}. A artroplastia total do quadril é o tratamento cirúrgico de escolha nos estágios avançados da doença em que há colapso estabelecido da cabeça femoral^{1-3,5,9,13,34}.

O prognóstico da ONCF pode variar significativamente

com base em vários fatores, incluindo o estágio da doença, a extensão das lesões ósseas e a resposta ao tratamento^{1,3,4,12,35}. Lesões menores e diagnóstico precoce tendem a ter melhores resultados, enquanto lesões mais extensas ou não tratadas podem progredir para o colapso da cabeça femoral e necessidade de intervenção cirúrgica, com implantação de prótese coxofemoral^{2-4,12,35}.

Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo ortopedistas, reumatologistas, radiologistas e fisioterapeutas, é essencial para garantir o melhor resultado clínico possível para os pacientes com ONCF^{3,4}. O acompanhamento regular e a monitorização cuidadosa da progressão da doença são fundamentais para ajustar o plano de tratamento e otimizar os resultados a longo prazo.

Uma das principais limitações deste relato de caso é a sua natureza anedótica, que impede a generalização dos achados. Embora o caso forneça uma visão valiosa sobre a associação entre o uso de corticosteroides e a ONCF em pacientes com COVID-19, são necessários estudos prospectivos e de larga escala para confirmar estes achados. Além disso, a ausência de dados longitudinais limita a compreensão dos desfechos a longo prazo para estes pacientes.

CONCLUSÃO

A osteonecrose de cabeça femoral é uma condição rara subdiagnosticada de origem multifatorial com prognóstico potencialmente limitante. O uso de corticosteroides em doses elevadas diárias é uma etiologia bem estabelecida para o quadro. O quadro clínico é variável, podendo ser assintomático nas fases incipientes da doença. A RM é considerada o padrão ouro para o diagnóstico. O tratamento pode variar desde medidas conservadoras, como repouso e fisioterapia, até procedimentos cirúrgicos complexos, como a artroplastia total do quadril. O prognóstico da osteonecrose de cabeça femoral varia conforme o estágio da doença, a extensão das lesões ósseas e a resposta ao tratamento. A identificação precoce e o monitoramento contínuo são cruciais para minimizar o impacto desta condição debilitante.

Embora os corticosteroides sejam eficazes na gestão de casos graves de COVID-19, é vital equilibrar seus benefícios com os riscos potenciais. Futuras pesquisas devem focar na identificação de fatores de risco específicos e na determinação de doses seguras de corticosteroides que minimizem a probabilidade de ONCF. Ensaios clínicos rigorosos e estudos observacionais de longo prazo são essenciais para elucidar a relação causal e desenvolver protocolos de tratamento mais seguros. A inovação em terapias anti-inflamatórias alternativas, que ofereçam benefícios semelhantes sem os riscos associados aos corticosteroides, também é uma área promissora de investigação.

Contribuição dos autores: Mateus Gonçalves de Sena Barbosa: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Rafaela Luiza Vilela de Souza: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Maria Eduarda Santos Affi Peixoto: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Arthur Carvalho de Oliveira Gonçalves: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Luiz Gabriel Gonçalves Cherain:

levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Adriano Correa Cordeiro: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Lucas Hiron Ulhoa Carvalho: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Raphael Antunes Lacerda: levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação. Josy Maria Maximiano Silva: supervisão e orientação, levantamento de dados do caso, seleção de artigos, escrita do texto, revisão e formatação.

REFERÊNCIAS

- Liu LH, Zhang QY, Sun W, Li ZR, Gao FQ. Corticosteroid-induced Osteonecrosis of the Femoral Head: Detection, Diagnosis, and Treatment in Earlier Stages. *Chin Med J [Internet]*. 2017;130(21):2601-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.217094>
- Miyahara HS, Rosa BB, Hirata FY, Gurgel HMC, Ejnisman L, Vicente JRN. What is the role of core decompression in the early stages of osteonecrosis of the femoral head? Evaluation of the surgical result by functional score and radiological follow-up. *Rev Bras Ortop [Internet]*. 2018;53(5):537-42. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2018.07.013>
- Souza MH, Ranzoni LV, Ejnisman L, Vicente JRN, Croci AT, Campos GHM. Osteonecrose da cabeça femoral: Artigo de atualização. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo) [Internet]*. 2022;57(03):351-9. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1736308>
- Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop [Internet]*. 2015;6(8):590-601. Doi: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v6.i8.590>
- Gomes L. Osteonecrose da Cabeça Femoral. In: *Cirurgia Preservadora do Quadril Adulto [Internet]*. unknown; 2015. p. 429-48.
- Inácio FM, Inácio F. Necrose avascular da cabeça do fêmur do diagnóstico ao tratamento: um estudo de revisão de literatura. *Braz J Dev [Internet]*. 2022;8(10):69056-63. <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/53477>
- Wang A, Ren M, Wang J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A systematic review of the literature. *Gene [Internet]*. 2018;671:103-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.091>
- Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg [Internet]*. 1999;7(4):250-61. Doi: <http://dx.doi.org/10.5435/00124635-199907000-00005>
- Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? A Ten-Year Update. *J Bone Joint Surg Am [Internet]*. 2015;97(19):1604-27. Doi: <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.O.00071>
- Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. *Injury [Internet]*. 2016;47 Suppl 6:S16-26. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30835-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30835-X)
- Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther [Internet]*. 2006;80(4):396-402. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2006.07.004>
- Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg [Internet]*. 2014;22(7):455-64. Doi: <http://dx.doi.org/10.5435/JAAOS-22-07-455>
- Wang C, Peng J, Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: A review. *Exp Ther Med [Internet]*. 2014;8(3):700-6. Doi: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2014.1811>
- Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res [Internet]*. 2010;468(10):2715-24. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-010-1292-x>
- Cui L, Zhuang Q, Lin J, Jin J, Zhang K, Cao L, et al. Multicentric epidemiologic study on six thousand three hundred and ninety five cases of femoral head osteonecrosis in China. *Int Orthop [Internet]*. 2016;40(2):267-76. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-015-3061-7>
- Tokuhara Y, Wakitani S, Oda Y, Kaneshiro Y, Masada T, Kim M, et al. Low levels of steroid-metabolizing hepatic enzyme (cytochrome P450 3A) activity may elevate responsiveness to steroids and may increase risk of steroid-induced osteonecrosis even with low glucocorticoid dose. *J Orthop Sci [Internet]*. 2009;14(6):794-800. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00776-009-1400-5>
- Huang R, Zhan Q, Hu W, Yang R, Cheng N, Han Y, et al. Association of ABCB1 and CYP450 Gene Polymorphisms and their DNA Methylation Status with Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head in the Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers [Internet]*. 2020;24(12):789-97. Doi: <http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2020.0201>
- Zhang Z, Li Y, Liu H, Shi J, Li X, Jiang W. ABCB1 polymorphisms associated with osteonecrosis of the femoral head. *Int J Clin Exp Pathol [Internet]*. 2015;8(11):15240-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823873>
- Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty [Internet]*. 2015;30(9):1506-12. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.036>
- Sakellariou E, Argyropoulou E, Karampinas P, Galanis A, Varsamos I, Giannatos V, et al. A Comprehensive Review of COVID-19-Infection- and Steroid-Treatment-Associated Bone Avascular Necrosis: A Multi-Study Analysis. *Diagnostics (Basel) [Internet]*. 2024;14(3). Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14030247>
- Shetty GM. Double Trouble-COVID-19 and the Widespread Use of Corticosteroids: Are We Staring at an Osteonecrosis Epidemic? *Indian J Orthop [Internet]*. 2022;56(2):226-36. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s43465-021-00546-8>
- Veizi E, Erdoğan Y, Sezgin BS, Karaman Y, Kılıçarslan K, Fırat A. The painful joint after COVID-19 treatment: A study on joint osteonecrosis following COVID-19-related corticosteroid use. *Jt Dis Relat Surg [Internet]*. 2023;34(1):75-83. Doi: <http://dx.doi.org/10.52312/jdrs.2023.895>

23. Velchov V, Georgiev P, Tserovski S, Tsenkov T, Alexiev V. Corticosteroid-Associated Avascular Necrosis of the Femoral Head in Patients with Severe COVID-19: A Single-Center Study. *Med Sci Monit* [Internet]. 2023;29:e940965. Doi: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.940965>
24. Parikh S, Gomez O, Davis T, Lyon Z, Corces A. Avascular Necrosis as a Sequela of COVID-19: A Case Series. *Cureus* [Internet]. 2023;15(2):e35368. Doi: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.35368>
25. Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Beware of Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head in the Treatment of COVID-19-Experience and Lessons from the SARS Epidemic. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2021;15:983-95. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S298691>
26. Hassan AAA, Khalifa AA. Femoral head avascular necrosis in COVID-19 survivors: a systematic review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2023;43(9):1583-95. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-023-05373-8>
27. Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017;28(3):1027-34. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3824-z>
28. Tan RSJ, Ng KT, Xin CE, Atan R, Yunus NM, Hasan MS. High-Dose versus Low-Dose Corticosteroids in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2022;36(9):3576-86. Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2022.05.011>
29. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2004;319(4):1216-21. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.114>
30. Zhao FC, Li ZR, Guo KJ. Clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head induced by steroids. *Orthop Surg* [Internet]. 2012;4(1):28-34. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1757-7861.2011.00163.x>
31. Wang C, Sun W, Ling S, Wang Y, Wang X, Meng H, et al. AAV-Anti-miR-214 Prevents Collapse of the Femoral Head in Osteonecrosis by Regulating Osteoblast and Osteoclast Activities. *Mol Ther Nucleic Acids* [Internet]. 2019;18:841-50. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtn.2019.09.030>
32. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty* [Internet]. 2010;25(6 Suppl):118-23. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2010.05.005>
33. Hernigou P, Trousselier M, Roubineau F, Bouthors C, Chevallier N, Rouard H, et al. Stem Cell Therapy for the Treatment of Hip Osteonecrosis: A 30-Year Review of Progress. *Clin Orthop Surg* [Internet]. 2016;8(1):1-8. Doi: <http://dx.doi.org/10.4055/cios.2016.8.1.1>
34. Sultan AA, Mohamed N, Samuel LT, Chughtai M, Sodhi N, Krebs VE, et al. Classification systems of hip osteonecrosis: an updated review. *Int Orthop* [Internet]. 2019;43(5):1089-95. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-018-4018-4>
35. Ito H, Matsuno T, Omizu N, Aoki Y, Minami A. Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2003;85(6):796-801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931794>

Recebido: 08.11.2022

Aceito: 29.07.2024