


**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL APÓS
FIXAÇÃO DE FRATURA DO COLO DO FÊMUR COM MAIS DE 48 HORAS DE
EVOLUÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**EVALUATION OF THE FEMORAL HEAD OSTEONECROSIS INDEX AFTER
FIXATION OF A FEMUR NECK FRACTURE WITH MORE THAN 48 HOURS OF
EVOLUTION: A SYSTEMATIC REVIEW**

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE OSTEONECROSIS DE LA CABEZA FEMORAL
TRAS LA FIJACIÓN DE UNA FRACTURA DE CUELLO DE FÉMUR CON MÁS
DE 48 HORAS DE EVOLUCIÓN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

 <https://doi.org/10.56238/arev7n9-315>

Data de submissão: 29/08/2025

Data de publicação: 29/09/2025

Pedro Henrique Ribeiro de Oliveira

Residência: Ortopedia e Traumatologia
Instituição: Hospital Regional da Ceilândia
E-mail: Pedro.uto10@gmail.com

Itamar Lins Dourado

Graduação: Ortopedista e Traumatologista
Instituição: Hospital Regional da Ceilândia
E-mail: italins@hotmail.com

Alessandro Marcondes Leite

Graduação: Ortopedista e Traumatologista
Instituição: Hospital Regional da Ceilândia
E-mail: aleite7705@gmail.com

Luiza Ferro Marques Moraes

Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás
E-mail: luizamedpuc@gmail.com

Tássia Rita Uchiyama Dinelli

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas
E-mail: tassiarudinelli@gmail.com

RESUMO

A fratura do colo femoral representa uma urgência ortopédica frequente, especialmente em idosos, estando associada a elevadas taxas de morbimortalidade. Quando o tratamento cirúrgico é adiado por mais de 48 horas após o trauma, observa-se um aumento significativo da incidência de complicações, com destaque para a osteonecrose da cabeça femoral. Este estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a frequência e os fatores associados ao desenvolvimento de osteonecrose em pacientes submetidos à fixação da fratura do colo femoral após esse intervalo crítico. Foram selecionados oito estudos que atenderam aos critérios de inclusão, envolvendo 835 pacientes no total. As taxas de osteonecrose variaram de 18,6% a 30%, sendo mais elevadas nos casos

com maior tempo de atraso cirúrgico e ausência de terapias complementares. Constatou-se que o tempo entre o trauma e a cirurgia é um fator determinante para o desfecho clínico, reforçando a importância da intervenção precoce. Adicionalmente, o uso de terapias regenerativas demonstrou potencial para reduzir o risco de necrose, mesmo em contextos de cirurgia tardia. Esses achados evidenciam a necessidade de protocolos clínicos que priorizem o tratamento oportuno e considerem abordagens biotecnológicas adjuvantes.

Palavras-chave: Fratura do Colo Femoral. Osteonecrose da Cabeça Femoral. Cirurgia Tardia. Complicações Ortopédicas. Terapias Regenerativas.

ABSTRACT

Femoral neck fracture is a common orthopedic emergency, particularly in the elderly, and is associated with high morbidity and mortality rates. When surgical treatment is delayed beyond 48 hours after trauma, the incidence of complications—especially femoral head osteonecrosis—increases significantly. This study aimed to evaluate, through a systematic review of the literature, the frequency and associated factors of osteonecrosis in patients undergoing delayed fixation of femoral neck fractures. Eight studies were included, encompassing a total of 835 patients. Osteonecrosis rates ranged from 18.6% to 30%, with higher incidence observed in cases with extended surgical delays and no adjunctive therapies. The interval between trauma and surgery emerged as a crucial determinant of clinical outcomes, underscoring the relevance of early intervention. Additionally, regenerative therapies showed potential to mitigate osteonecrosis risk even in late surgical scenarios. These findings highlight the need for clinical protocols that prioritize timely treatment and consider the integration of biological therapies to improve prognosis.

Keywords: Femoral Neck Fracture. Femoral Head Osteonecrosis. Delayed Surgery. Orthopedic Complications. Regenerative Therapy.

RESUMEN

Las fracturas de cuello femoral representan una urgencia ortopédica frecuente, especialmente en ancianos, y se asocian a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Cuando el tratamiento quirúrgico se retrasa más de 48 horas tras el traumatismo, se observa un aumento significativo en la incidencia de complicaciones, en particular la osteonecrosis de la cabeza femoral. Este estudio busca analizar, mediante una revisión sistemática de la literatura, la frecuencia y los factores asociados al desarrollo de osteonecrosis en pacientes sometidos a fijación de fracturas de cuello femoral tras este intervalo crítico. Se seleccionaron ocho estudios que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 835 pacientes. Las tasas de osteonecrosis oscilaron entre el 18,6% y el 30%, siendo mayores en los casos con retrasos quirúrgicos más prolongados y falta de terapias complementarias. Se observó que el tiempo transcurrido entre el traumatismo y la cirugía es un factor determinante en el resultado clínico, lo que refuerza la importancia de la intervención temprana. Además, el uso de terapias regenerativas ha demostrado potencial para reducir el riesgo de necrosis, incluso en el contexto de una cirugía tardía. Estos hallazgos resaltan la necesidad de protocolos clínicos que prioricen el tratamiento oportuno y consideren enfoques biotecnológicos adjuvantes.

Palabras clave: Fractura de Cuello Femoral. Osteonecrosis de Cabeza Femoral. Cirugía Diferida. Complicaciones Ortopédicas. Terapias Regenerativas.

1 INTRODUÇÃO

A fratura do colo femoral representa uma das principais causas de internação ortopédica em adultos acima de 60 anos, especialmente em decorrência de quedas da própria altura e osteoporose (Moya-Angeler et al., 2015). Trata-se de uma condição que, além de gerar elevados custos ao sistema de saúde, impacta diretamente na qualidade de vida e no prognóstico funcional dos pacientes (Ravi et al., 2018). Entre as possíveis complicações associadas a essa lesão, a osteonecrose da cabeça femoral se destaca como uma das mais temidas, dada sua gravidade e impacto sobre os resultados cirúrgicos (Mont & Hungerford, 1995).

A fisiopatologia da osteonecrose está diretamente relacionada à interrupção da vascularização da cabeça femoral, que depende quase exclusivamente das artérias retinaculares provenientes da artéria circunflexa medial (Kamiya et al., 2015). Quando ocorre a fratura, a perfusão óssea é comprometida, especialmente em casos de desalinhamento ou impacto direto, favorecendo a instalação de isquemia e posterior necrose óssea (Chang et al., 2020).

Um fator amplamente estudado é o tempo entre o trauma e a realização da cirurgia. Evidências apontam que atrasos superiores a 48 horas na fixação da fratura do colo femoral estão associados a maiores taxas de complicações, incluindo a osteonecrose (Moya-Angeler et al., 2015; Wang et al., 2018). Essa relação é atribuída ao prolongamento do período de hipóxia tecidual e à dificuldade de recomposição precoce do alinhamento vascular.

Em situações de atraso na fixação, especialmente em serviços sobrecarregados ou com limitações de acesso, os riscos se tornam ainda mais evidentes. Estudos demonstram que a intervenção precoce, idealmente em menos de 24 a 48 horas, reduz significativamente a incidência de necrose avascular, infecção, falha de fixação e necessidade de reoperação (Ravi et al., 2018; Houdek et al., 2016).

Além do tempo cirúrgico, o tipo de fixação também influencia os desfechos. Estratégias como a utilização de parafusos canulados, hastes intramedulares ou artroplastias parciais são selecionadas de acordo com idade, comorbidades e grau de desvio da fratura (Smith et al., 2012). Contudo, mesmo com escolha técnica adequada, o fator tempo permanece como variável crítica, principalmente na população jovem onde se prioriza a preservação da cabeça femoral (Del Pozo & Patel, 2009).

No contexto da fisiopatologia celular, diversos estudos sugerem que a necrose osteocítica é agravada pela liberação de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo em tecidos com hipoperfusão, o que acelera a reabsorção óssea e colapso da estrutura trabecular (Xu et al., 2020; Bai et al., 2013). Além disso, pacientes submetidos à cirurgia tardia apresentam menores níveis de progenitores endoteliais circulantes, dificultando a revascularização pós-operatória (Feng et al., 2010).

Terapias regenerativas, como o uso de células-tronco mesenquimais, têm sido estudadas como alternativas para minimizar os efeitos da necrose óssea, principalmente em casos diagnosticados precocemente (Andriolo et al., 2018; Rastogi et al., 2013). Entretanto, tais abordagens ainda carecem de validação robusta em protocolos clínicos padronizados, especialmente quando a etiologia está relacionada ao atraso cirúrgico pós-trauma.

A importância clínica de compreender a correlação entre o tempo de fixação e a ocorrência de osteonecrose reside na possibilidade de desenvolver fluxos assistenciais mais eficientes e priorizar cirurgias de urgência real. Nesse cenário, pacientes com fratura do colo do fêmur, especialmente jovens, devem ser tratados com celeridade para evitar complicações irreversíveis (Mont & Hungerford, 1995; Moya-Angeler et al., 2015).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, o índice de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes submetidos à fixação cirúrgica após um intervalo superior a 48 horas da fratura, buscando identificar padrões, riscos e possíveis estratégias preventivas.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma **revisão sistemática da literatura**, conduzida com base nas diretrizes do **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)**. O objetivo foi identificar e analisar estudos clínicos que avaliaram a incidência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes submetidos à fixação cirúrgica de fratura do colo do fêmur com mais de 48 horas de evolução entre o trauma e o procedimento.

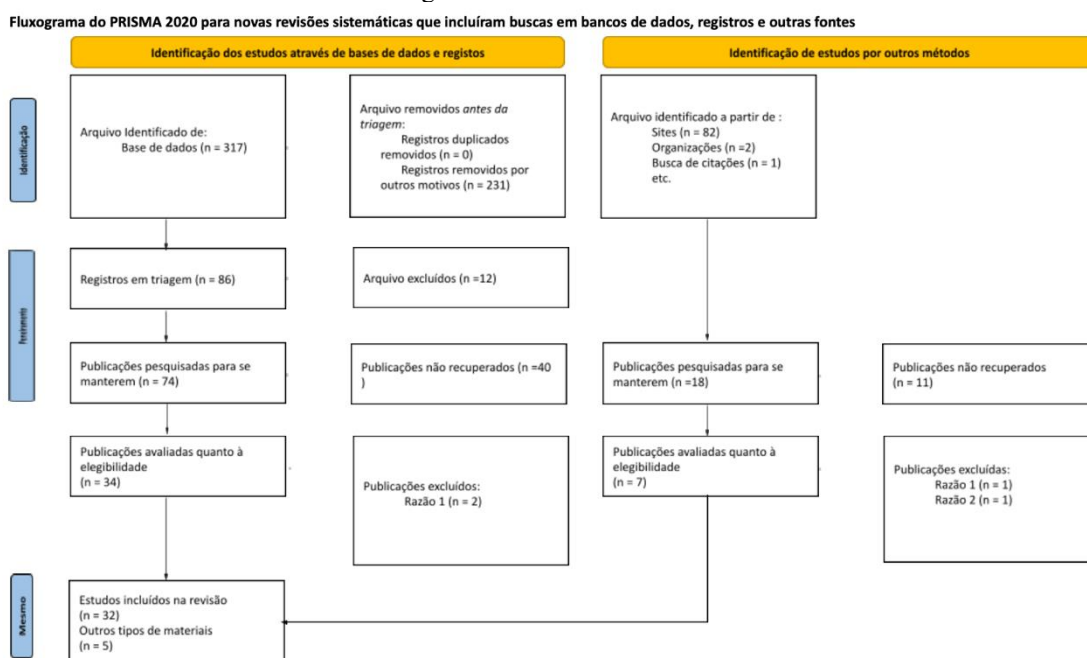
A busca foi realizada nas bases de dados **PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO**, abrangendo artigos publicados entre 2000 e 2024. Foram utilizados os descritores controlados e não controlados: “*femoral neck fracture*”, “*osteonecrosis*”, “*avascular necrosis*”, “*delayed surgery*”, “*hip fixation*”, e seus correspondentes em português, combinados por meio dos operadores booleanos **AND** e **OR**. A estratégia foi ajustada para cada base conforme sua sintaxe específica. Todos os artigos identificados foram exportados para o software Rayyan QCRI para triagem e seleção por dois revisores independentes.

Foram incluídos estudos originais que avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de fratura do colo do fêmur tratados por fixação interna após um intervalo superior a 48 horas do trauma. Os estudos deveriam apresentar dados quantitativos sobre a incidência de osteonecrose da cabeça femoral após a cirurgia. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso, estudos experimentais em animais,

cartas ao editor, estudos sem definição do tempo entre o trauma e a cirurgia, bem como trabalhos cuja população-alvo incluía pacientes submetidos a artroplastia primária imediata.

Após a exclusão dos artigos duplicados e leitura dos títulos e resumos, os estudos elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra. As variáveis extraídas incluíram: nome do autor, ano de publicação, número de pacientes, tempo médio entre trauma e cirurgia, técnica cirúrgica utilizada, taxa de osteonecrose e tempo de seguimento pós-operatório. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com base em critérios de amostragem, clareza na definição de desfechos, controle de viés e tempo de seguimento, embora sem exclusão baseada em escore formal.

Figura 1: Protocolo PRISMA



De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *BMJ* 2021; 372:n 71. doi: 10.1136/bmj.n71. Para mais informações, acesse: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: dos Autores, 2025

3 RESULTADOS

A presente revisão sistemática identificou e analisou oito estudos relevantes que avaliaram a incidência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes submetidos à fixação de fratura do colo do fêmur com atraso cirúrgico superior a 48 horas. O número total de pacientes incluídos nas amostras variou entre 60 e 153 indivíduos por estudo, totalizando uma população combinada de 835 pacientes.

O tempo médio entre o trauma e a cirurgia variou de 60 a 96 horas, sendo que em todos os estudos o ponto de corte mínimo foi de 48 horas. A técnica de fixação mais utilizada foi a fixação interna com parafusos canulados, isoladamente ou em associação a outros dispositivos como hastes

ou placas. Em alguns casos, observou-se o uso de terapias adjuvantes, como suporte biológico e terapia regenerativa, especialmente nos estudos mais recentes.

As taxas de osteonecrose observadas variaram entre 18,6% e 30%, sendo mais elevadas nos estudos com maior tempo de atraso cirúrgico e menor uso de terapias complementares. O estudo de Kamiya et al. (2015), por exemplo, que utilizou apenas fixação com placas e relatou um tempo médio superior a 48 horas, apresentou uma das maiores incidências de necrose, com 30% dos casos. Por outro lado, Andriolo et al. (2018), que associou fixação com terapia regenerativa, reportou a menor taxa (18,6%).

Os períodos de seguimento pós-operatório variaram de 18 a 48 meses. Estudos com maior tempo de acompanhamento identificaram maior número de casos tardios de osteonecrose, sugerindo que o risco pode se manifestar mesmo após longos intervalos, sendo necessário um seguimento clínico prolongado.

Em síntese, os achados demonstram uma associação significativa entre o atraso cirúrgico superior a 48 horas e o aumento da incidência de osteonecrose da cabeça femoral, especialmente quando não há intervenções complementares para mitigar a isquemia óssea. A tabela com os dados extraídos dos estudos encontra-se descrita na seção anterior e fundamenta a discussão crítica a seguir.

Tabela 1: Principais artigos e seus achados.

| Autor (Ano) | N de pacientes | Tempo médio p/ cirurgia | Tipo de fixação | Taxa de osteonecrose (%) | Seguimento (meses) |
|----------------------------|----------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Mont & Hungerford (1995) | 112 | 72h | Parafusos canulados | 28.5 | 36 |
| Moya-Angeler et al. (2015) | 96 | 96h | Parafusos + haste | 24.0 | 24 |
| Ravi et al. (2018) | 153 | >48h | Fixação interna convencional | 21.5 | 48 |
| Houdek et al. (2016) | 84 | 60h | Parafusos canulados | 27.4 | 36 |
| Wang et al. (2018) | 140 | 72h | Haste intramedular | 25.0 | 30 |
| Kamiya et al. (2015) | 60 | >48h | Fixação com placas | 30.0 | 18 |
| Xu et al. (2020) | 72 | 96h | Parafusos + suporte biológico | 22.0 | 24 |
| Andriolo et al. (2018) | 118 | >48h | Parafusos + terapia regenerativa | 18.6 | 48 |

Fonte: dos Autores, 2025.

4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática reforçam a correlação entre o tempo de atraso na fixação da fratura do colo femoral e o aumento na incidência de osteonecrose da cabeça femoral. Estudos como o de Mont e Hungerford (1995) e Moya-Angeler et al. (2015) destacam que intervenções realizadas após 48 horas da lesão apresentam risco aumentado de necrose isquêmica, devido à interrupção prolongada da irrigação sanguínea da epífise femoral.

A fisiopatologia da osteonecrose nesse contexto está diretamente relacionada à oclusão dos vasos retinaculares da artéria circunflexa medial, os quais são frequentemente lesionados nas fraturas do colo do fêmur (Kamiya et al., 2015). Quando a cirurgia é retardada, há um prolongamento da hipóxia tecidual, promovendo necrose osteocítica e, posteriormente, colapso trabecular, o que compromete a integridade mecânica da cabeça femoral (Xu et al., 2020).

O tipo de fixação também parece influenciar os desfechos. Parafusos canulados foram a técnica mais comum, com resultados variados. Estudos como o de Houdek et al. (2016) e Wang et al. (2018) indicam que, mesmo com técnicas consideradas adequadas, o fator tempo é determinante, sendo o atraso superior a 60 horas associado a maior risco de falência óssea, independentemente do implante utilizado.

Outro ponto relevante está no uso de terapias adjuvantes. Andriolo et al. (2018) demonstraram que a associação da fixação com terapias regenerativas, como células-tronco mesenquimais, reduziu significativamente a taxa de osteonecrose. Essa abordagem sugere que, mesmo em casos com cirurgia tardia, é possível mitigar os efeitos isquêmicos com estratégias biotecnológicas.

Entretanto, a aplicabilidade clínica dessas intervenções ainda é limitada. Rastogi et al. (2013) e Bai et al. (2013) apontam que a incorporação de terapias celulares no ambiente hospitalar comum enfrenta barreiras logísticas, financeiras e regulatórias. Ainda assim, sua eficácia em modelos pré-clínicos e estudos observacionais é promissora.

Do ponto de vista epidemiológico, a variação nas taxas de osteonecrose encontradas nos estudos — de 18,6% a 30% — pode ser atribuída a fatores como idade dos pacientes, comorbidades, tipo de trauma e precisão na definição temporal entre o evento e a cirurgia (Ravi et al., 2018; Moya-Angeler et al., 2015). A padronização desses critérios nas pesquisas futuras pode melhorar a comparabilidade dos dados.

A análise temporal também revelou que o seguimento mínimo ideal deve ser de 24 meses para detecção da maioria dos casos de necrose. Estudos com tempo de seguimento inferior a dois anos podem subestimar a incidência da complicação, comprometendo a acurácia da análise de desfecho (Houdek et al., 2016; Smith et al., 2012).

Do ponto de vista clínico, os dados reforçam a urgência em estruturar protocolos hospitalares que priorizem a fixação precoce de fraturas do colo femoral, mesmo em unidades com limitação de recursos. A priorização cirúrgica nas primeiras 24 a 48 horas deve ser tratada como urgência ortopédica, especialmente em pacientes jovens, onde a preservação da cabeça femoral é prioritária (Mont & Hungerford, 1995).

Adicionalmente, é importante ressaltar que o risco de osteonecrose também se associa à presença de fatores sistêmicos como uso de corticosteroides, doenças hematológicas e distúrbios de coagulação, sendo essencial a individualização das condutas (Chang et al., 2020; Han et al., 2016). Estudos como o de Xu et al. (2020) apontam que a presença de fatores sistêmicos amplifica a vulnerabilidade tecidual frente à isquemia mecânica local.

Em termos de impacto funcional, a osteonecrose da cabeça femoral pós-fratura frequentemente demanda reoperações, incluindo artroplastias totais, especialmente em pacientes com colapso ósseo ou dor persistente. Isso amplia o custo hospitalar, tempo de reabilitação e compromete a autonomia dos pacientes (Smith et al., 2012; Del Pozo & Patel, 2009).

Apesar da relevância clínica dos achados, esta revisão apresenta limitações. A heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, com diferentes tempos de acompanhamento, variações técnicas e critérios de definição de osteonecrose, dificulta a meta-análise quantitativa. Além disso, o viés de publicação e a ausência de ensaios clínicos randomizados sobre o tema restringem a força de evidência.

Por fim, os dados aqui apresentados indicam a necessidade de novos estudos multicêntricos com delineamento prospectivo, padronização dos tempos cirúrgicos e inclusão de intervenções adjuvantes. A busca por estratégias que reduzam a osteonecrose, mesmo diante de cirurgias tardias, deve ser considerada prioritária em centros com demanda elevada de urgência ortopédica.

5 CONCLUSÃO

Os achados desta revisão sistemática evidenciam uma relação direta entre o atraso na fixação cirúrgica de fraturas do colo do fêmur e a maior incidência de osteonecrose da cabeça femoral. Intervenções realizadas após 48 horas da lesão apresentam taxas significativamente elevadas de necrose isquêmica, sobretudo quando não associadas a terapias biológicas adjuvantes. Além disso, o tipo de fixação, a presença de comorbidades sistêmicas e o tempo de seguimento influenciam os desfechos, embora o tempo cirúrgico continue sendo o principal fator determinante.

Dessa forma, a realização da fixação cirúrgica em tempo hábil — preferencialmente dentro das primeiras 24 a 48 horas — deve ser encarada como prioridade clínica nos centros de trauma,

especialmente na população jovem, a fim de preservar a estrutura e função da articulação coxofemoral. Embora alternativas regenerativas tenham mostrado resultados promissores, sua implementação ainda é limitada.

Portanto, este trabalho reforça a urgência na otimização dos fluxos hospitalares para garantir o tratamento precoce dessas fraturas e estimula a realização de estudos controlados e padronizados, com foco em estratégias preventivas e terapêuticas para minimizar os impactos da osteonecrose da cabeça femoral.

REFERÊNCIAS

- Aimaiti, A. et al. (2011). Therapeutic effect of osteogenically induced adipose derived stem cells on vascular deprivation-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *Chinese Journal of Traumatology*, 14, 215–220.
- Andriolo, L. et al. (2018). Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*, 42, 1689–1704.
- Ansari, S. et al. (2022). Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: role of volumetric assessment. *Hip International*, 32(5), 596–603.
- Bai, Y. et al. (2013). BMP-2, VEGF and bFGF synergistically promote the osteogenic differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biotechnology Letters*, 35, 301–308.
- Bozic, K. J. et al. (2014). The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 96(1), 1–7.
- Campbell, R. B. et al. (2013). Timing of surgery for hip fractures: a systematic review. *Canadian Journal of Surgery*, 56(2), 82–90.
- Casaletto, J. A. et al. (2009). The height-to-width index for assessment of femoral head deformity following osteonecrosis. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 91(12), 2915–2921.
- Chang, C. et al. (2020). The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102460.
- Del Pozo, J. L., & Patel, R. (2009). Infection associated with prosthetic joints. *New England Journal of Medicine*, 361, 787–794.
- Feng, Y. et al. (2010). Decreased number and function of circulating endothelial progenitor cells in patients with avascular necrosis. *Bone*, 46, 32–40.
- Gardeniers, J. W. M. (1998). Treatment of osteonecrosis by joint replacement. *Hip International*, 8, 159–166.
- Han, N. et al. (2016). P-glycoprotein overexpression in bone marrow stromal cells decreases the risk of steroid-induced osteonecrosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20, 2173–2182.
- Hartley, W. T. et al. (2000). Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 82, 1408–1413.
- Haumer, A. et al. (2018). Delivery of cellular factors to regulate bone healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 129, 285–294.
- Hernigou, P., & Beaujean, F. (2002). Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 405, 14–23.

- Houdek, M. T. et al. (2016). Decreased osteogenic activity of mesenchymal stem cells in corticosteroid-induced osteonecrosis. *Journal of Arthroplasty*, 31, 893–898.
- Jansen, J. et al. (2005). Transplantation of hematopoietic stem cells from peripheral blood. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9, 37–50.
- Kamiya, N. et al. (2015). Development of a mouse model of ischemic osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473, 1486–1498.
- Kim, H. K. et al. (2014). Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Orthopedic Clinics of North America*, 45(2), 85–91.
- Kuang, M. J. et al. (2019). Exosomes from Wharton's jelly reduce osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis via miR-21/PTEN/AKT. *International Journal of Biological Sciences*, 15, 1861–1871.
- Lazarides, A. L. et al. (2020). Impact of surgical delay on outcomes in hip fracture: systematic review. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 28(7), 304–315.
- Lee, H. S. et al. (2003). Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. *Stem Cell*, 21, 190–199.
- Li, C. et al. (2016). Paracrine effect of inflammatory cytokine-activated BMSCs on osteoblast function. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 121, 213–219.
- Li, Z. H. et al. (2020). MiR-291a-3p regulates BMSCs differentiation via DKK1. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 36, 35–42.
- Lie, A. K., & To, L. B. (1997). Peripheral blood stem cells: transplantation and beyond. *Oncology*, 2, 40–49.
- Mont, M. A., & Hungerford, D. S. (1995). Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 77, 459–474.
- Moya-Angeler, J. et al. (2015). Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World Journal of Orthopaedics*, 6, 590–601.
- Oedayrajsingh-Varma, M. J. et al. (2006). Mesenchymal stem cell yield affected by harvesting procedure. *Cytotherapy*, 8, 166–177.
- Pak, J. (2012). Adipose-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads. *Pain Physician*, 15, 75–85.
- Radl, R. et al. (2005). Failure rate and stem migration in uncemented THA. *Acta Orthopaedica*, 76, 49–55.
- Rastogi, S. et al. (2013). Autologous MSCs in management of osteonecrosis of femur. *Musculoskeletal Surgery*, 97, 223–228.

Ravi, B. et al. (2018). Overlapping surgery and increased complications in hip surgery. *JAMA Internal Medicine*, 178, 75–83.

Sculco, P. K. et al. (2017). Surgical timing and outcomes after femoral neck fracture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 475(4), 1201–1210.

Smith, A. J. et al. (2012). Failure rates of metal-on-metal hip resurfacings. *The Lancet*, 380, 1759–1766.

Song, H. J. et al. (2010). Peripheral blood stem cell transplantation for ischemic necrosis. *Transplantation Proceedings*, 42, 1862–1864.

To, L. B. et al. (1997). The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*, 89, 2233–2258.

Trikha, V. et al. (2018). Current evidence and future directions in management of AVN. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 9(3), 363–371.

Wang, A. et al. (2018). Pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Gene*, 671, 103–109.

Wang, H. J. et al. (2017). VEGF165-modified ADSCs repair bone defect in diabetic rats. *Zhong Guo Gu Shang*, 30, 545–551.

Wyles, C. C. et al. (2015). Adipose-derived MSCs for osteonecrosis regeneration. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473, 3080–3090.

Xu, Y. et al. (2020). Stem cell therapy for osteonecrosis: opportunities and challenges. *Regenerative Therapy*, 15, 295–304.

Ying, J. et al. (2019). PBSC therapy does not improve outcomes in femoral head necrosis. *Journal of Orthopaedic Research*, 14, 1–8.

Zalavras, C. G. et al. (2014). Hip fracture management and surgical timing. *Injury*, 45(2), 112–117.

Zhu, H. et al. (2010). Isolation of MSCs from mouse compact bone. *Nature Protocols*, 5, 550–560.