



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença de Legg-Calvé-Perthes **Uma revisão atualizada**

Cláudia Silvana de Sousa do Nascimento

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jorge Fernando Pon Nunes

Covilhã, maio de 2016

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Jorge Fernando Pon Nunes, por toda a paciência, disponibilidade, dedicação e conhecimento comigo partilhado.

Aos meus familiares, por me terem apoiado incessantemente ao longo de todo este percurso.

Resumo

A doença de Legg-Calvé-Perthes, também conhecida como osteocondrite deformante juvenil e descrita pela primeira vez no início do século XX, teve o seu nome em honra dos cirurgiões ortopédicos Arthur Legg, Jacques Calvé e Georg Perthes. Merecedora de destaque em idades pediátricas pela deformação femoral que provoca, a doença de Perthes permanece como uma das condições mais controversas em pediatria ortopédica, afetando principalmente crianças entre os 2 e os 12 anos de idade. Com uma etiologia provavelmente multifatorial, uma interrupção do aporte sanguíneo para a cabeça do fêmur, a qual produz uma necrose isquêmica, parece ser o evento catalisador das mudanças estruturais subjacentes à doença.

Apesar do amplo debate acerca da sua abordagem diagnóstica e terapêutica idónea, sabe-se hoje que, se não tratada convenientemente, poderá resultar em perda da esfericidade da cabeça femoral, com possível desenvolvimento de dor, limitação da amplitude de movimentos, instabilidade da anca e, em última instância, osteoartrite precoce da anca. O seu tratamento consiste em evitar a deformação irreversível da cabeça femoral, mantendo-a centrada no acetábulo. Assim sendo, um diagnóstico precoce torna-se imperativo. Perante um quadro suspeito, a radiografia simples da anca em incidência ântero-posterior e lateral em posição de Lauenstein poderá ser suficiente para que se estabeleça um diagnóstico correto, permitindo também a estratificação do estágio e extensão da doença.

Atualmente, o tratamento padrão baseia-se no método da contenção, seja cirúrgica ou não cirúrgica. Embora este método produza resultados satisfatórios, principalmente em crianças mais novas, a crescente compreensão no que respeita à fisiopatologia da doença tem tornado possível o debate acerca de novas abordagens terapêuticas que visam atuar em diferentes fases da história natural da doença. Para além de serem menos invasivas, estas novas abordagens poderão, no futuro, proporcionar um tratamento curativo para a doença de Legg-Calvé-Perthes.

Palavras-chave

Doença de Legg-Calvé-Perthes, Osteocondrite Deformante Juvenil, Doença de Perthes, Osteonecrose Avascular, Displasia da Anca.

Abstract

Also known as osteochondritis deformans juvenilis, Legg-Calve-Perthes disease, described for the first time in the beginning of the 20th century, had its name in honor of the orthopedic surgeons Arthur Legg, Jacques Calvé and Georg Perthes. Deserving a special standout for the femoral deformation that it induces, Perthes disease remains as one of the most controversial conditions in orthopedic pediatrics, mainly affecting children between 2 and 12 years old. With a probable multifactorial etiology, an interruption of the blood supply to the femoral head, which produces an ischemic necrosis, seems to be the catalyzing event of the structural changes underlying the disease.

Despite the wide debate about its proper diagnostic and therapeutic approach, it's known today that, if not conveniently managed, could end up in loss of the femoral head's sphericity, with possible development of pain, limited range of motion, hip instability and, ultimately, early osteoarthritis of the hip. The treatment's main goal is to avoid irreversible deformation of the femoral head, by keeping it centered in the acetabulum in order to preserve the hip mobility. Consequently, an early diagnosis becomes imperative. Before a suspicious case, a plain radiography of the hip in anteroposterior and lateral projection in Lauenstein's position could be enough to establish an accurate diagnosis, also allowing stratification of the disease's stage and extension.

Currently, standard treatment is based on the contention method, whether it is surgical or non-surgical. Although this method produces satisfactory results, particularly in younger children, the growing understanding regarding the physiopathology of the disease has made possible the debate about new therapeutic approaches that aim to act in different phases of the disease's natural history. In addition to being less invasive, this new approaches may, in the future, provide a curative treatment for Legg-Calve-Perthes disease.

Keywords

Legg-Calve-Perthes Disease, Osteochondritis Deformans Juvenilis, Perthes Disease, Avascular Necrosis, Hip Dysplasia.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice	v
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Acrónimos.....	ix
1. Introdução	1
1.1 Objetivos	3
2. Metodologia	4
3. Doença de Legg-Calvé-Perthes	5
3.1 Epidemiologia	5
3.2 Etiologia e Fatores Associados	5
3.3 Anatomia e Embriologia	6
3.4 Fisiopatologia	7
3.4.1 Fase Inicial (Estágio Avascular)	8
3.4.2 Fase Tardia (Estágio de Reparação Vascular)	9
3.5 Apresentação Clínica.....	9
3.6 Estudos Laboratoriais	10
3.7 Estudos Imagiológicos.....	11
3.8 Sistemas de Classificação	12
3.9 Manejo Clínico	15

3.10 Métodos de Tratamento.....	16
3.11. Tratamento não cirúrgico	17
3.12. Tratamento Cirúrgico	18
3.12.1. Osteotomia Femoral Proximal de Varização	19
3.12.2. Osteotomia Inominada de Salter	20
3.12.3. Acetabuloplastia em Shelf.....	21
3.12.4. Osteotomia Pélvica Tripla	21
3.13. Sequelas	22
3.14. Prognóstico.....	23
4. Conclusão e Perspetivas Futuras	24
5. Referências Bibliográficas	26

Lista de Figuras

Figura 1 - RMN em fase inicial da doença de LCP	11
Figura 2 - Classificação da doença de LCP por Waldenström	12
Figura 3 - Classificação da doença de Legg-Calvé-Perthes por Catterall.	14
Figura 4 - Classificação do Pilar Lateral por Herring et al.	15
Figura 5 - Anca em dobradiça.	18
Figura 6 - Diagrama esquemático apresentando as diferentes opções de contenção após necrose avascular da epífise femoral	19

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais diagnósticos diferenciais da doença de Legg-Calvé-Perthes	10
Tabela 2 - Classificação da doença de Legg-Calvé-Perthes por Catterall	13
Tabela 3 - Classificação da doença de Legg-Calvé-Perthes por Salter e Thompson	14
Tabela 4 - Classificação do Pilar Lateral por Herring.....	15

Lista de Acrónimos

LCP	Legg-Calvé-Perthes
VS	Velocidade de Hemossedimentação
PCR	Proteína C reativa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
IL-1 β	Interleucina 1 β

1. Introdução

“Uma obscura afeção da articulação coxofemoral” (1)

Foi assim que, em 1910, Arthur Thornton Legg descreveu aquela que se tornaria numa das mais enigmáticas condições pediátricas, a doença de Legg-Calvé-Perthes (LCP). De forma interessante, nesse mesmo ano, Jacques Calvé e Georg Perthes publicariam trabalhos com constatações semelhantes, fundamentando aqueles que são hoje os alicerces da doença de LCP. Por esta razão, a doença viria posteriormente a ser batizada em sua honra (1,2). Mais tarde, em 1922, Henning Waldenström estabeleceu as bases para o estadiamento radiográfico e avaliação histopatológica, originando o primeiro sistema de classificação da doença de que há registo (1,3).

Embora de ocorrência rara, a doença de Perthes (LCP) afeta cerca de 0,2 a 19,1 em cada 100.000 crianças (4) e destaca-se pelas suas pronunciadas sequelas, quando negligenciada (5). Pensa-se que a imaturidade esquelética, associada a anormalidades na estrutura e função vascular desempenhem um papel fulcral na fisiopatologia da doença, ainda que a sua etiologia franca e evento catalisador primordial permaneçam obscuros (5). O conhecimento atual aponta para uma etiologia multifatorial. Diversos fatores ambientais foram implicados, de entre os quais se destacam a raça, o índice de massa corporal, o trauma repetido e as anormalidades sanguíneas (4,6). De especial relevo é a influência de determinantes genéticos associados a formas familiares da doença (7).

O evento inicial na doença de Perthes é a necrose avascular que compromete a cabeça do fémur, seja por insultos únicos ou repetidos (8). Após a necrose isquémica observa-se um desequilíbrio a nível da reabsorção óssea, favorecendo a atividade osteoclástica em detrimento da osteoblástica (9). Esta assimetria metabólica é responsável por perda significativa de tecido ósseo e consequente enfraquecimento da cabeça femoral (9), o que, de forma inexorável, conduz a fragmentação e colapso da epífise. Como o osso necrótico é incapaz de suportar a carga normal imposta sob a articulação, os micro-danos acumulam-se, levando posteriormente à fragmentação e compactação adicional do osso subcondral (8). Tais eventos são responsáveis pela deformação óssea evidenciada na doença de LCP (10). Quando o fluxo sanguíneo é restabelecido, este pode não ocorrer de forma simétrica, provocando um distúrbio no crescimento e deformação adicional da cabeça femoral (8,9).

A doença de Perthes manifesta-se tipicamente por claudicação periódica que se faz acompanhar de dor de características mecânicas. Marcha de trendelenburg numa criança deverá alertar o clínico para um possível diagnóstico de LCP (11). Ao exame objetivo, a

palpação profunda da anca desperta dor na zona anterior e posterior (12). Como consequência da deformação articular a amplitude de movimentos da anca é muitas vezes prejudicada, inicialmente com limitação da abdução e rotação interna e, em fases mais tardias, em todos os eixos (11,12).

Com o auxílio da clínica e anamnese, o diagnóstico da doença de LCP é radiológico. A radiografia simples é o método de eleição tanto para diagnóstico quanto para estadiamento, sendo que a doença é considerada ativa enquanto a epífise femoral proximal se apresentar esclerótica (13). Outros métodos imagiológicos mais precisos estão disponíveis para a obtenção de informações mais detalhadas, quando necessário (11). De entre os principais diagnósticos diferenciais destacam-se a arterite séptica, a sinovite transitória e a artrite idiopática juvenil (12). Para um preciso diagnóstico deverão também ser ponderadas as alterações analíticas, os antecedentes pessoais e história do doente, tal como salientado ao longo deste trabalho.

Por forma a melhor determinar a extensão da doença, estratificar o risco e prognóstico e delinear a abordagem terapêutica ideal, vários sistemas de classificação têm sido descritos. A primeira classificação da doença de que há registo remonta a 1922, quando Waldenström estabeleceu 4 estágios de progressão radiológica da doença de LCP (3). Nos anos subsequentes e com base em alterações radiológicas, diversos outros sistemas foram desenvolvidos, de entre os quais se destacam, por ordem cronológica, o modelo de Catterall, o de Salter e Thompson e o de Herring (14). Alguns estudos apontam a classificação do pilar lateral de Herring como aquela com maior grau de confiabilidade entre-avaliadores (15), embora nenhum dos sistemas de classificação se tenha mostrado incontestavelmente superior e a sua escolha na prática clínica seja muitas vezes ditada pela preferência do cirurgião.

Perante um quadro de LCP o principal objetivo terapêutico é a preservação da mobilidade da anca. Para tal é necessário que se evite a deformação irreversível da cabeça femoral, mantendo-a centrada no acetábulo. Esta deformação comporta um elevado risco de instabilidade articular, com possível desenvolvimento, a longo prazo, de coxartrose (5). Deverão ser levados em consideração a idade de surgimento dos sintomas, a amplitude de movimentos da anca, a extensão de envolvimento da cabeça do fémur, assim como a presença ou ausência de extrusão da mesma, uma vez que estes fatores serão decisivos para o delineamento da abordagem terapêutica (13).

O tratamento baseia-se no método da contenção, seja cirúrgica ou não cirúrgica, estando a última apenas reservadas para crianças com idade inferior a 5 anos e para pacientes que não tenham critérios de elegibilidade ou não tolerem um procedimento mais invasivo (13). A escolha do método cirúrgico deverá ser adaptada de acordo com a experiência e preferência

do cirurgião, tendo em conta o perfil de cada doente, assim como o seu contexto psicossocial (11).

As complicações e sequelas da doença de Perthes tanto a curto quanto a longo prazo estão principalmente relacionadas com a incongruência de superfícies entre a cabeça do fémur e o centro do acetábulo (13). Ainda que cerca de 60% a 80% dos pacientes se apresente com bons resultados a longo prazo, sequelas da doença, com especial ênfase para a coxartrose precoce, poder-se-ão desenvolver, principalmente em crianças com idade superior a 13 anos (16,17). *Coxa irregularis*, *coxa magna*, *coxa brevis*, impacto femoroacetabular e, em casos raros, osteocondrite dissecante são outras das possíveis sequelas da doença (13,18).

Por ser uma doença de diagnóstico simples e com tratamento marcadamente benéfico, quando atempado, uma abordagem e intervenção precoces tornam-se cruciais. Por esta razão se salienta a importância do reconhecimento de um quadro típico da doença de Perthes a nível dos Cuidados de Saúde Primários, pois só assim se poderá garantir a correta referência e manejo da doença, prevenindo as suas consequências mais nefastas.

1.1 Objetivos

- Elaborar uma revisão atualizada sobre a doença de Legg-Calvé-Perthes, uma afeição relativamente incomum, mas que deve ser tida em conta no diagnóstico diferencial dos pacientes que se apresentam com sintomatologia e radiologia compatíveis;
- Apresentar os dados científicos mais recentes no que toca à sua etiologia, epidemiologia e fisiopatologia;
- Delinear qual a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica, com base na apresentação clínica e prognóstico expectável;
- Alertar para as sequelas da doença de Legg-Calvé-Perthes e possíveis complicações;
- Analisar e dar a conhecer os mais recentes avanços no que toca ao tratamento e compreensão da doença, assim como perspectivas e possíveis abordagens futuras.

2. Metodologia

Por forma a concretizar os objetivos supracitados, realizou-se uma revisão da literatura através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados internacionais PubMed, Medscape e livros com mérito científico, utilizando as palavras-chave: “Legg-Calve-Perthes disease”, “osteochondritis deformans juvenilis”, “Perthes disease”, “avascular necrosis” e “hip dysplasia”. Foram selecionados os artigos relevantes publicados em inglês, português e espanhol, sem limite temporal relativamente à data da publicação. Sempre que uma referência dos artigos selecionados foi considerada pertinente procedeu-se à consulta do artigo original.

3. Doença de Legg-Calvé-Perthes

3.1 Epidemiologia

Com bilateralidade não síncrona em 10 a 15% dos casos, calcula-se que a doença de Perthes (LCP) atinja desde 0,2 a 19,1 em cada 100.000 crianças entre os 2 e os 12 anos, e que seja 4 a 5 vezes mais comum em crianças do sexo masculino (4,5). No entanto, ao longo da literatura, estes números apresentam variações, por vezes significativas, o que se deverá tanto a diferenças populacionais, quanto à utilização de métodos de estudo heterogêneos e denominadores populacionais distintos (4).

3.2 Etiologia e Fatores Associados

Embora a sua etiologia franca seja desconhecida, conhecem-se hoje vários fatores relacionados com o surgimento da doença de LCP.

A raça é considerada um fator etiológico chave, sendo a incidência menor em indivíduos do Leste Asiático e maior em caucasianos (4,11). Uma meta-análise publicada em 2012 no *American Journal of Epidemiology*, que incluiu 21 estudos sobre a doença de LCP, descrevendo 27 populações em 16 países diferentes, determinou que a taxa de incidência da mesma era de 2,9 para indivíduos da Ásia Meridional vs. indivíduos do Leste Asiático; e de 8,8 para indivíduos caucasianos vs. indivíduos do Leste Asiático (intervalo de confiança de 95%) (4). Nesta meta-análise, a incidência em negros não foi considerada. A latitude é também um forte preditor da doença. A cada 10° de aumento na latitude, foi associado um aumento de 1,44 vezes na sua incidência (4).

A obesidade constitui um sinal de risco clínico para a doença de LCP, não só através de fatores mecânicos, como também por um possível papel da leptina na patogénese da doença (11,19). A leptina, uma hormona polipeptídica sintetizada e secretada pelos adipócitos, tem como função primordial a regulação da massa de tecido adiposo e peso corporal. Para além desta, crescem-lhe ainda funções a nível da hematopoiese, angiogénese, resposta inflamatória e imune e formação óssea (20,21). Indivíduos obesos apresentam níveis aumentados de leptina circulante (21). Um estudo caso-controlo publicado em 2013 encontrou níveis de leptina circulante significativamente mais altos em pacientes com doença de LCP, comparativamente ao grupo de controlo. Estes apresentavam ainda níveis de recetores da hormona mais baixos e um índice de resistência à leptina mais alto (6).

A influência genética é também um fator documentado. O gene COL2A1, existente no braço longo (q) do cromossoma 12 é responsável pela formação da cadeia pro-alfa1 de colagénio tipo II, existente primariamente na cartilagem (22). Foi descrita uma mutação neste gene em duas gerações de uma família, cuja doença afeta 4 membros do sexo masculino (7).

Outros estudos sugerem ainda o trauma repetido, anormalidades no suprimento sanguíneo, distúrbios da coagulação (tais como a mutação no fator V de Leiden (23)), atraso na idade óssea, baixa estatura, toma prolongada de corticoides, sinovite da anca, exposição passiva ao fumo do tabaco e nível socioeconómico baixo, como possíveis fatores etiológicos (4,11,24,25,26).

3.3 Anatomia e Embriologia

A morfogénese dos membros inferiores inicia-se por volta das 4 semanas de gestação, sendo ligeiramente atrasada em relação à dos membros superiores. No final da 7ª semana, o membro inferior sofre rotação medial de 90°, estando totalmente formado no final da 8ª semana. A maior parte dos ossos dos membros, fémur inclusive, forma-se por um processo de ossificação endocondral, tendo início sobre uma peça de cartilagem hialina. Forma-se um centro de ossificação primária, na parte média da diáfise, permitindo o crescimento longitudinal do osso, surgindo, mais tardiamente e nos primeiros anos de vida, os centros de ossificação secundária - um em cada epífise. Estes, contrariamente aos primários, permitem um crescimento radial (27).

O tecido ósseo formado nos centros secundários, origina tanto as cartilagens articulares, quanto as epifisárias ou de conjugação. As primeiras persistirão por toda a vida, não contribuindo para a formação de tecido ósseo, enquanto que as segundas serão responsáveis pelo crescimento longitudinal do osso. O desaparecimento dos discos epifisários por ossificação ocorre por volta dos 20 anos, determinando o fim do crescimento ósseo (27).

O fémur é o mais longo e pesado osso humano, correspondendo a cerca de um quarto da altura do indivíduo. As suas extremidades ou epífises são formadas por osso esponjoso, com uma delgada camada superficial compacta. A diáfise é quase totalmente compacta, com uma pequena quantidade de osso esponjoso na sua parte profunda, delimitando o canal medular. A sua extremidade proximal consiste numa cabeça, num colo trapezoide e em 2 trocânteres. A cabeça do fémur consiste em dois terços de uma esfera, coberta por cartilagem articular, excetuando na fóvea, uma depressão medial por onde passa o ligamento da cabeça do fémur (27).

A articulação coxofemoral é uma enartrose concordante, significando que as suas superfícies articulares se adaptam mutuamente e por completo, permitindo movimentação em 3 eixos ou

circundação, sem ser necessária a interposição de nenhuma outra estrutura. Por esta razão, em condições normais, a cabeça do fémur articula-se com o acetábulo, uma cavidade caliciforme na face lateral do osso da anca, formada pelo ísquio, ílio e púbis (27).

O suprimento arterial da cabeça e colo do fémur é feito pelos ramos medial e lateral da artéria circunflexa femoral - originados da artéria femoral profunda, um ramo da artéria ilíaca externa; assim como pelo ramo posterior da artéria obturatória. Esta última, originando-se da artéria ilíaca interna, envia um ramo acetabular através do ligamento da cabeça do fémur, que irriga a cabeça do fémur (27).

A articulação da anca é inervada pelo ramo articular do nervo para o músculo quadrado femoral. Este tem origem na divisão anterior dos ramos anteriores dos nervos espinais de L4 a S1 (27).

3.4 Fisiopatologia

Merecedora de destaque em idades pediátricas devido à deformação femoral que provoca, a doença de LCP permanece como uma das condições mais controversas em pediatria ortopédica. Com uma etiologia provavelmente multifatorial, uma interrupção do suprimento sanguíneo para a cabeça do fémur, a qual produz uma necrose isquémica, parece ser o evento catalisador das mudanças estruturais subjacentes à doença de LCP (8).

Afetando esqueletos imaturos é uma forma idiopática de osteonecrose asséptica da cabeça do fémur, não estando ainda claro se esta se deverá a apenas um ou a múltiplos episódios de enfarte (8). Desta forma, foi sugerido que anormalidades na estrutura e função vascular, com especial ênfase para a disfunção endotelial, poderiam ser o mecanismo pelo qual a doença se desenvolveria (28). Um estudo de caso-controlo levado a cabo no Hospital Infantil Alder Hey em Liverpool mediu a função endotelial em 149 crianças com doença de LCP e 146 controlos. Através da técnica de dilatação mediada por fluxo na artéria braquial, as alterações de fluxo foram registadas após um estímulo isquémico. Neste, foram detetadas modificações significativas na estrutura vascular em indivíduos com doença de LCP, nomeadamente uma redução na velocidade e fluxo sanguíneo, assim como uma deficiente resposta hiperémica compensatória a um estímulo isquémico (24).

Um estudo publicado em 2014 encontrou níveis aumentados de selectinas E e P em doentes com LCP, comparativamente aos controlos (29). Sendo estas selectinas marcadores de lesão endotelial, os seus níveis aumentados poderão correlacionar-se com o estado inflamatório e pró-trombótico presente na doença de LCP (29).

Estudos em modelos suínos revelaram que a deformação da cabeça do fêmur após necrose isquêmica decorre de um processo complexo (10). Uma série de provas radiográficas demonstrou que a deformação do osso e articulação se inicia nas primeiras fases da doença, progredindo durante o estágio de reabsorção óssea (8).

Após um evento de necrose avascular, a predisposição para alterações a nível da articulação e tecidos circundantes, tais como hipertrofia do ligamento teres e da cartilagem articular com ou sem sinovite, torna-se aumentada (30). Estas alterações, associadas ao espasmo muscular que acarretam, são responsáveis pela extrusão lateral da cabeça do fêmur relativamente ao acetábulo. Consequentemente, este torna-se mais suscetível a stresses fisiológicos, nomeadamente o suporte do peso corporal e a contração muscular que, em situações normais, incidiriam sobre toda a articulação e não apenas sobre a cabeça femoral (31). Como o osso avascular é incapaz de suportar os stresses citados, as trabéculas ósseas colapsam, resultando assim em deformação irreversível da cabeça do fêmur (32). Desta forma, a tendência para a deformação aumenta com o grau de extrusão e, com extrusões superiores a 20% da largura total da epífise, a deformação irreversível é praticamente inevitável (31).

Assim, sob o ponto de vista fisiopatológico, a doença de Perthes ativa pode ser subdividida em dois estágios: um estágio avascular ou inicial, que compreende o período em que há necrose avascular e fragmentação inaugural do osso necrótico; e um estágio de reparação vascular ou tardio/final, em que há fragmentação continuada, reossificação da epífise femoral superior e deformação irreversível da cabeça do fêmur (13).

3.4.1 Fase Inicial (Estágio Avascular)

Neste estágio, as propriedades mecânicas da articulação coxofemoral ficam comprometidas (33). Possíveis explicações para este compromisso precoce incluem: necrose epifisária como resultado do insulto isquêmico; incapacidade do osso necrótico para reparar os micro danos resultantes da pressão de carga normal suportada pela anca; e aumento da calcificação da cartilagem e osso subcondral, tornando-o mais frágil e quebradiço. As trabéculas ósseas enfraquecidas levam ao colapso e fragmentação da epífise (8). Uma vez que, após necrose isquêmica, se verifica um desequilíbrio a nível da reabsorção óssea, favorecendo a atividade osteoclástica em detrimento da osteoblástica (19,34), a fragilidade epifisária torna-a mais propensa a sofrer micro danos. Estes ocorrem com as atividades normais do dia-a-dia, acumulando-se e, posteriormente, levando à fratura subcondral ou compactação, responsável pela deformação óssea nos estágios iniciais da doença de LCP (8,10).

3.4.2 Fase Tardia (Estágio de Reparação Vascular)

Decorrente da necrose isquêmica ocorre uma extensa morte celular na cartilagem epifisária. Sendo esta responsável pelo crescimento radial ou circunferencial do osso, a isquemia provoca uma interrupção do crescimento no centro de ossificação secundário. Quando o fluxo é restabelecido, este pode não ocorrer de forma simétrica, provocando um distúrbio no crescimento e deformação da cabeça do fêmur (8). A revascularização pode ocorrer por um de dois mecanismos: o primeiro, tendo uma duração de semanas, diz respeito a um processo de recanalização dos vasos pré-existentes, enquanto que o segundo passa pela neovascularização, o que pode levar meses ou anos a ocorrer, estando associado a pior prognóstico (35).

A nível histológico, as alterações epifisárias dizem respeito à redução no colagénio e proteoglicanos e à presença de inclusões lipídicas de grandes dimensões (36). Num número substancial de crianças ocorre fusão prematura da placa de crescimento proximal femoral, resultando num encurtamento do colo do fêmur (37).

Com o decorrer da doença, podem também ser observadas alterações metafisárias, nomeadamente um certo grau de alargamento e osteoporose, assim como a formação de um quisto adjacente à placa de crescimento. Este quisto pode ser identificado como falso ou verdadeiro, sendo os primeiros preenchidos com tecido de granulação e os segundos com tecido fibrótico rico em água. As alterações metafisárias estão, normalmente, resolvidas aquando do término da doença (37).

3.5 Apresentação Clínica

Com um início insidioso, a doença de LCP apresenta um curso autolimitado e o fornecimento sanguíneo para a epífise femoral restabelece-se, de forma espontânea, até à normalidade dentro de 2 a 4 anos após a avascularização inicial (37).

O primeiro sinal clínico é, frequentemente, claudicação periódica, muitas vezes notada apenas pelos pais (11). Secundariamente surge dor de características mecânicas, por vezes intermitente. A dor, que pode levar a uma marcha antálgica, surge na região anterior da anca, irradiando para a zona média da coxa, virilha e, por vezes, joelho, segundo o trajeto do nervo obturador (12). A amplitude de movimentos da articulação coxofemoral é também regularmente prejudicada, com limitação da abdução e rotação interna em fases iniciais, o que caracteristicamente origina uma marcha de trendelenburg. Em casos mais severos, pode mesmo haver limitação da mobilidade em todos os eixos, contractura dos músculos adutores e do psoas ilíaco, assim como uma certa dismetria dos membros inferiores (11,12). A palpação profunda da anca desperta dor nas zonas anterior e posterior (12).

3.6 Estudos Laboratoriais

Em casos de suspeita de doença de LCP é aconselhável obter-se um hemograma completo com provas bioquímicas, assim como a determinação do fator reumatoide e estreptolisina, da velocidade de hemossedimentação (VS) e proteína C reativa (PCR) (12). Embora usualmente sem alterações, salvo um esporádico aumento dos dois últimos parâmetros mencionados, os estudos laboratoriais são de extrema importância no que toca ao estabelecimento e exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais (Tabela 1). Para além das entidades apresentadas, o diagnóstico diferencial deve também incluir a fratura do colo do fémur, a osteomielite, o neoplasma e a febre reumática, no entanto, estas ocorrem com menor frequência (12).

Tabela 1 - Principais diagnósticos diferenciais da doença de Legg-Calvé-Perthes (12,38)

	Doença de LCP	Artrite séptica	Sinovite transitória	Artrite Idiopática Juvenil
Idade	2 - 12 anos	1 - 10 anos	3 - 12 anos	1 - 3 anos
Etiologia	Idiopática	Infeção bacteriana, viral ou fúngica	Idiopática	Idiopática
Sintomas	- Coxear progressivo - Dor na coxa, anca e joelho - Sem febre	- Dor articular aguda - Febre - Sintomas sistémicos - Antecedentes de infeção, trauma ou fatores de risco*	- Dor na virilha e coxa - Coxear agudo - Sem febre	- Rigidez matinal - Coxear que melhora ao longo do dia - Picos febris - Erupção cutânea no tronco e extremidades - Uma ou mais articulações podem estar afetadas
Provas analíticas	Tipicamente sem alterações	- Leucocitose - ↑ VS e PCR	- Leucocitose - ↑ VS e PCR	- Fator reumatoide e anticorpos antinucleares positivos
Radiologia	Alterações típicas de acordo com a fase da doença	Aumento do espaço articular, erosão subcondral e osteomielite	Sem alterações	Sinais sugestivos de artrite
Duração	Meses ou anos	Horas ou dias	5 - 7 dias	Crónica

* Cateterização venosa, imunossupressão ou doença articular subjacente

Pela sua similaridade sintomática, a epifisiólise femoral superior é também um importante diagnóstico diferencial da doença de LCP. Embora de ocorrência predominante em indivíduos mais velhos, afeta maioritariamente jovens obesos do sexo masculino, com bilateralidade em até 80% dos casos (39). O diagnóstico diferencial pode facilmente ser estabelecido pela radiografia convencional (40).

3.7 Estudos Imagiológicos

O diagnóstico da doença de Perthes é imagiológico. A radiografia convencional, devido à sua facilidade de utilização e interpretação, assim como reduzidos custos, constitui o método de abordagem inicial mais comumente utilizado para o estudo de quadros dolorosos da anca (12). No caso da doença de LCP, embora a radiografia simples seja suficiente para estabelecer um diagnóstico seguro, devem também ser realizadas incidências ântero-posteriores e laterais em posição de Lauenstein, com a finalidade de determinar o estágio e extensão da doença (11,12). A doença é considerada ativa enquanto a epífise femoral proximal se mostrar esclerótica, com ou sem sinais de colapso e reossificação. O tamanho e forma da cabeça do fêmur devem ser avaliados em todas as radiografias de seguimento (13).

Radiologicamente é tanto possível, quanto desejável, determinar em que fase se encontra a doença, segundo alterações anatômicas na cabeça e colo do fêmur, por daqui advirem importantes decisões respeitantes à terapêutica e prognóstico.

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um método sensível que permite uma avaliação mais precisa da extensão da doença, relativamente à radiologia convencional (41). Achados precoces da doença incluem perda de intensidade de sinal a nível da epífise afetada com deformação da mesma, efusão intra-articular e um núcleo de ossificação pequeno e deslocado lateralmente (41,42) (Figura 1).

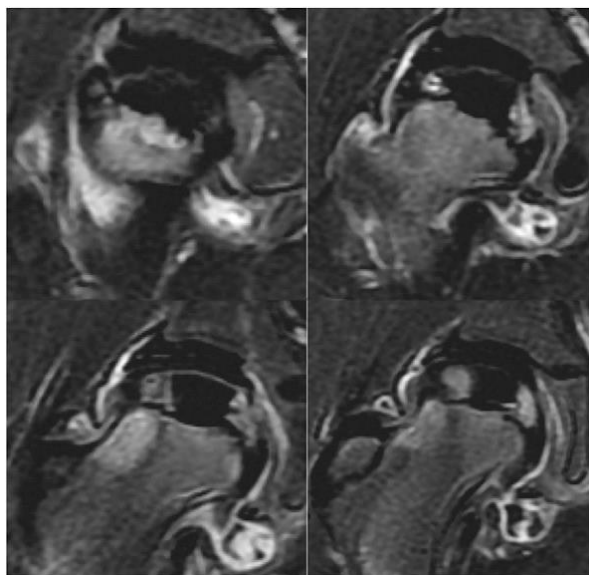


Figura 1 - RMN em fase inicial da doença de LCP. É possível visualizar-se um déficit de perfusão na região central da epífise (área preta), assim como alguma perfusão nas regiões laterais da epífise (áreas cinzentas) (a partir de Kim et al, 2014) (43)

A utilização de RMN de perfusão com contraste permite detetar isquémia em fases mais precoces, sendo superior à RMN não contrastada na avaliação da extensão da necrose nas fases iniciais da doença de Perthes (43).

De especial relevo é também a cintigrafia óssea que fornece um método altamente sensível e específico para a deteção de isquémia femoral precoce (42).

3.8 Sistemas de Classificação

Um sistema de classificação deverá ser aplicável, reproduzível, simples de usar e, tendo por base a extensão da doença, tanto quanto o seu prognóstico e resultados previsíveis, auxiliar o médico na tomada de decisão no respeitante à terapêutica (3).

A primeira classificação da doença de LCP de que há registo remonta a 1922 por Waldenström. Esta classificação estabelece 4 estágios de progressão radiológica da doença (3) (Figura 2).



Figura 2 - Classificação da doença de LCP por Waldenström. Fase de necrose avascular (A e B); fase de fragmentação (C e D); fase de reossificação (E e F); fase de cura (G) (a partir de Kollitz et al, 2013) (3)

Na fase de necrose avascular ou inicial observa-se o sinal de Waldenström (44) (sinal radiológico mais precoce), correspondendo a um aumento do espaço articular, secundário a uma fratura do osso subcondral. É nesta fase em que ocorre a interrupção do aporte vascular para a cabeça do fémur, tornando-o frágil e instável (12).

Durante a fase de fragmentação observam-se traços de fratura perpendiculares à superfície epifisária, com ilhotas ósseas de maior densidade na zona central. Nesta fase inicia-se o processo de reabsorção do osso necrótico (12).

Na fase de reossificação observa-se uma inversão nas zonas de densidade óssea, com maior predominância nas laterais epifisárias. A epífise é revascularizada, formando-se tecido ósseo trabeculado (12).

Finalmente, na fase de cura ou final há substituição completa do tecido necrótico por osso neoformado (12).

Em 1971, Catterall, convencido de que a idade e sexo do indivíduo desempenhariam um importante papel preditor do desenrolar da doença, publicou um sistema de classificação baseado no prognóstico que se tornaria amplamente utilizado na literatura (3,14). Catterall dividiu a doença de Perthes em 4 grupos, de acordo com o envolvimento da cabeça do fémur, determinado radiologicamente (14) (Tabela 2), (Figura 3).

Tabela 2 - Classificação da doença de Legg-Calvé-Perthes por Catterall (a partir de Kuo et al, 2011) (14)

	Envolvimento epifisário	Colapso epifisário	Alterações metafisárias	Características radiográficas
Grupo 1	Porção anterior	Sem colapso	Raras	Absorção completa do tecido necrótico e regeneração
Grupo 2	Maior envolvimento da porção anterior	Colapso do segmento atingido após a fase inicial de reabsorção*	Raras	Em incidência lateral - imagem característica em "V", delimitando a porção avascular
Grupo 3	Quase total	Colapso do segmento central	Proeminentes, com alargamento do colo	Porção lateral epifisária pequena e de aparência osteoporótica
Grupo 4	Total	Colapso total, com achatamento da cabeça do fémur	Muito pronunciadas, afetando a generalidade do fémur	Aparência típica da cabeça em forma de "cogumelo", pelo deslocamento dos fragmentos epifisários anteriores e posteriores

*Não há compromisso da altura epifisária uma vez que, adjacente ao tecido necrótico (com aspeto denso e ovalado), se encontra tecido viável

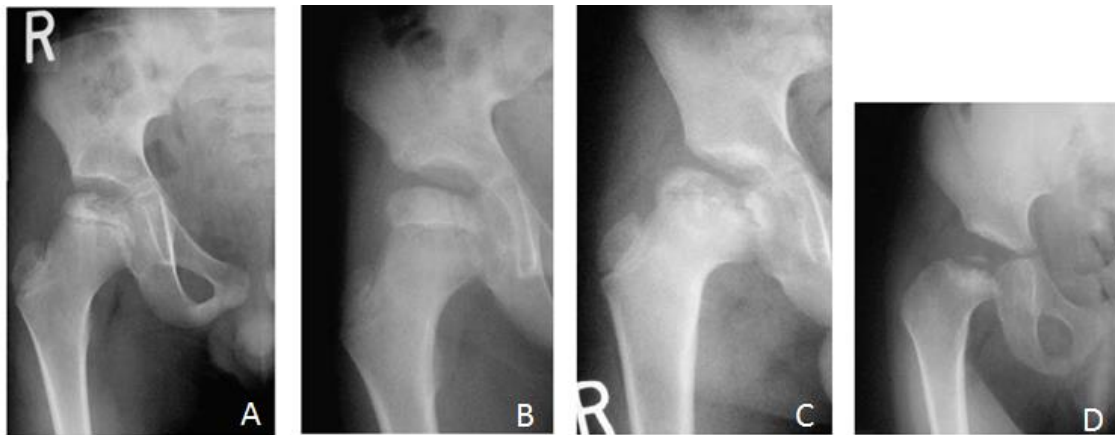


Figura 3 - Classificação da doença de Legg-Calvé-Perthes por Catterall. Radiografias em incidência PA da articulação coxofemoral direita. Grupo 1 de Catterall (A); grupo 2 de Catterall (B); grupo 3 de Catterall (C); grupo 4 de Catterall (D) (a partir de Kuo et al, 2011) (14)

Mais tarde, em 1984, com base num estudo de revisão que abrangeu 1057 crianças afetadas pela doença, Salter e Thompson propuseram um sistema de classificação que categorizava os doentes em apenas dois grupos (14). O objetivo seria fornecer um método de classificação mais simples e de maior confiabilidade, que os agruparia segundo a existência ou não de fratura subcondral. Salter e Thompson acreditavam que o grau de envolvimento da cabeça do fêmur poderia ser antecipado pela extensão da fratura subcondral, sendo esta de elevado valor prognóstico (3,14) (Tabela 3).

Tabela 3 - Classificação da doença de Legg-Calvé-Perthes por Salter e Thompson(3,14)

Grupo A	Envolvimento de menos de metade da cabeça do fêmur
Grupo B	Envolvimento de mais de metade da cabeça do fêmur

No entanto, devido à dificuldade em identificar alguns traços de fratura que se expressam de modo mais subtil, este método foi largamente criticado (35). Surgiu, então, em 1992, a classificação do pilar lateral, por Herring et al., após seguimento radiográfico em incidência ântero-posterior de 86 crianças com a doença de LCP, até que estes atingissem a maturidade óssea. Herring dividiu a cabeça femoral em três pilares, designadamente, central, medial e lateral e correlacionou a forma da mesma, com os resultados esperados (14) (Tabela 4), (Figura 4).

Esta classificação viria a ser alterada, por Herring et al., em 2004, com inclusão de uma nova categoria entre os grupos B e C, que incluía um pilar lateral fracamente ossificado e com perda de mais de 50% da sua altura (14).

Tabela 4 - Classificação do Pilar Lateral por Herring(a partir de Kuo et al, 2011) (14)

	Envolvimento do Pilar Lateral	Envolvimento dos Pilares Medial e Central	Altura do colo do fémur	Prognóstico
Grupo A	Sem envolvimento	Ligeira radiotransparência	Mantida	Bom
Grupo B	<50%	Perda de altura acentuada	>50%	Bom em crianças idade <9 anos
Grupo C	>50%	Perda de altura acentuada	<50%	Reservado

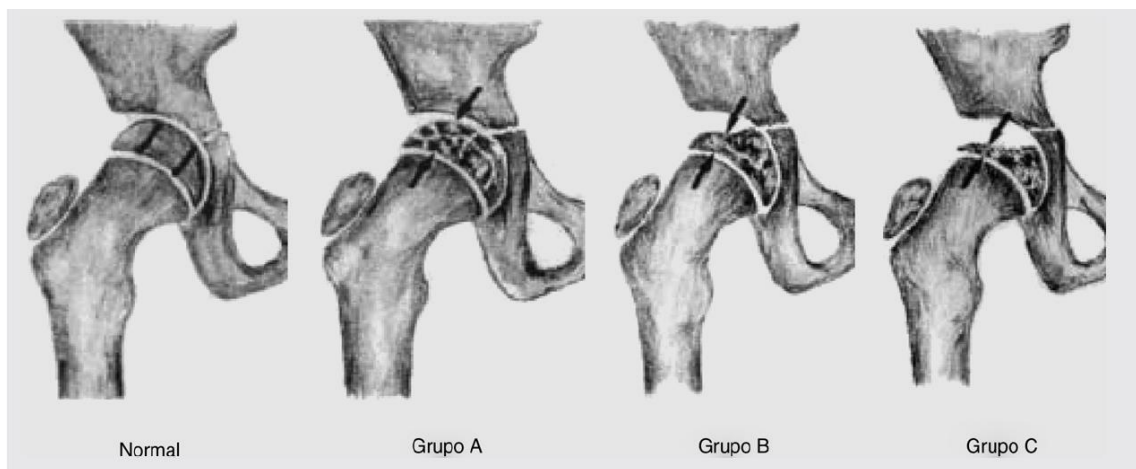


Figura 4 - Classificação do Pilar Lateral por Herring et al. Imagem ilustrativa do envolvimento do pilar lateral nos diferentes grupos (A, B e C), comparativamente com o normal (a partir de Vargas et al, 2012) (12)

Embora a classificação de Catterall seja a mais comumente utilizada na literatura (14), num estudo levado a cabo por Moon Seok Park et al., comparou-se a confiabilidade dos principais sistemas de classificação da doença de LCP. Após a observação de 69 doentes, todos com dois ou mais registos radiográficos da anca com, no mínimo, três meses de intervalo, constatou-se que a classificação do pilar lateral de Herring era aquela com maior grau de confiabilidade entre-avaliadores, seguida da classificação de Catterall e, por último, de Salter-Thompson (15).

3.9 Manejo Clínico

Sendo esta uma doença de etiologia desconhecida, estabelecer medidas preventivas para o desenvolvimento da mesma torna-se difícil.

O objetivo primordial do tratamento na doença de LCP é evitar a deformação irreversível da cabeça femoral, mantendo-a centrada no acetábulo, por forma a preservar a mobilidade da anca. Esta deformação, pela incongruência de superfícies que gera, comporta um elevado risco de instabilidade articular, com possível desenvolvimento, a longo prazo, de coxartrose (5,13).

À observação de um quadro de LCP, deverão sempre ser levados em consideração a idade de surgimento dos sintomas (<5 anos, 5-8 anos, 8-12 anos e >12 anos), a amplitude de movimentos da anca, a extensão de envolvimento da cabeça femoral - determinado por radiografia - assim como a presença ou ausência de extrusão da mesma (13). Estes fatores serão decisivos para o planeamento da abordagem terapêutica. Numa grande parte das crianças cuja idade de aparecimento da doença é precoce (< 5 anos de idade), o objetivo primordial do tratamento pode ser alcançado através de métodos conservadores. As restantes poderão beneficiar com uma abordagem terapêutica mais invasiva. Não obstante, todos os casos de suspeita de doença de LCP deverão ser remetidos para avaliação cirúrgica (12,13).

O tratamento baseia-se, portanto, em métodos que permitam a centralização da cabeça do fémur no acetábulo, o que é conseguido através de contenção (13).

3.10 Métodos de Tratamento

Após um estudo radiográfico inicial, aquelas crianças que, segundo o método de classificação de Waldenström, se encontrem na fase de necrose avascular ou fragmentação deverão ser propostas para tratamento com contenção. Uma vez que, nestas fases, a cabeça femoral se encontra plasticamente deformável, está preconizada a utilização de contenção e limitação da mobilidade articular, com repouso no leito, tração cutânea e uso de medicação anti-inflamatória para alívio algico, com a finalidade de se permitir uma reossificação esférica da cabeça femoral, tendo o acetábulo como molde (11,12,13,45).

O método da contenção (que se subdivide nas modalidades cirúrgica e não cirúrgica), refere-se, portanto, ao reposicionamento da porção ântero-lateral da epífise femoral dentro dos limites do acetábulo, por forma a prevenir a migração lateral da cabeça do fémur e o seu conseqüente achatamento, enquanto o osso necrótico é substituído por osso neoformado (11,45). Para que seja o mais proveitosa possível, a contenção deverá, idealmente, ser iniciada antes que a cabeça femoral perca a sua esfericidade, não tendo qualquer papel após o estágio de fragmentação (45).

A escolha do método de contenção deverá ser adaptada de acordo com a experiência e preferência do cirurgião, tendo em conta o perfil de cada doente, assim como o seu contexto psicossocial (11).

3.11. Tratamento não cirúrgico

Baseia-se na utilização de ortóteses ou gesso ortopédico, conservando a articulação coxofemoral em abdução e flexão ou abdução e rotação interna, segurando cabeça do fémur centrada no acetábulo (31). Antes que se possa utilizar uma ortótese ou um gesso, é necessário que a amplitude de movimentos da articulação seja recuperada. Tal poderá ser conseguido através de tração e repouso ou pela utilização intermitente de gesso de Petrie ou de Broomstick, sendo o primeiro removido por períodos de 24-48 horas a cada 6-8 semanas, com aumento progressivo no grau de abdução (45). O papel da fisioterapia permanece controverso. Após o restabelecimento da amplitude de movimentos, a centralização da cabeça do fémur deverá ser confirmada por radiografia. A contenção com imobilização da perna, joelho e coxa em abdução deverá então ser iniciada e mantida por tempo suficiente para que todo o osso necrótico seja reabsorvido e se desenvolva uma formação óssea subcondral, coincidindo, desta forma, com o final da fase de fragmentação e início da fase de reossificação. O processo deverá levar, em média, entre 12 a 18 meses após o início da doença (45).

A principal vantagem deste método é o facto de dispensar internamento hospitalar. Não obstante, confronta-se com a desvantagem do tempo prolongado de tratamento, associado a grande limitação de movimentos e suas implicações, tanto físicas, quanto psicológicas (12,45). Com mobilidade reduzida, muitas crianças tendem a deixar de colaborar com o tratamento ao longo do tempo, representando também uma dificuldade acrescida para os pais, que nem sempre têm disponibilidade suficiente para atender às necessidades físicas dos filhos sob tratamento (12).

Considerando as desvantagens supracitadas, a utilização de ortóteses em ambulatório para tratar a doença de LCP tem caído em desuso. Acresce ainda o importante facto de esta abordagem estar associada a piores resultados, quando comparada com a contenção cirúrgica, principalmente em crianças com mais de 8 anos de idade aquando do surgimento da doença (45). Para crianças cuja idade de aparecimento da doença é inferior a 8 anos, tanto a contenção cirúrgica, quanto a não cirúrgica, se mostraram com resultados aproximadamente semelhantes. Antes dos 5 anos, o tratamento parece não influenciar significativamente o prognóstico (46).

Ortóteses que aliviam o peso, mas não contêm a anca, poderão promover a subluxação articular e aumentar a pressão imposta sobre o pilar lateral do fémur, sendo por isso desaconselhadas (45).

3.12. Tratamento Cirúrgico

Os métodos cirúrgicos têm como objetivo preservar a esfericidade da cabeça do fêmur, proporcionando uma contenção mais duradoura até que a revascularização da epífise esteja completa. São também o método de escolha para doentes que, mesmo tendo critérios de elegibilidade para contenção não cirúrgica, não a tolerem (13).

Para que a contenção seja eficaz, a cirurgia deverá ser realizada até 8 meses após a instalação da doença, altura em que se inicia a deformação da cabeça do fêmur. Após este período, a abordagem cirúrgica não demonstrou estar associada a melhorias significativas no respeitante ao prognóstico (47). Uma normal amplitude de movimentos da articulação coxofemoral e ausência de anca em dobradiça (figura 5) são também pré-requisitos em todos os doentes propostos para contenção cirúrgica. Desta forma, poderá ser necessário recorrer-se a tração percutânea ou gesso, até que a amplitude de movimentos seja retomada (13).

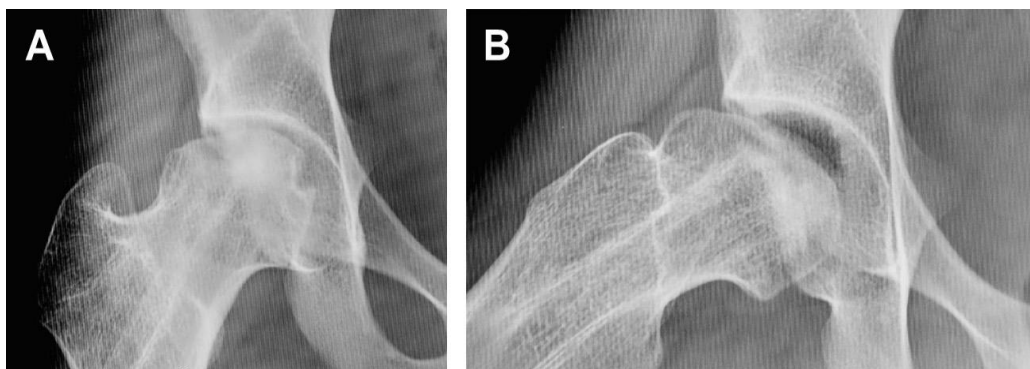


Figura 5 - Anca em dobradiça. Radiografias em AP (A) e abdução (B) em doente com LCP apresentando a típica anca em dobradiça - sulco na porção superior da cabeça do fémur, formado pelo rebordo do acetábulo, no contexto de subluxação. O centro de rotação encontra-se deslocado para a margem do acetábulo (a partir de Shah et al, 2014) (13)

A contenção cirúrgica pode ser conseguida através de osteotomia femoral proximal ou osteotomia acetabular. Osteotomia de varização, desrotativa, varização com extensão e varização desrotativa com extensão são alguns exemplos da primeira; osteotomia de Salter, tripla e acetabuloplastia em *shelf* são exemplos da segunda (13) (figura 6).

Sem consenso acerca de qual a abordagem cirúrgica mais indicada - femoral ou acetabular - ambas se mostraram igualmente eficazes no tratamento da doença de LCP (48,49). No entanto, a osteotomia acetabular é normalmente a mais adequada para crianças mais velhas, que tenham total envolvimento da cabeça do fémur (13).

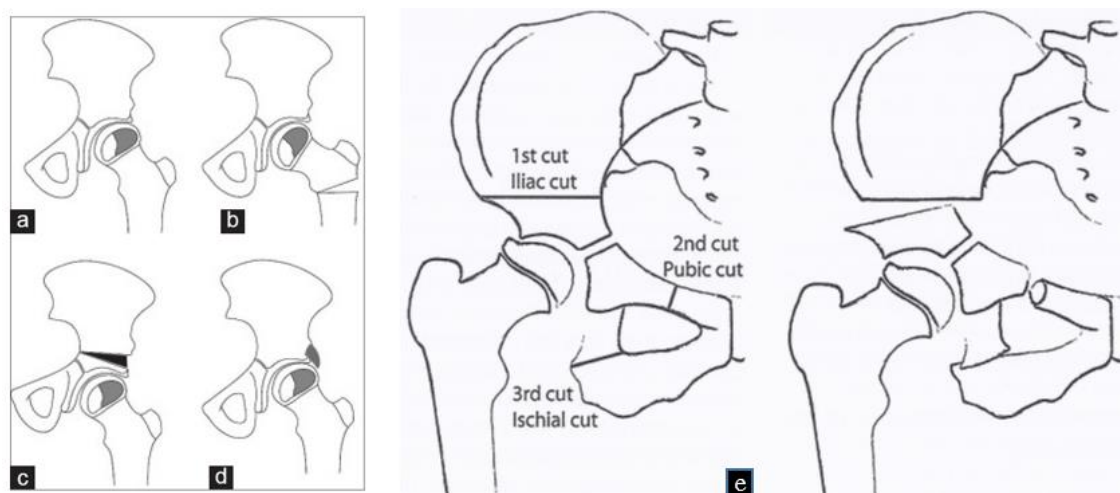


Figura 6 - Diagrama esquemático apresentando as diferentes opções de contenção após necrose avascular da epífise femoral (a); osteotomia femoral proximal de varização (b); osteotomia inominada de Salter (c); acetabuloplastia em *shelf* (d) (a partir de Joseph, 2015) (31); e osteotomia pélvica tripla (e) (a partir de Price et al, 2011) (45)

3.12.1. Osteotomia Femoral Proximal de Varização

O primeiro procedimento cirúrgico destinado a tratar a doença de LCP de que há registo diz respeito à osteotomia femoral proximal de varização e remonta a 1965, por Axer (50). Desde então, e por ser relativamente simples a nível técnico, a osteotomia femoral de varização tem sido amplamente utilizada, com taxas de cura variáveis (51). Quando realizada num estágio precoce, a duração da doença pode ser encurtada, com aumento da velocidade de cura (51) e resultados satisfatórios em 70% - 90% dos casos (52). Em até um terço das crianças que são submetidas a cirurgia durante o estágio de necrose avascular, o estágio de fragmentação pode ser ultrapassado, com consequente reossificação imediata (51).

Este método consiste na realização de osteotomia subtrocantérica em cunha aberta ou fechada, com fixação segundo um ângulo de varização que poderá variar entre os 25° e os 30°. Determinado à priori por arteriografia dinâmica, o ângulo deverá ser aquele que proporcione a maior cobertura possível à cabeça femoral (50). O ângulo eixo-colo do fémur desejado situa-se entre os 110° e os 115°, permitindo a confirmação da cabeça centrada no acetábulo (45,52). Se a amplitude de movimento da articulação coxofemoral for completamente restabelecida no pré-operatório, a imobilização após a cirurgia poderá ser desnecessária. Nos demais casos, poder-se-á beneficiar de imobilização com gesso ortopédico, por um período compreendido entre as 6 e as 8 semanas (45)

Uma importante vantagem desta técnica relativamente às osteotomias acetabulares é o facto de dispensar o restabelecimento completo da amplitude de movimento da articulação

coxofemoral no pré-operatório. A osteotomia pode ser realizada mesmo com uma amplitude de movimentos relativamente restrita pois, ao provocar encurtamento do fêmur, proporciona uma redução das forças de reação articulares, assim como medialização das mesmas (53). Isto alivia o stresse imposto sobre a articulação, possibilitando uma correta remodelação da cabeça do fêmur (45).

A sua principal desvantagem é o potencial encurtamento do membro que gera, com *coxa brevis*, fraqueza do abdutor e proeminência trocantérica. Com um ângulo de varização de 25° a 30°, o encurtamento esperado será de 1 a 2 centímetros (50). Em pacientes com idade inferior a 8 anos, a remodelação e estímulo aumentado para o crescimento geralmente resolve estes problemas (54). No entanto, tal nem sempre se verifica. Crianças com idade inferior a 8 anos podem desenvolver uma forma persistente de *coxa brevis*, que se parece dever mais ao crescimento impróprio do colo do fêmur, secundário à doença de LCP, do que à remodelação inadequada (55). Embora crianças com idade igual ou superior a 8 anos sejam mais suscetíveis a tais complicações - pela maturidade esquelética avançada - a combinação de osteotomia femoral de varização em cunha aberta com epifisiodesse trocantérica mostrou-se eficaz na minimização das mesmas (56).

3.12.2. Osteotomia Inominada de Salter

A osteotomia de Salter, uma osteotomia pélvica transversa realizada ao nível do osso ilíaco, utiliza a rotação anterior e lateral da porção osteotomizada do acetábulo, permitindo uma cobertura completa da porção ântero-lateral da cabeça do fêmur - a zona mais comumente afetada na doença de LCP (45). A rotação posiciona o acetábulo medialmente, reduzindo a força imposta sobre o músculo abdutor para a estabilização da anca (57). O pós-operatório dispensa ortótese quando a criança tem mais de 5 anos e consegue cooperar com a redução do suporte de peso no membro afetado, durante 4 a 6 semanas (45).

Assim como as demais osteotomias pélvicas, a osteotomia de Salter tem a importante vantagem de não provocar encurtamento do membro ou fraqueza do abdutor, para além de dispensar uma segunda intervenção para remoção do implante (13). No entanto, deverá ser realizada dentro de um período de 8 meses desde o início dos sintomas, exigindo uma esfericidade da cabeça do fêmur aproximadamente mantida, pelo que obriga à obtenção de uma completa amplitude de movimentos no pré-operatório (45). Ainda que os resultados obtidos sejam geralmente satisfatórios (45), particularmente em crianças com envolvimento total da cabeça do fêmur, não há qualquer evidência que suporte a premissa de que a osteotomia de Salter altere o processo natural de cura da doença de LCP (58).

A combinação de osteotomia de Salter e osteotomia femoral proximal de varização tem sido descrita para o tratamento de crianças com mais de 10 anos de idade, subluxação grave e falha das respectivas técnicas cirúrgicas em individual (59).

3.12.3. Acetabuloplastia em Shelf

A acetabuloplastia em *shelf* consiste na extensão, através de enxerto ósseo autólogo, da margem anterior, lateral e/ou posterior do acetábulo, por forma a fornecer uma maior cobertura à cabeça femoral. O enxerto deverá ser colocado em contato estreito com a cápsula articular, em quantidade suficiente para sustentar a margem alargada do acetábulo. Não alterando a biomecânica da anca, fornece uma redistribuição do suporte de peso corporal, diminuindo o stresse imposto sobre a cabeça femoral, sem provocar encurtamento do membro ou proeminência trocantérica. O pós-operatório dispensa ortótese nos casos em que a criança consiga cooperar com a redução do suporte de peso no membro afetado e o enxerto se encontre estável (45).

Foram reportados resultados satisfatórios após acetabuloplastia em *shelf*, principalmente em casos de doença avançada e em crianças com mais de 9 anos de idade (60). No entanto, a literatura atual não fornece indícios de que a acetabuloplastia em *shelf* previna o surgimento, a longo prazo, de complicações da doença, tais como osteoartrite, ou de que proporcione uma melhoria da função duradoura (11).

3.12.4. Osteotomia Pélvica Tripla

A osteotomia pélvica tripla combina as osteotomias do ramo do púbis e ísquio com uma osteotomia transversa de Salter, permitindo, desta forma, a manipulação do segmento acetabular livre segundo um grau de rotação predefinido. Ao recolocar a cabeça do fémur no acetábulo, anula a subluxação existente e diminui a pressão imposta sobre a articulação. As osteotomias púbica e ilíaca são, geralmente, realizadas através de uma incisão ântero-lateral, enquanto a osteotomia isquiática requer uma incisão posterior adicional (45).

Embora tenha inicialmente sido considerada como um método indicado para pacientes mais velhos e com doença avançada, a osteotomia pélvica tripla pode ser utilizada em qualquer grupo etário, com taxas de sucesso mais elevadas que a osteotomia de Salter ou a osteotomia femoral de varização, quando usadas em isolado (61). Quando comparada com a acetabuloplastia em *shelf*, os resultados são aproximadamente semelhantes e ambos favoráveis. Este método dispensa a utilização de ortótese no pós-operatório (45).

3.13. Sequelas

Mesmo na presença de manejo clínico adequado, a coxartrose precoce poder-se-á desenvolver, principalmente nos casos juvenis da doença. Devido à elevada dificuldade na obtenção de esfericidade total da cabeça do fémur e congruência articular completa na globalidade dos casos, o conhecimento das sequelas da doença torna-se imperativo. A pesquisa de discrepância no comprimento dos membros e alinhamento dos joelhos, dor, marcha de trendelenburg, limitações do movimento e instabilidade da anca são essenciais para detecção precoce das consequências da doença de LCP (13).

As complicações e sequelas da doença de Perthes, tanto a curto quanto a longo prazo, estão principalmente relacionadas com a incongruência de superfícies entre a cabeça do fémur e o centro do acetábulo. *Coxa irregularis* é o termo utilizado para designar a condição resultante da perda de esfericidade da cabeça femoral; *coxa magna* identifica o aumento da cabeça do fémur, com desenvolvimento anormal do colo do fémur, resultante da fusão prematura da placa de crescimento; por fim, *coxa brevis* diz respeito ao encurtamento do colo do fémur, secundário ao insulto isquémico, com crescimento trocântérico excessivo. As alterações morfológicas supracitadas deverão ser submetidas a correção cirúrgica, por comportarem dor, marcha antálgica e predisponem, a longo prazo, a coxartrose precoce (13).

Outra complicação, o impacto femoroacetabular, ocorre devido a contacto anormal entre o fémur e o acetábulo, com dano, desgaste acrescido da articulação e limitação dos movimentos - principalmente flexão e rotação interna (18). Osteocondroplastia da cabeça e colo do fémur com deslocação cirúrgica está indicada para a maioria dos casos de impacto femoroacetabular (13,18).

Uma pequena percentagem de doentes poderá desenvolver osteocondrite dissecante, resultante de uma falha na revascularização, com necrose avascular (13). Este distúrbio é caracterizado pela formação de fissuras na cartilagem e osso subcondral, causando dor e edema da articulação, o que limita grandemente a amplitude de movimentos (62). Sem tratamento ideal definido, este deverá ser primeiramente conservador, recorrendo-se à excisão cirúrgica do fragmento necrosado apenas quando este se solta e interfere com a mobilidade da anca (63).

Nos casos em que a coxartrose precoce já está estabelecida, indica-se tratamento cirúrgico com artroplastia total ou parcial da anca ou artrodese (13).

3.14. Prognóstico

Estima-se que aproximadamente 60% a 80% dos pacientes afetados pela doença de LCP se apresente com bons resultados a longo prazo (16,17). Crianças cuja idade de aparecimento dos sintomas é inferior a 5-7 anos têm prognóstico mais favorável, comparativamente a crianças em que a doença surge após os 8 anos de idade (17,64). A doença de Perthes juvenil (> 13 anos) geralmente apresenta os piores resultados (65). Embora seja mais comum no sexo masculino, o prognóstico é usualmente pior no sexo feminino, principalmente em raparigas mais velhas (17). Foi sugerido que a idade de cura pudesse ser um fator prognóstico mais importante do que a idade de aparecimento dos sintomas, no entanto, o estabelecimento de tal correlação carece de dados confirmatórios (66). Obesidade, contractura dos músculos adutores da coxa, perda progressiva de amplitude de movimentos e doença de duração mais prolongada foram também implicados como determinantes de um pior prognóstico (66).

Ainda que a idade de apresentação dos sintomas seja corretamente reportada como um importante fator prognóstico na doença de LCP, sabe-se hoje que os seus principais determinantes são a extensão do envolvimento da epífise femoral superior, a forma da cabeça do fémur e o grau de extorsão da mesma, assim como as alterações metafisárias associadas (11,17). Um grau de extrusão da cabeça do fémur superior a 20% está associado a pior prognóstico (17). Radiologicamente, a extensão do envolvimento da epífise femoral superior pode ser determinada por certos parâmetros, tais como: aumento da densidade e tamanho epifisário, presença de fratura subcondral, ângulo de inclinação epifisário, diminuição da altura da cabeça e colo do fémur, grau de envolvimento do pilar lateral, presença de coxa magna, entre outros. A identificação de alterações a nível da metáfise está também relacionada com um pior prognóstico (17,58).

Ao longo dos anos, diversos índices prognósticos têm sido reportados, assim como sistemas de classificação, já mencionados na secção “Sistemas de classificação”. Ainda que indispensáveis na abordagem e planeamento terapêutico, nenhum deles se mostrou totalmente confiável e isento de limitações (17).

4. Conclusão e Perspetivas Futuras

Atualmente, a abordagem da doença de LCP centra-se na prevenção da deformação irreversível da cabeça do fémur e suas sequelas. Para tal, diferentes métodos cirúrgicos são selecionados e empregues de acordo com critérios clínicos e radiológicos, como salientado neste trabalho. Também a preferência e experiência do cirurgião são tidas em conta no momento da escolha. Contudo, novas abordagens terapêuticas dirigidas a diferentes fases da doença têm sido descritas. Destaca-se o possível papel da terapêutica anti-inflamatória e dos bifosfonatos.

Achados radiológicos recentes sugerem alterações marcadas na atividade inflamatória, mais pronunciadas na fase de fragmentação da doença de Perthes (67). Tal como verificado na artrite reumatoide, pensa-se que, também na doença de LCP, mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral (TNF) α e a interleucina (Il) 1 β (68), possam ser responsáveis pela inibição da formação óssea (67). Uma vez que, na presença destes mediadores, a diferenciação dos osteoblastos fica comprometida, o controlo da inflamação poderá proporcionar uma forma de abrandar a reabsorção óssea e promover a sua formação (68).

Também os bifosfonatos, pela diminuição da reabsorção óssea, conferem proteção contra a deformação e perda da estrutura trabecular, eventualmente fornecendo mais tempo para que a revascularização possa ocorrer (9).

Vários estudos em modelos experimentais utilizando bifosfonatos como agentes anti-reabsortivos, após um evento de necrose isquémica, têm sido levados a cabo com o intuito de testar a inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos na preservação da estrutura trabecular e minimização da deformação articular na doença de LCP (9). A estrutura e organização da cabeça femoral foi preservada com sucesso, na sua quase totalidade, após tratamento com alendronato ou ácido zoledrónico, conforme evidenciado por estudos pós-trauma em roedores (69). Da mesma forma, estudos em suínos cujo suprimento sanguíneo para a cabeça do fémur havia sido interrompido, demonstraram que a utilização sistémica de ibandronato era essencial para a manutenção da esfericidade da cabeça femoral (70). No entanto, devido aos possíveis efeitos adversos, assim como provável baixa biodistribuição para o osso necrótico, é aconselhável a terapêutica local ao invés da sistémica (71).

Dada a precariedade de efeitos anabólicos dos bifosfonatos, um estudo em modelos suínos que haviam sofrido necrose isquémica testou a combinação de ibandronato e proteína morfogenética óssea (BMP) 2 - um agente anabólico - em injeção intraóssea única. O grupo submetido a terapêutica combinada revelou diminuição significativa da deformação da

cabeça do fêmur e número de osteoclastos, com aumento do volume trabecular ósseo (72). Todavia, apesar dos resultados promissores, a terapêutica combinada foi também associada ao surgimento de ossificação heterotópica na cápsula articular. Estudos adicionais serão necessários para determinar se este incidente se deveu a fugas durante a aplicação e se será evitável com diminuição da dose dos fármacos (67,72).

De modo geral, a utilização criteriosa de bifosfonatos em crianças apresenta poucos efeitos adversos, sendo o mais comum um estado febril, semelhante a uma síndrome gripal. Permanece por perceber os possíveis efeitos a longo prazo da utilização de bifosfonatos em crianças, particularmente no que diz respeito à inibição do crescimento e desenvolvimento ósseo (67).

Sendo necessários estudos adicionais, análises do líquido sinovial permitirão identificar ao certo quais os mediadores inflamatórios envolvidos na doença de LCP. Caso se confirme a presença de TNF- α e IL-1B em níveis elevadamente anormais, a terapêutica anti-inflamatória com fármacos biológicos, tais como o infliximab, já utilizados no tratamento da arterite reumatoide juvenil, poderá ser considerada (67).

O uso de bifosfonatos como terapêutica para redução da dor e diminuição da deformação da cabeça do fêmur é promissor, com inversão da tendência catabólica verificada na doença de Perthes. Por conseguinte, estudos adicionais serão necessários, no respeitante a efeitos adversos, dose e método de administração ótimos na prática clínica (67).

Hoje, passados mais de 100 anos desde a sua caracterização inaugural, a doença de LCP mantém-se como uma das condições que mais interesse e curiosidade suscita à comunidade médico-científica. A crescente compreensão no que respeita à sua fisiopatologia tem tornado possível o debate acerca de novas abordagens terapêuticas, menos invasivas, e que visam atuar em diferentes fases da história natural da doença. Embora grandes avanços tenham já sido feitos, muita da investigação em curso continua a depreender-se com possíveis associações etiológicas. Estabelecer, em definitivo, uma abordagem terapêutica consciente e orientada segundo a causa é uma das principais metas a almejar para que, no futuro, se encare a doença de Legg-Calvé-Perthes como uma afeção potencialmente curável.

5. Referências Bibliográficas

1. Hailer YD, Haag AC, Nilsson O. Legg-Calvé-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2014;34(5):514-21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01241398-201407000-00006>
2. Wenger DR, Pandya NK. A Brief History of Legg-Calvé-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(2):130-6.
3. Kollitz KM, Gee AO. Classifications in brief: The herring lateral pillar classification for Legg-Calvé-perthes disease. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(7):2068-72.
4. Perry DC, Machin DMG, Pope D, Bruce CE, Dangerfield P, Platt MJ, et al. Racial and geographic factors in the incidence of Legg-Calvé-Perthes' disease: a systematic review. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012;175(3):159-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223709>
5. Miranda L, Bas T, Martí V. Enfermedad de Perthes. Conceptos básicos. *An Pediatr Contin*. 2005;3(5):317-21.
6. Lee JH, Zhou L, Kwon KS, Lee D, Park BH, Kim JR. Role of leptin in legg-calvé-perthes disease. *J Orthop Res*. 2013;31(10):1605-10.
7. Al-Omran AK, Sadat-Ali M. Legg-Calve-Perthes disease in two generations of male family members: a case report. *J Orthop Surg* [Internet]. 2013;21(2):258-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014797>
8. Kim HKW. Pathophysiology and new strategies for the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Jt Surg Am* [Internet]. 2012;94(7):659-69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=22488623
9. Young ML, Little DG, Kim HKW. Evidence for using bisphosphonate to treat Legg-Calvé-Perthes disease hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(9):2462-75.
10. Hofstaetter JG, Roschger P, Klaushofer K, Kim HKW. Increased matrix mineralization in the immature femoral head following ischemic osteonecrosis. *Bone*. 2010;46(2):379-85.

11. Mazloumi SM, Ebrahimzadeh MH, Kachooei AR. Evolution in diagnosis and treatment of Legg-Calve-Perthes disease. Arch bone Jt Surg [Internet]. 2014;2(2):86-92. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4151449&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Vargas-Carvajal IX, Martínez-Ballesteros ÓF. Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. Revisión actualizada. Semergen. 2012;38(3):167-74.
13. Shah H. Perthes Disease. Orthop Clin North Am [Internet]. Elsevier Inc; 2014;45(1):87-97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0030589813001053>
14. Kuo KN, Wu K, Smith PA, Shih S, Altiok H. Classification of Legg-Calvé-Perthes disease. J Pediatr Orthop [Internet]. 2011;31(2 Suppl):S168-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857433>
15. Park MS, Chung CY, Lee KM, Kim TW, Sung KH. Reliability and stability of three common classifications for Legg-Calvé-Perthes disease hip. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(9):2376-82.
16. Onishi E, Ikeda N, Ueo T. Degenerative osteoarthritis after Perthes' disease: A 36-year follow-up. Arch Orthop Trauma Surg. 2011;131(5):701-7.
17. Cheng JC, Orth FE, Lam TP, Surg FO, Ng BK, Surg FO. Prognosis and Prognostic Factors of Legg-Calve-Perthes Disease. 2011;31(2):147-51.
18. Tannast M, Siebenrock KA, Anderson SE. Femoroacetabular impingement: Radiographic diagnosis - What the radiologist should know. Am J Roentgenol. 2007;188(6):1540-52.
19. Kim HKW, Su P-H. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. J Bone Joint Surg Am. 2002;84-A(8):1329-34.
20. Bouloumié a, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. Circ Res. 1998;83:1059-66.
21. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obes (Silver Spring) [Internet]. 2006;14 Suppl 5(August):242S - 249S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021375>
22. Chan D, Cole WG, Chow CW, Mundlos S, Bateman JF. A COL2A1 mutation in achondrogenesis type II results in the replacement of type II collagen by type I and III collagens in cartilage. Vol. 270, Journal of Biological Chemistry. 1995. p. 1747-53.

23. Woratanarat P, Thaveeratitharm C, Woratanarat T, Angsanuntsukh C, Attia J, Thakkinstian A. Meta-analysis of hypercoagulability genetic polymorphisms in perthes disease. *J Orthop Res.* 2014;32(1):1-7.
24. Perry DC, Green DJ, Bruce CE, Pope D, Dangerfield P, Platt MJ, et al. Abnormalities of vascular structure and function in children with Perthes disease. *Pediatrics* [Internet]. 2012;130(1):e126-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665417>
25. Daniel AB, Shah H, Kamath A, Guddettu V, Joseph B. Environmental tobacco and wood smoke increase the risk of legg-calvé-perthes disease hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(9):2369-75.
26. Švehlík M, Kraus T, Steinwender G, Zwick EB, Linhart WE. Pathological gait in children with Legg-Calvé-Perthes disease and proposal for gait modification to decrease the hip joint loading. *Int Orthop.* 2012;36(6):1235-41.
27. Keith L. Moore AFD and AMR. Moore Anatomía con orientación clínica. In: Moore Anatomía de con orientación clínica. 2013. p. 510-516.
28. Séguin C, Kassis J, Busque L, Bestawros A, Theodoropoulos J, Alonso ML, et al. Non-traumatic necrosis of bone (osteonecrosis) is associated with endothelial cell activation but not thrombophilia. *Rheumatology.* 2008;47(8):1151-5.
29. Ismayilov V, Aksoy DY, Sayinalp N. Increased Soluble Selectins as a Reflection of Activated Platelets and Endothelium in Legg-Calve-Perthes Disease. 2014;36(7):410-1.
30. Joseph B. Morphological changes in the acetabulum in Perthes' disease. *J Bone Jt Surg Br* [Internet]. 1989;71-B(5):756-63. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/71-B/5/756.abstract>
31. Former BJ, Service PO, Joseph B, Colony H. Management of Perthes ' disease Pathogenesis and Timing of Femoral Head Deformation Treatment of Perthes ' : Early in the Course of the Disease Treatment of Perthes ' : Late in the Course of the Disease (Remedial Surgery) Treatment of the Sequelae of the. 2015;(1):49-52.
32. Ueo T, Tsutsumi S, Yamamuro T, Okumura H. Biomechanical analysis of Perthes' disease using the finite element method: the role of swelling of articular cartilage. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 1987;106(4):202-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3619602>
33. Mothersill C, Seymour CB, O''Brien A. Induction of c-myc oncoprotein and of cellular proliferation by radiation in normal human urothelial cultures. *Anticancer Res.* 1991;11(4):1609-12.

34. Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL Inhibition: A Novel Strategy to Decrease Femoral Head Deformity After Ischemic Osteonecrosis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2006;21(12):1946-54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.060905>
35. Deluca SA, Rhea JT. Legg-Calve-Perthes disease. *Am Fam Physician*. 1983;28(6):147-8.
36. Karimi MT, McGarry T. A comparison of the effectiveness of surgical and nonsurgical treatment of legg-calve-perthes disease: a review of the literature. *Adv Orthop*. 2012;2012(Figure 1):490806.
37. Joseph B. Natural history of early onset and late-onset legg-calve-perthes disease. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(2 Suppl):S152-5.
38. Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE. Pathogenic Implications of Age of Onset in Juvenile Rheumatoid Arthritis. 1975;
39. Novais EN, Millis MB. Slipped capital femoral epiphysis: Prevalence, pathogenesis, and natural history. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(12):3432-8.
40. Georgiadis AG, Zaltz I. Slipped Capital Femoral Epiphysis: How to Evaluate with a Review and Update of Treatment. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;61(6):1119-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.001>
41. Jaramillo D, Galen TA, Winalski CS, Dicanzio J, Zurakowski D, Mulkern R V, et al. Perthes Disease: MR Imaging Evaluation during Manual Positioning of the Hip – Comparison with conventional arthrography. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;212:519-25.
42. Sebag G, Ducou Le Pointe H, Klein I, Maiza D, Mazda K, Bensahel H, et al. Dynamic gadolinium-enhanced subtraction MR imaging--a simple technique for the early diagnosis of Legg-Calvé-Perthes disease: preliminary results. *Pediatr Radiol* [Internet]. 1997;27(3):216-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126573>
43. Kim HKW, Wiesman KD, Kulkarni V, Burgess J, Chen E, Brabham C, et al. Perfusion MRI in Early Stage of Legg-Calvé-Perthes Disease to Predict Lateral Pillar Involvement: A Preliminary Study. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2014;96(14):1152-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031369>
44. Ortún V, Gervas J. Fundamentos y eficiencia de la atención médica primaria. *Med Clin*. 1996;106(3):97-102.
45. Price CT, Thompson GH, Wenger DR. Containment Methods for Treatment of Legg-Calvé-Perthes Disease. *Orthop Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;42(3):329-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2011.04.008>

46. Canavese F, Dimeglio A. Perthes' disease: PROGNOSIS IN CHILDREN UNDER SIX YEARS OF AGE. *J Bone Jt Surg - Br Vol* [Internet]. 2008;90-B(7):940-5. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/cgi/doi/10.1302/0301-620X.90B7.20691>
47. Lloyd-Roberts GC, Catterall A, Salamon PB. A controlled study of the indications for and the results of femoral osteotomy in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 1976;58(1):31-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1270493>
<http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/58-B/1/31.short>
48. Herring JA, Kim HT, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease. Part II: Prospective multicenter study of the effect of treatment on outcome. [Internet]. Vol. 86-A, *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466720>
49. Sponseller PD, Desai SS, Millis MB. Comparison of femoral and innominate osteotomies for the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1988;70(8):1131-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3417698>
50. Copeliovitch L. Femoral varus osteotomy in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2011;31(2 Suppl):S189-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857437>
51. Joseph B, Rao N, Mulpuri K, Varghese G, Nair S. How does a femoral varus osteotomy alter the natural evolution of Perthes' disease? *J Pediatr Orthop Part B / Eur Paediatr Orthop Soc Pediatr Orthop Soc North Am*. 2005;14(1):10-5.
52. Moghadam MH, Moradi A, Omid-Kashani F. Clinical outcome of femoral osteotomy in patients with legg-calve'-perthes disease. *Arch bone Jt Surg* [Internet]. 2013;1(2):90-3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4151407&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Maquet P. Biomechanics of hip dysplasia. *Acta Orthop Belg*. 1999;65(3):302-14.
54. Mirovsky Y, Axer A, Hendel D. Residual shortening after osteotomy for Perthes' disease. A comparative study. *J Bone Jt Surg Br*. 1984;66(2):184-8.
55. Bowen JR, Schreiber FC, Foster BK, Wein BK. Premature femoral neck physeal closure in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1982;No. 171:24-9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0020466079&partnerID=40&md5=94b3aacde834e15b8eadd18649f5861a>

56. Shah H, Siddesh ND, Joseph B, Nair SN. Effect of prophylactic trochanteric epiphyseodesis in older children with Perthes' disease. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2009;29(8):889-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934705>
57. Rab GT. Biomechanical aspects of Salter osteotomy. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1978;132(132):82-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/679558>
58. Herring JA, Neustadt JB, Williams JJ, Early JS, Browne RH. The lateral pillar classification of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 1992;12(2):143-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1552014>
59. Javid M, Wedge JH. Radiographic results of combined Salter innominate and femoral osteotomy in Legg-Calve-Perthes disease in older children. *J Child Orthop*. 2009;3(3):229-34.
60. Yoo WJ, Choi IH, Cho T-J, Chung CY, Shin Y-W, Shin SJ. Shelf acetabuloplasty for children with Perthes' disease and reducible subluxation of the hip: prognostic factors related to hip remodelling. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2009;91(10):1383-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19794177>
61. Wenger DR, Pring ME, Hosalkar HS, Caltoun CB, Lalonde FD, Bastrom TP. Advanced containment methods for Legg-Calvé-Perthes disease: results of triple pelvic osteotomy. *J Pediatr Orthop*. 2010;30(8):749-57.
62. Edmonds EW, Heyworth BE. Osteochondritis dissecans of the shoulder and hip. Vol. 33, *Clinics in Sports Medicine*. 2014. p. 285-94.
63. Rowe SM, Moon ES, Yoon TR, Jung ST, Lee KB, Lee JJ. Fate of the osteochondral fragments in osteochondritis dissecans after Legg-Calve-Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84(7):1025-9.
64. McAndrew MP, Weinstein SL. A long-term follow-up of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Jt Surg [American]*. 1984;66(6):860-9.
65. Ippolito E, Tudisco C, Farsetti P. Long-term prognosis of Legg-Calve-Perthes disease developing during adolescence. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 1985;5(6):652-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4066936
66. Weinstein S. Natural history and treatment outcomes of childhood hip disorders. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1997;(344):227-42. Available from: http://apps.webofknowledge.com.ezproxy.is.ed.ac.uk/full_record.do?product=WOS&search_mode=CitingArticles&qid=6&SID=W2ndas83StPoJpNFyrZ&page=3&doc=131

67. Little DG, Kim HKW. Future Biologic Treatments for Perthes Disease. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(3):423-7.
68. Lacey DC, Simmons PJ, Graves SE, Hamilton JA. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation. *Osteoarthr Cartil.* 2009;17(6):735-42.
69. Little DG, Peat R a, Mcevoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock P a. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J bone Miner Res [Internet].* 2003;18(11):2016-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606515>
70. Kim H, Randall T, Bian H, Jenkins J, Garces A, Bauss F. Ibandronate for Prevention of Femoral Head Deformity After Ischemic Necrosis of the Capital Femoral Epiphysis in Immature Pigs. *J Bone Jt Surg [Internet].* 2005;87-A:550-7. Available from: <http://ps4ps6lm2r.scholar.serialssolutions.com/?sid=google&auinit=S&aulast=Timothy&atitle=ibandronate+for+prevention+of+femoral+head+deformity+after+ischemic+necrosis+of+the+capital+femoral+epiphysis+in+immature+pigs&id=doi:10.2106/JBJS.D.02192&title=Jour>
71. Kim HKW, Sanders M, Athavale S, Bian H, Bauss F. Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone.* 2006;39(1):205-12.
72. Vandermeer JS, Kamiya N, Aya-ay J, Garces A, Browne R, Kim HKW. Local administration of ibandronate and bone morphogenetic protein-2 after ischemic osteonecrosis of the immature femoral head: a combined therapy that stimulates bone formation and decreases femoral head deformity. *J Bone Joint Surg Am [Internet].* 2011;93:905-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9355\(11\)70842-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9355(11)70842-6)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593365>
<http://jbjs.org/article.aspx?articleID=35383&atab=7>