
PATRICIA MORENO GRANGEIRO

**Estudo do suprimento arterial da epífise femoral proximal na
doença de Legg-Calvé-Perthes pela angioressonância
magnética**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e
Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto
Guarniero

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moreno Grangeiro, Patrícia
Estudo do suprimento arterial da epífise femoral proximal na doença de Legg-Calvé-Perthes pela angioressonância magnética / Patrícia Moreno Grangeiro. -- São Paulo, 2017.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.
Orientador: Roberto Guarniero.

Descritores: 1.Doença de Legg-Calvé-Perthes
2.Necrose da cabeça do fêmur 3.Isquemia
4.Espectroscopia de ressonância magnética
5.Angiografia 6.Angiografia por ressonância magnética/métodos

USP/FM/DBD-393/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Juan (in memoriam) e Maria de Lourdes, que me presentaram a vida e depois me ensinaram os princípios e deram-me os meios. Minha gratidão e amor sem fim.

Ao meu esposo, Ricardo, que caminha divinamente ao meu lado nesta jornada, enchendo-a de luz, amor e vida.

E ao nosso filho Artur, obrigada por ter nos escolhido e nos mostrado outra dimensão do sentimento amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Roberto Guarniero, por ter me incentivado no estudo das doenças ortopédicas da infância e particularmente por ter instigado em mim o interesse pela doença de Perthes.

Aos Professores Tarcísio Eloy Pessoa de Barros Filho, Olavo Pires de Camargo e Gilberto Luis Camanho, por dirigirem nossa instituição com tanta competência.

Aos Professores Harry Kim e Molly Dempsey, do Texas Scottish Rite, em Dallas, Estados Unidos, pelo acompanhamento, discussões e valiosos ensinamentos.

Aos colegas radiologistas Dr. João Carlos Rodrigues, colaborador não só na análise dos exames, mas pela cumplicidade em aprimorar o estudo da angioressonância na doença de Perthes, e Dr. Hilton Muniz Leão Filho, por injetar conhecimento e grande entusiasmo no nosso trabalho.

Ao meu sogro Professor José Rafael Macéa pelo seu exemplo de vida e por sua valiosa revisão da tese e à minha sogra Dra. Maria Inêz Macéa pela sempre zelosa presença.

Ao Dr. Rui Maciel de Godoy Jr. pela inspiração no tema angiografia na doença de Perthes e por suas considerações na tese.

Aos amigos Dr. Henrique Melo de Campos Gurgel e Dra. Bianca Miarka pelas observações na tese.

Aos biomédicos que realizaram os exames com carinho e responsabilidade, por entender que o benefício iria além daquelas crianças. Aos enfermeiros, e técnicos em enfermagem e todos os funcionários do setor de radiologia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IOT-HC-FMUSP), que cuidaram desde o agendamento até a execução dos exames de forma tão comprometida.

À física Maria Concepción Garcia Otaduy, pela generosa contribuição para a análise de protocolos e cálculos.

Aos meus colegas de grupo Drs. Nei Botter Montenegro, Bruno Sérgio Ferreira Massa, Felippi Guizardi Cordeiro, pelo apoio prestado profissionalmente e pessoalmente durante toda a execução desta tese.

Às bibliotecárias Andressa da Costa Santos Souza e Camila Gomes da Rocha Agostini pela sempre competente ajuda com os artigos desta tese.

Ao Sr. Rodrigo Tonan pelas brilhantes ilustrações.

Às Sras. Tânia Borges e Rosana Moreno Costa, pelo apoio em todo o processo da pós-graduação.

Aos meus irmãos, Fernando, Helena, Carmen e Juan Antônio, por serem cada um parte do todo.

A Matheus Antiga, por estar por perto neste período e ser sempre tão generoso para ajudar.

A todos os meus amigos queridos, que sempre foram fonte de inspiração e apoio em outros rumos da minha vida, em especial Ana Helena Puccetti e Candido Leonelli.

“...E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, se não tivesse amor, nada seria.”

1 Coríntios 13:2

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nomes das estruturas anatômicas: Terminologia Anatômica Internacional da Federative Committee on Anatomical Terminology aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia. 1ed. São Paulo: Editora Manole, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5ed, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto no 6583/2008.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	2
2	OBJETIVOS.....	8
2.1	Objetivo geral.....	8
2.2	Objetivo específico.....	8
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1	Histórico da DLCP.....	11
3.2	Considerações sobre a etiologia da doença.....	13
3.3	Estudos anatômicos sobre o suprimento arterial do quadril na criança.....	17
3.4	Estudos de angiografia na DLCP.....	23
3.5	Classificações radiográficas na DLCP.....	25
3.6	O papel da RM na avaliação da DLCP.....	28
3.7	A angioRM e a sequência TRICKS.....	29
4	MÉTODOS.....	34
4.1	Aprovação na comissão de ética, termos de consentimento livre esclarecido e termo de assentimento informado.....	34
4.2	Desenho do estudo.....	35

4.3	Custo.....	35
4.4	Tamanho da amostra.....	35
4.5	População estudada.....	36
4.5.1	Critérios de inclusão.....	36
4.5.2	Critérios de exclusão.....	37
4.6	Radiografias.....	37
4.7	Realização do exame de RM e angioRM com gadolínio.....	38
4.7.1	Aparelho.....	38
4.7.2	Procedimento.....	38
4.7.3	Cálculo da resolução espacial para a angioRM sequência TRICKS.....	41
4.8	Avaliação das radiografias.....	41
4.9	Avaliação da angioRM.....	43
4.9.1	Instruções para os avaliadores para o preparo das imagens.....	43
4.9.2	Variáveis relacionadas ao suprimento arterial da cabeça femoral.....	45
4.9.2.1	Análise da ACFM no plano coronal.....	45
4.9.2.2	Análise da ACFM e ACFL no plano axial (análise do anel anastomótico).....	47
4.9.3	Origem das artérias.....	50
4.10	Análise estatística.....	50
5	RESULTADOS.....	53
5.1	Fluxo de participantes.....	53

5.2	Dados epidemiológicos.....	54
5.3	Radiografias.....	56
5.4	AngioRM.....	57
5.4.1	Dados das variáveis relacionadas ao suprimento arterial da cabeça femoral (ACFM no plano coronal).....	57
5.4.2	Análise das artérias ACFM e ACFL no plano axial (análise do anel anastomótico).....	60
5.4.3	Origens das artérias.....	62
5.4.4	Visibilidade da ACFM nos diferentes estágios evolutivos radiográficos.....	64
5.4.5	Variações anatômicas encontradas.....	66
5.4.6	Dados da análise concordância intraobservador e interobservador.....	67
6	DISCUSSÃO.....	71
6.1	Utilidade da angioRM com TRICKS para a avaliação do suprimento arterial para a epífise proximal femoral da criança com DCLP.....	71
6.2	Contribuições e limitações do estudo.....	77
6.3	Perspectivas futuras.....	78
7	CONCLUSÕES.....	81
8	ANEXOS.....	83
9	REFERÊNCIAS.....	97

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Classificação de Waldenström modificada..... 42
- Figura 2 Plano coronal da angioressonância magnética (angioRM) e desenho esquemático (à esquerda) mostrando a relação da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) com o colo do fêmur direito do paciente (setas)..... 46
- Figura 3 Representação esquemática colorida da imagem de angioressonância magnética (angioRM) do trajeto presumido da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal subdividido em quatro segmentos: 1 (da origem até a borda medial do colo), 2 (da borda medial até a borda lateral do colo), 3 (ponto de entrada no sulco intertrocantérico) e 4 (trecho ascendente, lateral ao colo)..... 46
- Figura 4 Imagem da angioressonância magnética (angioRM) no plano coronal para avaliação da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e trechos a serem examinados para visibilidade..... 47
- Figura 5 Plano axial da angioressonância magnética (angioRM) e desenho esquemático em destaque mostrando a relação posterior da artéria circunflexa femoral medial (ACFM; seta cheia) e anterior da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL; seta tracejada) com o colo femoral..... 48

Figura 6	Representação esquemática colorida do trajeto presumido da artéria circunflexa femoral medial (ACFM; trechos 1, 2 e 3) e da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL; trechos A e L) no plano axial da angioressonância magnética (angioRM).....	49
Figura 7	Trajeto da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) na angioressonância magnética (angioRM) no plano axial subdividida em três segmentos desde a origem até a região lateral do colo femoral: 1 (região medial e pósteromedial do colo femoral), 2 (trajeto posterior no colo femoral) e 3 (trajeto no sulco intertrocantérico).....	49
Figura 8	Trajeto da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) no plano axial da angioressonância magnética (angioRM) desde a origem até a região lateral do colo femoral subdividida em dois segmentos: L (anterior ao colo) e A (anastomose com ACFM).....	50
Figura 9	Fluxograma dos pacientes no estudo.....	54
Figura 10	Representação esquemática colorida do trajeto da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal subdividida em quatro segmentos desde a origem até a região lateral do colo femoral.....	60
Figura 11	Representação esquemática colorida dos três segmentos da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano axial..	62
Figura 12	Representação esquemática colorida dos dois segmentos da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) no plano axial.....	62

- Figura 13 Padrões de origem da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e artéria circunflexa femoral lateral (ACFL). AF: artéria femoral; AFP: artéria femoral profunda; ACFM: artéria circunflexa femoral medial; ACFL: artéria circunflexa femoral lateral; AFS: artéria femoral superficial..... 63
- Figura 14 Visão ântero-lateral direita da angioressonância magnética (angioRM) do paciente mostrando, na região posterior, a anastomose (seta) entre ramo descendente da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e a artéria glútea inferior... 67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sequência pré-contraste.....	39
Tabela 2	Sequência TRICKS (Time Resolved Imaging Contrast KineticS).....	40
Tabela 3	Sequência pós-contraste.....	40
Tabela 4	Relação dos pacientes estudados e suas características.....	55
Tabela 5	Dados descritivos epidemiológicos dos pacientes.....	56
Tabela 6	Distribuição das idades dos pacientes (variável contínua).....	56
Tabela 7	Distribuição dos casos segundo os estágios de Waldenström	57
Tabela 8	Dados estatísticos da visibilidade dos trechos da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal.....	59
Tabela 9	Dados estatísticos da visibilidade dos trechos da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) no plano axial.....	61
Tabela 10	Dados estatísticos referentes aos padrões de origens da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL).....	64
Tabela 11	Dados estatísticos referentes à visibilidade da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) segundo o estágio da DLCP.....	66
Tabela 12	Concordância intraobservador.....	68
Tabela 13	Concordância interobservadores.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

3D	Tridimensional
ACFL	Artéria circunflexa femoral lateral
ACFM	Artéria circunflexa femoral medial
AEL	Artéria epifisária lateral
AF	Artéria femoral
AFP	Artéria femoral profunda
AngioRM	Angioressonância magnética
AngioRM-TRICKS	Angioressonância magnética usando a técnica TRICKS (<i>Time Resolved Imaging Contrast KinecticS</i>)
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
COL2A1	Gene A1 do colágeno tipo II
DLCP	Doença de Legg-Calvé-Perthes
DOT	Departamento de Ortopedia e Traumatologia
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Gd	Gadolínio
HC	Hospital das Clínicas
IOT	Instituto de Ortopedia
MIP	<i>Maximum intensity projection</i>
MPR	<i>Multiplanar reconstruction</i>
RM	Ressonância magnética

TR	Tempo de repetição
TRICKS	<i>Time Resolved Imaging Contrast KineticS</i>
VR	<i>Volume rendering</i>

RESUMO

Moreno Grangeiro P. *Estudo do suprimento arterial da epífise femoral proximal na doença de Legg-Calvé-Perthes pela angioressonância magnética* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A doença de Legg-Calvé-Perthes (DLCP) é caracterizada pela necrose idiopática da epífise femoral proximal na criança. A interrupção do suprimento arterial para a cabeça femoral é o fator etiopatogênico mais aceito. Embora as angiografias sejam a base para as investigações das causas vasculares, elas não avançaram na DLCP devido a limitações éticas, por serem procedimentos invasivos com exposição à radiação ionizante e pela potencial toxicidade do contraste iodado. O objetivo primário foi avaliar a rede arterial da epífise proximal do fêmur em crianças com DLCP unilateral, particularmente a artéria circunflexa femoral medial (ACFM) que nutre a referida epífise, comparando o quadril afetado com o quadril contralateral não afetado. A técnica usada foi a angiografia por ressonância magnética (angioRM) que permite o estudo vascular sem as limitações e os riscos inerentes à angiografia convencional. A sequência angiográfica usada foi TRICKS (Time Resolved Imaging of Contrast KineticS) que utiliza técnica de aquisição de imagens com foco na resolução temporal do contraste (identificação da passagem do contraste pelos vasos ao longo do tempo). **MÉTODOS:** Os dados foram obtidos a partir de uma amostra consecutiva composta por 24 pacientes com DLCP unilateral admitidos no ambulatório de ortopedia pediátrica de um hospital terciário de maio de 2013 a dezembro de 2016. Os exames de angioRM-TRICKS foram avaliados por dois radiologistas e o consenso foi usado para a análise. **RESULTADOS:** Foram realizados 24 exames. A idade média foi de 7,9 +/- 2,1 anos. O trajeto da ACFM foi analisado no plano coronal dos exames de angioRM-TRICKS. No segmento 1 (da origem até a borda medial do colo femoral), havia 100% de visibilidade no lado da DLCP, bem como no lado contralateral. No segmento 2 (da borda medial do colo femoral até a borda lateral do colo femoral), houve 63% de visibilidade no lado DLCP e 71% de visibilidade no lado contralateral. No segmento 3 (ponto de entrada no sulco intertrocantérico), houve 25% de visibilidade no lado com DLCP e 17% de visibilidade no lado contralateral. O segmento 4 (ramo terminal e ascendente na face lateral do colo do fêmur) foi 100% não visibilizada no quadril com DLCP nem no lado sem a doença. **CONCLUSÕES:** A angioRM-TRICKS fornece imagens bem definidas do suprimento arterial para a epífise femoral proximal em crianças com a DLCP. Não foram encontradas diferenças significativas nos trajetos analisados da ACFM entre o lado acometido e o lado sem a DLCP. Com os exames de angioRM-TRICKS não foi possível visibilizar o trecho ascendente epifisário lateral, ramo terminal da ACFM, tanto nos quadris afetados quanto nos quadris sem a DLCP.

Descritores: Doença de Legg-Calvé-Perthes; Necrose da cabeça do fêmur; Isquemia; Espectroscopia de ressonância magnética; Angiografia; Angiografia por ressonância magnética/métodos.

ABSTRACT

Moreno Grangeiro P. *Study of the arterial blood supply of the proximal femoral epiphysis in Legg-Calvé-Perthes disease by the use of magnetic resonance angiography* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

INTRODUCTION: Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD) is characterized by idiopathic necrosis of the proximal femoral epiphysis in the child. Interruption of the arterial supply to the femoral head is the most accepted etiopathogenic factor. Although angiograms are the basis for investigations of vascular causes, they have not progressed in LCPD due to ethical limitations, because they are invasive procedures with exposure to ionizing radiation and the potential toxicity of iodinated contrast. The primary objective was to evaluate the arterial network of the proximal femoral epiphysis in children with unilateral LCPD, particularly the medial femoral circumflex artery (MCFA) that supplies the epiphysis, comparing the affected hip with the unaffected contralateral hip. The technique used was magnetic resonance angiography (MRA) that allows vascular study without the limitations and risks inherent in conventional angiography. The angiographic sequence used was TRICKS (Time Resolved Imaging of Contrast KineticS), which uses an image acquisition technique focused on temporal resolution of contrast (identification of the passage of contrast by vessels over time).

METHODS: Data were obtained from a consecutive sample composed of 24 patients with unilateral LCPD who were admitted to the pediatric orthopedic outpatient clinic of a tertiary hospital from May 2013 to December 2016. Two radiologists evaluated the MRA-TRICKS exams and the consensus was used for the analysis. **RESULTS:** Twenty-four examinations were performed. The mean age was 7.9 +/- 2.1 years. The MCFA trajectory was analyzed in the coronal plane of the MRA-TRICKS exams. In segment 1 (from the origin to the medial border of the femoral neck), there was 100% visibility on the LCPD side, as well as on the contralateral side. In segment 2 (from the medial border of the femoral neck to the lateral border of the femoral neck), there was 63% visibility on the LCPD side and 71% visibility on the contralateral side. In segment 3 (entry point in the intertrochanteric groove), there was 25% visibility on the LCPD side and 17% visibility on the contralateral side. Segment 4 (terminal and ascending limb on the lateral aspect of the femoral neck) was 100% not seen in the hip with LCPD or on the side without the disease. **CONCLUSIONS:** MRA-TRICKS provides well-defined images of the arterial supply to the proximal femoral epiphysis in children with LCPD. No significant differences were found in the analyzed ACFM pathways between the affected side and the non- LCPD side. With the MRA-TRICKS exams, it was not possible to visualize the ascending lateral epiphyseal segment, terminal branch of the MCFA, both in the affected hips and in the hips without the LCPD.

Descriptors: Legg-Calve-Perthes disease; Femur head necrosis; Ischemia; Magnetic resonance spectroscopy; Angiography; Magnetic resonance angiography/methods.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença de Legg-Calvé-Perthes (DLCP) caracteriza-se pela necrose idiopática da epífise femoral proximal da criança. Embora a doença seja autolimitada, posto que a cabeça femoral infartada passa por revascularização e reossificação, ocorre que, durante tais processos, sua resistência estrutural diminui, tornando-a mais vulnerável à deformação. O risco de desenvolver sequelas, como a artrose precoce do quadril¹, e a incidência em crianças geralmente ativas e saudáveis, torna a doença o objeto de grande número das investigações em ortopedia pediátrica. A DLCP acomete aproximadamente quatro meninos para cada menina², na sua maioria de cinco a 15 anos de idade^{2,3}. Na prática clínica, ao assistir paciente e família, é particularmente inquietante a ausência de respostas claras sobre a etiologia, o curso clínico e o tratamento, mesmo tendo a doença sido descrita há mais de cem anos. Assim, a despeito de a DLCP ser relativamente rara, com incidência de 0,4 a 29 casos a cada 100.000 crianças², os estudos são crescentes, na busca diligente da elucidação da doença e almejando a prevenção das sequelas. O conhecimento sobre a etiologia pode representar o alicerce para avançar em relação à compreensão dos demais aspectos desta afecção.

Existem várias investigações sobre os fatores causais da doença, tentando explicar a necrose da epífise femoral. As teorias que buscam estabelecer relações com a presença de tendência trombofílica^{4,5} não mostram reprodutibilidade ou robustez para comprovar tais associações. A existência de traumatismo é relacionada na literatura como desencadeadora do quadro de

DLCP⁶, porém sua contribuição é de aferição incerta, pois depende da história pregressa, somado ao fato de estas crianças serem, na sua maioria, muito ativas e propensas a traumatismos no seu cotidiano. A sinovite transitória também é sugerida como um fator predisponente para a doença, mas há evidências de que apenas um pequeno número de casos de sinovite persiste como DLCP⁷. Diversos outros estudos epidemiológicos pressupõem hipóteses sobre a etiologia, estabelecendo a idade óssea retardada, a diminuição do crescimento esquelético⁸, circunstâncias socioeconômicas adversas⁹, tabagismo passivo¹⁰ e hiperatividade¹¹ como fatores relacionados à DLCP. Não existem, entretanto, resultados convincentes para demonstrar que estas associações são fatores causais para a doença. Não obstante, revelam uma interação complexa genética-ambiental para a manifestação da doença.

A interrupção da irrigação arterial para a cabeça femoral é o fator etiopatogênico mais aceito. O evento isquêmico, já descrito por Phemister¹² em 1921, reproduz alterações histológicas e radiográficas típicas do osso morto avascular, e o distingue de outras etiologias, como infecções ou doenças inflamatórias. As pesquisas subsequentes em animais comprovam alterações histopatológicas similares na epífise femoral quando é induzida a interrupção do fluxo arterial para a cabeça do fêmur^{13,14}. Ademais, acredita-se que esta perda de irrigação sanguínea seja de caráter transitório, alguns autores inclusive preferindo o termo anemia a isquemia¹⁵.

O fêmur proximal tem a sua vascularização bem definida; quando alterada, é de suma importância no papel das doenças do quadril. A irrigação arterial para o fêmur proximal tem início na artéria femoral (AF) ou na artéria femoral profunda (AFP), que dão origem às artérias circunflexas que circundam o colo femoral. A

artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) cursa anteriormente ao colo e irriga a região metafisária do fêmur proximal e trocânter maior. A artéria circunflexa femoral medial (ACFM) tem seu trajeto posterior ao colo femoral e é a maior responsável pelo suprimento arterial da epífise do fêmur proximal, a partir de seu ramo terminal: a artéria epifisária lateral (AEL)¹⁶.

A rede arterial que supre a cabeça femoral de uma criança normal passa por modificações com o crescimento. Os estudos de Trueta¹⁷ concluem que, entre as idades de quatro a oito anos aproximadamente, existe uma maior dependência funcional da AEL e, por isso, perturbações que levem a lesões desta artéria ou da ACFM podem contribuir com a maior incidência da DLCP nesta faixa etária.

Não se sabe se há uma predisposição da criança com DLCP a um risco aumentado para apresentar a isquemia advinda de variações anatômicas vasculares, estenoses ou mesmo obliterações das artérias críticas para a nutrição da epífise femoral. Estudos com angiografia em pacientes com DLCP são realizados com o objetivo de encontrar alterações na irrigação vascular do fêmur proximal características da doença e demonstram pontos de redução do fluxo arterial para a epífise femoral ou localizam precisamente o ponto da oclusão arterial¹⁸⁻²¹. Embora a angiografia constitua a base das investigações das causas vasculares, tal técnica não avança devido às limitações éticas, por ser um procedimento invasivo, com potencial toxicidade pelo contraste iodado e exposição à radiação. Novos estudos com métodos de imagem mais seguros devem ser desenvolvidos para continuar esta linha de pesquisa.

A ressonância magnética (RM) é uma técnica sensível, específica e tem um papel importante para avaliar precocemente a extensão da necrose na

epífise femoral proximal na DLCP²²⁻²⁴. As modalidades convencionais de RM são usadas para visibilizar a cartilagem articular e suas deformações, avaliar as complicações e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas. Recentemente, foi descrita a RM de perfusão com gadolínio, indicada para investigar a perfusão na cabeça femoral e quantificar com precisão a magnitude do acometimento da porção lateral da cabeça femoral, de maneira precoce e possivelmente com valor prognóstico²⁵. Em nossa instituição, a RM de perfusão tem sido adotada como o protocolo para avaliar o quadril das crianças que se apresentam com DLCP. Entretanto, este exame não permite apreciar a rede vascular que supre a epífise femoral.

A angiografia por ressonância magnética (angioRM) permite o estudo da vascularização do colo do fêmur sem os riscos inerentes à angiografia e pode ser agregada ao protocolo institucional de RM sem aumentar o tempo total de exame. As técnicas convencionais de angioRM com contraste permitem a visualização de alterações vasculares, entretanto, produzem um conjunto de imagens 3D estáticas que podem ser adquiridas despropositadamente em um tempo fora do pico de realce do contraste na artéria. Para resolver tais problemas, optamos por usar uma sequência de resolução temporal - Time Resolved Imaging of Contrast KineticS (TRICKS) - que permite um intervalo de imagens 3D dinâmicas usando o contraste a base de gadolínio, com maior resolução temporal, facilitando a identificação da vascularização da região de interesse no pico de contraste da fase arterial²⁶.

A angioRM com a sequência TRICKS (angioRM-TRICKS) foi o método utilizado pois é menos invasivo e permite a continuidade da investigação das estruturas arteriais que nutrem a cabeça femoral sem os riscos inerentes à

angiografia (como uso de radiação e de contraste iodado), além de trazer vantagens na avaliação do fluxo arterial para a cabeça femoral na DLCP.

Até o presente momento, não existem relatos do uso da angioRM-TRICKS como forma de avaliação da circulação arterial para a epífise proximal do fêmur na criança com DLCP, nem a investigação da sua utilidade para a visualização das principais artérias, primariamente a ACFM. A angioRM-TRICKS pode aumentar nosso conhecimento sobre o suprimento arterial dessa região e uma melhor compreensão da etiologia da DLCP abrindo perspectivas para investigações futuras.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

2.1 Objetivo geral

Usar o exame da angioRM-TRICKS para avaliar o suprimento arterial da epífise femoral proximal em crianças com DLCP unilateral, comparando o quadril acometido pela doença com o quadril contralateral não doente.

2.2 Objetivo específico

Primário:

Avaliar o trajeto da principal artéria nutridora da epífise femoral, a ACFM, nos quadris de crianças com DLCP, comparando-o com o do quadril contralateral sem a doença, com o intuito de identificar possíveis locais de interrupção do fluxo sanguíneo.

Secundários:

1. Avaliar a prevalência da existência de anastomose da ACFL com a ACFM, completando um anel ao redor do colo do fêmur;
2. Estimar a prevalência do local de emergência da ACFM e ACFL;

3. Descrever as alterações vasculares encontradas, comparando-as com o lado contralateral sem a doença;
4. Verificar a confiabilidade intraobservador e interobservadores para a avaliação da visibilidade da ACFM e da ACFLcom a angioRM-TRICKS.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico da DLCP

Os primeiros relatos sobre a DLCP coincidem historicamente com a descoberta dos raios X no final do século XIX. Com o surgimento do recurso de imagem que permite visibilizar as deformidades ósseas, passa a ser possível a identificação das características estruturais de uma lesão que até então era atribuída à tuberculose, a outras infecções, à fratura ou ao raquitismo. Assim, quase simultaneamente, na Suécia, Alemanha, França e Estados Unidos, pesquisadores são capazes de correlacionar os achados clínicos com os radiográficos, além de formular hipóteses para a origem da nova doença que está sendo caracterizada²⁷⁻³⁰.

O primeiro relato é do sueco Henning Waldenström, que, em março de 1909, apresenta a descrição clínica e radiográfica numa conferência de cirurgia em Estocolmo³¹. Porém, como Waldenström atribui aquele achado a uma forma leve de tuberculose, não recebe o reconhecimento de ter sido o primeiro a identificar a doença. Na sua primeira publicação em 1909 “*Der Obere Tuberkulose Collumherd*”, Waldenström identifica que a cartilagem articular da cabeça femoral se mantém íntegra e o acetábulo se adapta à sua forma.

Em publicações subsequentes a Waldenström, o americano Arthur Thornton Legg(1910)²⁸, o francês Jacques Calvé (1910)²⁷ e o alemão Georg Perthes (1910)³⁰ descrevem a mesma doença em um intervalo de meses. Legg²⁸ relaciona cinco casos diagnosticados radiograficamente e os associa a história

de traumatismo e claudicação, mas sem dor ou sintomas constitucionais. Nas suas primeiras publicações, este autor defende a etiologia traumática, presumindo que a lesão da circulação epifisária é decorrente de movimento subclínico da placa epifisária e consequentes danos aos vasos que ascendiam ao colo do fêmur. Com base nessas descrições iniciais, a perturbação da circulação arterial passa a ser considerada uma possível causa da DLCP.

Calvé²⁷ afasta a possibilidade de ser a tuberculose a causa da alteração encontrada nesta deformidade do quadril, por não identificar abscesso, invasão de partes moles, e nem anquilose. O autor descreve que, na DLCP, a relação articular se mantém, apesar do aumento da cabeça femoral, da *coxa vara* e da atrofia do centro de ossificação secundário da epífise proximal do fêmur. Afirma que a doença é algum tipo de artrite, mas de etiologia controversa e de patogênese obscura, chegando a formular a hipótese de que poderia haver uma osteogênese anormal e retardada.

Perthes³⁰ reconhece que muitas condições antes diagnosticadas como coxa vara ou tuberculose representavam de fato a nova doença. Ele também não aponta o traumatismo como possível etiologia da doença. A origem da doença, para Perthes, está no osso subcondral, o que a distingue de uma artrite que afeta normalmente a cartilagem articular. Perthes modifica, mais tarde, o nome artrite deformante juvenil nos seus trabalhos iniciais para osteocondrite deformante juvenil. Nas suas descrições de longo prazo de observação sobre a doença, "*On Coxa Plana*", em 1922 e 1923, ele é capaz de detalhar a sua progressão clínica e radiográfica²⁹.

Waldenström, em 1923³², publica suas observações sobre o que chama de coxa plana e divide a doença em quatro estágios. O estágio I é o da necrose

propriamente dita, dura de seis meses a um ano e a cabeça femoral apresenta-se radiopaca, irregular e pode apresentar achatamento. O estágio II é o da fragmentação, que demora entre dois e três anos. Neste estágio ocorre a revascularização com remoção do osso morto, a epífise fica mais achatada e se divide em três ou mais fragmentos separados. No estágio III, o da reossificação, ocorre a reconstituição óssea da epífise. A aparência radiográfica e a densidade ficam mais uniformes. No estágio IV, o formato do osso se define durante o crescimento da criança até atingir a maturidade esquelética.

A classificação de Waldenström é modificada mais recentemente³³ para ser utilizada como forma de identificar o estágio evolutivo da doença em estudos que procuram validar outros tipos de exames com valor prognóstico²⁹.

Apesar de, nos últimos cem anos, muito ter sido estudado e publicado a respeito da doença, muitas questões ainda não são completamente entendidas a respeito da etiologia e, conseqüentemente, curso clínico, prognóstico e tratamento da DLCP³⁴.

3.2 Considerações sobre a etiologia da doença

A DLCP é uma necrose isquêmica da epífise femoral proximal que ocorre em crianças e cuja etiologia ainda não é conhecida. Em 1962, Goff³⁵ publica uma lista com estudos sobre a DLCP desde 1922 até a data do seu artigo e elenca as possíveis causas da doença sugeridas por autores daquele período: traumatismo, artrite, ausência da irrigação pela artéria para o ligamento da cabeça do fêmur (relacionado à idade), sinovite, disfunção endócrina, lesão

vascular, displasia subclínica e desaceleração do crescimento. Goff³⁵ descreve a afecção como complexa, com múltiplas causas atuando num indivíduo geneticamente predisposto. Ele a define como uma osteocondrite juvenil, que tem predileção sexual e racial, condicionada ao crescimento esquelético, e a interpreta como uma “síndrome”³⁶.

Até o presente momento, não se sabe qual a dimensão de uma interação genética-ambiental para a DLCP. Ainda não existe boa evidência que revele a base genética comum para a maioria dos pacientes com DLCP. As investigações acerca de uma causa genética apontam para uma mutação do gene A1 do colágeno tipo II (COL2A1) somente em um tipo de osteonecrose da cabeça femoral bilateral hereditária, sendo até o momento identificada apenas em famílias asiáticas^{37,38}.

Diversos autores descrevem a raça como uma das características epidemiológicas de influência marcante na incidência da doença, sendo a raça branca a mais acometida pela DLCP e a raça negra a menos, de acordo com estudos epidemiológicos europeus e norte-americanos^{9,15,39}. Os estudos populacionais de países asiáticos mostram que nesta raça há uma incidência intermediária entre a dos indivíduos brancos e negros^{40,41}.

Com relação aos aspectos socioambientais, estudos observacionais epidemiológicos relacionam diversos fatores associados com a manifestação da DLCP, como atraso no crescimento esquelético, idade óssea retardada, privação socioeconômica e alteração comportamental com hiperatividade^{8,9,39,42,43}.

Evidências antigas apontam para um atraso no crescimento e desenvolvimento esquelético como fator etiológico na DLCP e a existência de um atraso na idade óssea em relação à idade cronológica em crianças com

DLCP⁴⁴. Este atraso seria de pelo menos dois anos, mas teria uma recuperação nos anos de convalescência.

Muitos autores consideram que a DLCP não é uma doença isquêmica local do quadril, mas é parte de uma síndrome que cursa com atraso no crescimento e desenvolvimento constitucional da criança⁴⁵. Harrison et al.⁴⁵ comparam a idade esquelética de 182 crianças (141 meninos e 41 meninas) com DLCP com 132 controles (71 meninos e 61 meninas), usando, como indicador da maturidade de ossos e epífises, o Atlas de Greulich e Pyle⁴⁶. As idades esqueléticas foram marcadas num gráfico a cada seis meses por cinco anos. Crianças com DLCP têm marcante atraso na maturidade esquelética, chegando até o terceiro percentil, e esse fato é mais notável em meninos do que meninas. De maneira interessante, observam que, em uma parte das crianças, a lesão no quadril é acompanhada por uma parada na maturação de centros de ossificação primária das mãos e punhos, por um período de três ou mais anos. Nesse intervalo de tempo, os novos ossos carpais não são ossificados, apenas os ossos que já estavam ossificados ficam maiores. Também observam que esse atraso na maturação está presente nos irmãos e irmãs dos pacientes não afetados pela doença.

Em 1978, Burwell et al.⁴⁷ conduzem estudo realizando medidas antropométricas em crianças com DLCP para avaliar o crescimento esquelético. Em comparação com crianças normais, os meninos apresentam diminuição na altura, nos comprimentos dos membros e nos diâmetros biacromial e bi-ísquático. Os autores também notam que essas diferenças no crescimento não são proporcionais em relação às diferentes partes do corpo, tendendo as partes mais distais a serem menores. Assim, as mãos e antebraços são curtos em

relação ao braço, e pés são curtos em relação às pernas. Além disso, o membro não afetado tem o mesmo comportamento do membro afetado. Os irmãos, mas não as irmãs, das crianças com DLCP apresentam atraso na idade óssea, mas não está claro se isso é relacionado à influência familiar ou a aspectos socioeconômicos. Os achados também apontam que a altura está alterada em relação à idade óssea. Os familiares e irmãos têm altura normal, sugerindo que não é doença familiar.

Em 1988, um outro estudo com medidas esqueléticas de 38 pacientes é conduzido em Liverpool, e demonstra que as crianças com DLCP têm menor crescimento do tronco, menor altura sentada e menor diâmetro biacromial⁴⁸. De maneira interessante, o crescimento mais afetado é o dos pés, relacionando a DLCP com pés pequenos.

Outra vez, Burwell⁸, em artigo de revisão de 1988, faz uma análise das alterações no crescimento e desenvolvimento da criança com DLCP e reforça a teoria de que a explicação para a etiologia da DLCP está inserida num distúrbio constitucional que afeta os ossos em crescimento, e o quadril suscetível recebe localmente uma carga maior do que ela pode tolerar, determinando a manifestação da doença. Ele sinaliza alterações em diversos aspectos, como idade óssea, estatura e velocidade de crescimento, crescimento esquelético desproporcionado, hormônios, defeitos e anomalias congênitas e o padrão do quadril não afetado. Para este autor, falta algum elemento presente no sangue (hormônio, nutriente, metabólito) ou existe um fator deletério que atua na fase em que o organismo tem uma diminuição do hormônio do crescimento ou da somatomedina aos cinco anos de idade, e que afeta a conversão da cartilagem para osso, deixando o quadril mais suscetível a trauma.

Vale mencionar que existem estudos que sugerem que o aumento da viscosidade e a hipercoagulabilidade sanguíneas, ao lado da deficiência das proteínas C e S, podem estar envolvidos na patogênese da doença^{4,5}. Por outro lado, alguns estudos não confirmam essa hipótese^{49,50}.

Em 1920, Phemister⁵¹ descreve a diferenciação dos achados microscópicos do osso necrótico; compara as alterações no osso morto por infecção (necrose séptica) com a resultante do distúrbio circulatório. O autor é conhecido como sendo o pioneiro a introduzir este conceito de necrose asséptica.

Assim, a etiopatogênese da DLCP segue inconclusiva. Sabe-se, contudo, que a interrupção vascular é o evento patogênico chave para ocorrer a necrose observada. Os fenômenos isquêmicos são encontrados também nos estudos com animais que, com a interrupção do fluxo vascular para a epífise femoral, reproduzem achados histológicos da DLCP e fortalecem a hipótese vascular para a etiologia^{1,52,53}.

3.3 Estudos anatômicos sobre o suprimento arterial do quadril na criança

O suprimento arterial do fêmur proximal está bem definido e sua alteração tem um papel muito importante nas afecções do quadril em todas as idades. O quadril da criança tem peculiaridades relacionadas à anatomia vascular, considerando-se faixas etárias específicas. Trueta¹⁷, em 1957, publica estudo sobre a sequência de mudanças que ocorre na vascularização da cabeça

femoral humana desde a idade fetal até a adulta. O autor investiga material *post-mortem* de 46 fêmures proximais preparados com repleção e diafanização e posterior descalcificação das peças anatômicas, deixando a vascularização em evidência. A distribuição da amostra, no entanto, concentra-se nas idades menores (23 espécimes até três anos de idade e 10 de três a seis anos) e 12 adolescentes, sendo apenas um espécime deles entre seis e nove anos de idade, o que faz os autores recomendarem que seus achados sejam confirmados por outros estudos.

Trueta¹⁷ descreve a circulação da cabeça do fêmur nos estágios iniciais do desenvolvimento pós-natal como sendo formada por três sistemas sem conexão entre si e de característica terminal. O sistema metafisário é composto de artérias que entram medialmente à metáfise e ascendem para a epífise femoral, cruzando a matriz cartilaginosa que mais tarde forma a cartilagem epifisária. Os vasos epifisários laterais penetram lateralmente na cabeça femoral e se dirigem ao centro da epífise. Existe ainda uma irrigação proveniente da artéria para o ligamento da cabeça do fêmur que perde importância a partir dos quatro meses de idade, quando o núcleo de ossificação femoral aparece. As artérias metafisárias ainda são vistas até os três anos de idade, com trajeto em direção à cabeça do fêmur, mas começam a ficar mais raras a partir da organização da placa epifisária, quando deixam de cruzá-la.

Para Trueta¹⁷, por volta dos seis a sete anos de idade, a nutrição da epífise femoral passa a depender totalmente das artérias epifisárias laterais que são ramos da ACFM. Nessa faixa etária, pode existir maior ocorrência de necrose caso haja interrupções no fluxo da ACFM. Entre oito a nove anos de idade, a artéria da cabeça do fêmur contribui com a irrigação da epífise femoral proximal,

enquanto as artérias metafisárias ainda têm seu trajeto bloqueado na placa epifisária de crescimento. Depois da puberdade, quando a placa epifisária está ossificada, a irrigação por artérias metafisárias passa a ocorrer novamente e, junto com a artéria para o ligamento da cabeça do fêmur e a irrigação epifisária lateral, formam o padrão de nutrição da cabeça femoral a partir da adolescência.

Além de Trueta¹⁷, outros autores, como Ogden⁵⁴, Lauritzen⁵⁵, Chung¹⁶ e Crock⁵⁶ descrevem a anatomia arterial do fêmur proximal como sendo composta por dois anéis anastomóticos, e destacam a importância deles para a irrigação da região. O anel extracapsular, segundo os autores, é formado pela artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e pela artéria circunflexa femoral lateral (ACFL).

Ogden⁵⁴, em 1974, investiga 36 quadris de cadáveres de crianças recém-nascidas a três anos de idade e verifica que, ao nascimento, há uma irrigação por múltiplas artérias que penetram na condroepífise ao longo do sulco intertrocântico. Com o crescimento e o alongamento do colo femoral, os ramos da ACFM assumem papel mais importante e ganham comprimento para compensar o aumento da distância entre o sulco intertrocântico e a cartilagem articular da epífise femoral. O autor observa que ocorre uma fase de transição da irrigação, de múltiplos para poucos vasos. Nessa modificação, a cabeça femoral fica suscetível à isquemia se houver oclusão da ACFM. Ogden⁵⁴ também afirma que a ACFM tem maior vulnerabilidade à compressão extrínseca, na região extra-articular, devido à sua relação de proximidade com os tendões do iliopsoas, adutores e entre o músculo iliopsoas e o ramo púbico.

Lauritzen⁵⁵, em 1974, demonstra experimentalmente as relações das artérias com a porção proximal do fêmur. O autor realiza a análise com o bloco

total do fêmur proximal sem seccionar ou dividir a cabeça femoral. Conclui que o curso normal da ACFM passa próximo ao tendão do músculo obturador externo na inserção da cápsula na região posterior do colo femoral e termina com ramos laterais para a epífise femoral.

Lauritzen⁵⁵ verifica, em oito espécimes, que as artérias laterais se tornam dominantes para a irrigação da cabeça femoral com o avançar da idade e sugere que, se estas forem obstruídas, a epífise entra em isquemia, principalmente em crianças com cerca de cinco a seis anos, uma vez que o crescimento dos vasos menores é ainda insuficiente para suprir a falta da irrigação pelas artérias laterais. Ainda, segundo o autor, a artéria para o ligamento da cabeça do fêmur tem pouca importância na nutrição da cabeça femoral nas crianças.

Chung¹⁶, em 1976, caracteriza as artérias do fêmur proximal por meio de estudos de perfusão em 150 peças anatômicas retiradas de fetos e crianças autopsiadas e que faleceram por causas não relacionadas a doenças do quadril. Introduz o conceito de que a análise tridimensional é fundamental para a avaliação das relações anatômicas das artérias com os ossos, cartilagens e tecidos adjacentes. Por essa razão, faz seus estudos sem seccionar ou dividir os espécimes após a técnica de injeção com diferentes tipos de substâncias.

Chung¹⁶ relata que as partes medial, posterior e lateral do anel arterial extracapsular na base do colo são formadas pela continuação da ACFM. A terminação da ACFM constitui a rede epifisária lateral que nutre a maior parte da cabeça femoral. A ACFL forma a parte anterior do anel. O autor descreve que a ACFL se junta a porção terminal da ACFM (anel arterial extracapsular completo) na fossa trocântérica em apenas dois dos 26 espécimes, preparados com técnica específica para visibilizar tal anatomia.

O autor notou que o látex injetado na AF flui facilmente para a ACFM, mas na região de entrada na cápsula no sulco trocantérico, existe uma estagnação, configurando um possível local de obstrução de fluxo. Cita como possível explicação o achado de o espaço entre o trocânter e o colo femoral ser mais estreito em crianças com menos de oito anos de idade.

O anel anastomótico intracapsular subsinovial é composto por artérias de calibre menor que não são capazes de manter a nutrição da epífise caso a artéria de maior calibre esteja ocluída. Este sistema é mais presente nas regiões medial e lateral e menos extenso nas regiões anterior e posterior. Chung¹⁶ o classificou como sendo completo ou incompleto (na região anterior ou posterior do colo femoral ou combinado). As anastomoses completas são mais comuns no sexo feminino, segundo sua observação.

Além disso, os estudos de Chung¹⁶ também mostram que a ACFM se origina da porção medial ou posterior da AF, em 14 casos, e se origina da AFP, em seis de 20 espécimes. A ACFL se origina da AFP em 18 espécimes e da AF em apenas dois deles.

Crock⁵⁶, em 1980, observa que a ACFM e a ACFL se anastomosam ao nível da fossa trocantérica e que o anel intracapsular ou subsinovial é formado pelos seus ramos ascendentes. Entretanto, considera que a artéria decisiva para a irrigação da cabeça femoral é o ramo ascendente lateral, proveniente da ACFM.

Com relação a descrições sobre a ramificação das artérias que irrigam o fêmur proximal, Lang e Wachsmuth⁵⁷ descrevem a AFP como tendo quase o mesmo calibre que o vaso que a origina, a AF, com um ângulo de inclinação geralmente agudo, assim ambos os vasos têm o mesmo sentido de movimento.

A AFP origina a partir da circunferência dorsolateral da AF, três centímetros distal ao ligamento inguinal, e desce profundamente entre os músculos adutores e quadríceps femoral, enquanto, no interior da fossa iliopectínea, se desprendem as circunflexas femorais medial e lateral. Os autores relatam que a origem das artérias circunflexas pode ser frequentemente encontrada no tronco da própria artéria femoral e também descrevem alguns padrões anatômicos: o tronco circunflexo profundo perfeito (ambas artérias circunflexas se originam da AFP), que normalmente se forma perto do ligamento inguinal (35,6 mm); o tronco profundo circunflexo medial (a ACFM se origina da AFP), que geralmente surge de 38,4 mm abaixo do ligamento inguinal, e o tronco profundo circunflexo lateral (a ACFL se origina da AFP) a 42,6 mm distal ao ligamento inguinal.

De acordo com Lang e Wachsmuth⁵⁷, a ACFM inexistente em 0,33% das vezes. Nestes casos, os ramos profundos da artéria obturatória ou um ramo da artéria glútea inferior pode suprir a epífise femoral proximal, segundo os autores.

Batory⁵⁸ também reconhece em seus estudos anatômicos, com a dissecação de 59 peças nas idades de cinco semanas de gestação até 12 anos, que o sistema de suprimento sanguíneo para a cabeça do fêmur depende de artérias provenientes da ACFM, da ACFL e também das artérias para o ligamento da cabeça do fêmur. Assim como os outros autores, relata que a presença das artérias para o ligamento da cabeça do fêmur é achado inconstante. Batory⁵⁴ relata que a ACFM dá ramos retinaculares dorsomediais e dorsolaterais. Segundo ele, os primeiros tendem a reduzir, em número e calibre, com o avançar da idade, mas os vasos retinaculares dorsolaterais aumentam em 100% o calibre durante o crescimento da infância até a maturidade.

Tomaszewski et al.⁵⁹ publicam, em 2016, uma meta-análise em que investigam 38 estudos (36 anatômicos e dois de imagem) com um total de 4.351 membros avaliados e identificam uma prevalência média da ACFM emergindo da AFP em 64.6% das vezes, e emergindo da AF em 32,2% das vezes.

As artérias que irrigam o fêmur proximal, assim como o padrão de ramificação, estão sujeitos a variações. Os estudos que investigam a contribuição de cada artéria e suas variações anatômicas podem ajudar a identificar características comuns a pacientes com DLCP.

3.4 Estudo de angiografia na DLCP

Os estudos de angiografia são muito úteis para a visualização da forma e do trajeto das artérias e são realizados por meio da aquisição de imagens radiográficas dinâmicas antes, durante e após a injeção de contraste iodado intravenoso. Existem três estudos publicados — um francês¹⁸, um brasileiro¹⁹ e um japonês²¹ — que realizam a angiografia como método para a investigação *in vivo* da rede arterial que nutre o quadril na criança com DLCP.

Théron¹⁸ avalia o suprimento sanguíneo para a epífise femoral em 11 casos de crianças com DLCP unilateral realizando a opacificação da artéria femoral ou a opacificação superseletiva da ACFM e em seis casos realiza a opacificação do lado contralateral sem a doença. O autor observa, nos estágios iniciais, a obstrução das artérias capsulares superiores que correspondem à terminação da ACFM. Em um dos casos, quando a ACFM é encontrada interrompida na sua

origem na artéria femoral, ela se preenche com a opacificação da artéria glútea inferior.

No nosso meio, estudos angiográficos são realizados em 30 pacientes e os resultados rendem a publicação por Camargo et al.¹⁹ e a dissertação de mestrado de Godoy Junior²⁰. As angiografias incluem 26 aortografias (21 aortografias translombares e cinco aortografias retrógradas) e quatro angiografias seletivas (sendo que, em dois pacientes, também é realizada a angiografia seletiva no quadril sem a doença, para comparação). As aortografias permitem a visualização panorâmica dos dois quadris simultaneamente. Comparando-se com o lado normal, havia uma diminuição da rede arterial em 11 quadris com DLCP, redução da velocidade de fluxo sanguíneo em quatro quadris com DLCP e menor calibre dos vasos em cinco quadris com DLCP. Os autores também observam alterações na ACFM como a ausência da mesma ou o trajeto incompleto, no qual o ramo profundo não se estende até a base do colo femoral para formar a rede anastomótica, observado em nove quadris com DLCP. Em cinco quadris com DLCP, a ACFM termina abruptamente com consequente ausência dos ramos epifisários laterais que suprem a epífise femoral proximal. Em um caso, houve ausência da ACFM e ACFL. A vascularização colateral com ramos da artéria glútea inferior dirigindo-se para a epífise é presente em casos onde a ACFM está ausente, com ramos atrofícos ou descontínuos. As angiografias seletivas permitem a cateterização e análise de vasos menores e nesse estudo demonstram interrupção abrupta da ACFM em um caso e ausência de vasos epifisários laterais em todos os casos. Além disso, nos casos avaliados por angiografia seletiva ocorre ausência de anastomose entre vasos da artéria obturatória ou ramos da artéria glútea inferior

com os vasos circunflexos. Essa anastomose, no entanto, está presente nos estudos do quadril contralateral sem a doença.

No estudo mais recente, Atsumi e al.²¹ realizam a angiografia superseletiva em 28 quadris de 25 pacientes e observam a interrupção da artéria epifisária lateral na sua origem em 68% dos quadris. Para quatro quadris sem a doença, a angiografia seletiva mostrou a artéria posterior como sendo a terminação da ACFM, assim como em 22 quadris com a doença. Em seis quadris com a doença, a artéria posterior ao colo é originária de um ramo da artéria ilíaca interna. Nesse estudo, não são encontradas evidências de interrupção vascular na ACFM, nem no seu ramo posterior e nem no ramo da artéria ilíaca interna. Os autores ainda descrevem padrões de revascularização, sendo que, em nenhum dos estágios, a artéria epifisária lateral reaparece como uma artéria única, mas como numerosas artérias neoformadas de pequeno calibre que surgem lateralmente que começam a penetrar na epífise.

Estudos angiográficos não têm mais sido usados como meios de avaliação do suprimento arterial para o estudo da DLCP pois apresentam limitações éticas por serem invasivos e implicarem no uso de radiação.

3.5 Classificações radiográficas na DLCP

A radiografia representa um marco para o conhecimento da doença, descrição da sua história natural e estudos sobre a intervenção e resultados. As primeiras tentativas de se identificarem fatores prognósticos são feitas por meio das imagens radiográficas.

Em 1922, Waldenström³¹ propõe uma classificação fundamentada nos estágios radiográficos da DLCP, com seus quatro estágios: I – aumento da densidade da cabeça femoral; II - fragmentação; III - reossificação; e IV - remodelação. As três classificações subsequentes mais importantes têm o objetivo de indicar prognóstico e são descritas na fase de fragmentação.

Em 1971, Catterall⁶⁰ descreve quatro grupos característicos, também com base na extensão da necrose em relação à epífise femoral. Os tipos I, II, III e IV têm 25, 50, 75 e 100% da cabeça acometida, respectivamente. Porém, esta classificação se mostrou de baixa reprodutibilidade^{61,62}.

Salter e Thompson⁶³, em 1984, descrevem dois tipos radiográficos de acordo com a extensão da fratura subcondral, sinal do crescente, que pode ocorrer no estágio da fragmentação inicial. O tipo A acomete até 50% da extensão da cabeça femoral e o tipo B, mais que 50%. No entanto, a limitação desta classificação é que o sinal do crescente nem sempre é detectável⁶⁴.

Outra classificação muito usada atualmente é a proposta por Herring et al.⁶⁵ em 1992, usando a altura do terço lateral da cabeça do fêmur, denominado de pilar lateral pelo autor, como parâmetro radiográfico. Esta classificação foi inicialmente descrita com três grupos e modificada pelos autores em 2004 para incluir o quarto grupo⁶¹. A classificação de Herring baseia-se na preservação da altura do pilar lateral, os 15% a 30% laterais da epífise. O grupo A tem preservação total do pilar lateral, o B tem menos que 50% de perda e o grupo C, mais que 50%. O grupo B/C é intermediário e foi adicionado pelos autores devido às indefinições de reprodutibilidade⁶⁵.

No entanto, nenhuma dessas classificações é capaz de fornecer um prognóstico confiável para determinado paciente avaliado e apresentam

resultados conflitantes nos estudos de reprodutibilidade inter e intraobservadores^{61,64,66,67}.

Em 2003, Joseph et al.³³ propõem uma nova classificação, que é uma modificação e atualização da proposta por Canale et al.⁶⁴ e denominada como “classificação modificada de Elizabethtown” (1972). Este sistema de classificação contempla a evolução da doença e ajuda a identificar a cronologia do aparecimento dos eventos epifisários, metafisários e acetabulares, relacionando-os ao prognóstico. O entendimento desses aspectos pode ajudar a determinar como o tratamento altera o curso natural da afecção e a classificação, mais atualmente chamada de Waldenström modificada³⁴, tem sido usada em estudos de prognóstico⁶⁸.

Na classificação de Waldenström modificada³³, os estágios são: Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa e IIIb e IV. O estágio Ia é a fase esclerótica sem perda de altura da epífise e se diferencia da Ib pela perda de altura. No estágio IIa, a epífise começa a se fragmentar, uma ou duas fissuras verticais podem ser vistas. No estágio IIb, essa fragmentação está em fase avançada, mas ainda não existe formação óssea lateral à epífise fragmentada. No estágio IIIa, há evidência de formação de osso novo na periferia do fragmento necrótico mas a textura é anormal, cobrindo menos de um terço da circunferência da epífise. No estágio IIIb, a textura do osso em formação é normal e recobre mais de um terço da circunferência da epífise. No estágio IV, não há mais osso avascular. Esta nova classificação parece ser reprodutível, e representa uma ferramenta importante para documentar em que estágio as alterações aparecem, proporcionando comparação com outros métodos de imagem^{33,34}.

3.6 O papel da RM na avaliação da DLCP

A RM tem sido usada como forma de avaliação da criança com DLCP para investigação da extensão da necrose, grau de sinovite, grau de deformidades e lesão da cartilagem da cabeça femoral⁶⁹, e também pode avaliar o prognóstico no momento da apresentação, especialmente nos casos de doença inicial²⁵. Fatores prognósticos precoces para a DLCP podem ser úteis para evitar intervenções desnecessárias ou indicar intervenções necessárias.

A RM com gadolínio com técnica de subtração, chamada de RM de perfusão por Kim et al.²⁵, foi descrita por estes autores como exame capaz de mensurar áreas hipoperfundidas na epífise de maneira precoce. Para verificar a aplicação da RM de perfusão, Kim et al.²⁵ acompanham uma coorte de pacientes com DLCP nos estágios de Ia até IIa (necrose à fragmentação inicial) de Waldenström. Os autores avaliam as imagens ponderadas em T1 com supressão de gordura pré-contraste, subtraindo das imagens ponderadas em T1 com supressão de gordura pós-contraste correspondentes. A técnica de subtração permite que uma sequência T1 não contrastada seja digitalmente subtraída de uma sequência T1 idêntica realizada após a administração do gadolínio, e assim todo o sinal de T1 original é removido e o sinal que persiste nas imagens de subtração deve-se ao contraste que chega na epífise, ou seja, apenas nas regiões onde ela está sendo perfundida e com isso consegue-se diferenciar e quantificar com mais precisão as áreas isquêmicas das áreas vascularizadas. A imagem de subtração é analisada por um programa de computador que traduz a intensidade da perfusão em uma quantidade específica de *pixels*. Com a técnica de subtração, os autores são capazes de quantificar o

acometimento do pilar lateral nos estágios mais precoces da DLCP, o qual foi identificado no seguimento dos pacientes como um fator prognóstico de gravidade da doença.

A RM de perfusão tem se tornado o exame de escolha para a avaliação inicial de crianças que se apresentam com DLCP na nossa instituição desde nossa participação, nos últimos 4 anos, no maior grupo de pesquisa multicêntrica atual para a DLCP, o *International Perthes Study Group (IPSG)*⁶⁸.

3.7 A angioRM e a sequência TRICKS

A RM convencional e a RM de perfusão não permitem, no entanto, apreciar a rede vascular que supre a epífise femoral proximal. A angiografia por ressonância magnética (angioRM) permite o estudo da vascularização do colo do fêmur sem os riscos inerentes à angiografia e pode ser agregada ao protocolo institucional atual de RM para avaliação da criança com DLCP sem aumentar o tempo total de exame. Assim como a angiografia, a angioRM é usada para a demonstração das alterações arteriais, identificando estenoses, oclusões ou dilatações. Ao contrário das arteriografias, no entanto, a angioRM é bem menos invasiva, de custo intermediário, sem radiação ionizante e sem uso de contraste iodado. Dessa maneira, torna-se um procedimento de menor risco, mais rápido e mais viável de ser realizado atualmente⁷⁰, aspecto este importante em virtude da faixa etária acometida de DLCP.

As imagens de angioRM podem ser obtidas por meio de técnicas com o uso ou não de contraste. A angioRM que não usa contraste é dependente do

fluxo sanguíneo, sendo utilizadas algumas técnicas que conseguem identificar a direção e intensidade do movimento dos prótons no interior dos vasos, possibilitando uma análise arterial e venosa e, em alguns casos, a sua quantificação objetiva (velocidade de fluxo, gradiente de pressão etc.)⁷¹⁻⁷³. Por ser uma técnica mais demorada, além da necessidade de se adequar a programação das sequências no mesmo sentido da corrente sanguínea e a ocorrência de diversos artefatos relacionados ao fluxo do sangue tem limitado sua aplicação e dado lugar a técnicas de angioRM com uso de contraste⁷².

O contraste utilizado na angioRM é derivado do gadolínio, um íon metálico com propriedades paramagnéticas por efeito da interação entre seus elétrons e o núcleo da molécula de água (presente nos tecidos). Uma molécula carregadora (agente quelante) é adicionada ao íon gadolínio a fim de prevenir a toxicidade deste, porém mantendo suas características como contraste.

A administração do contraste intravenoso associada a angioRM permite um grande incremento de sinal na sequência ponderada em T1 e, mesmo com o tempo de repetição (TR) mais curto, as imagens podem ser adquiridas com maior realce dos vasos que são saturados pelo contraste distinguindo-os dos tecidos adjacentes que aparecem mais escuros^{74,75}. O seu uso já foi muito estudado, praticamente em todos os segmentos corporais, e possibilita o estudo dos leitos arterial e venoso⁷⁴.

As imagens podem ser obtidas de forma dinâmica, podendo iniciar na fase pré-contraste e obtendo-se ainda sequências durante e após o término da injeção do contraste, possibilitando fases muito precoces (arteriais) e outras mais tardias (venosas e de equilíbrio), sem o problema da radiação encontrado na tomografia. A qualidade da imagem é otimizada para se obter a melhor resolução

espacial e no menor intervalo possível, possibilitando uma análise de muitos leitos vasculares⁷⁶.

Ambas as técnicas (angioRM com e sem contraste) possuem certas limitações quando o calibre do segmento de interesse é muito reduzido, sendo necessárias algumas adequações para melhorar a resolução de contraste em vasos muito finos⁷⁷. Ademais, obter as imagens no pico de realce do contraste nas artérias, sem a contaminação das imagens na fase venosa é um desafio e , métodos tradicionais de angioRM com contraste que têm alta resolução espacial fornecem imagens estáticas e não trazem informações sobre a passagem do contraste pelos vasos⁷⁵.

A sequência TRICKS (Time Resolved Imaging of Contrast KineticS) utiliza uma técnica diferente de aquisição das imagens, com foco na resolução temporal do contraste (identificação da passagem do contraste pelos vasos ao longo do tempo) e leve redução na resolução espacial, sendo que cada série dá origem a um bloco de imagens tridimensionais⁷⁵. Com isso, não há a preocupação de se acertar o pico de contrastação arterial, pois serão obtidas múltiplas fases arteriais e venosas durante a aquisição das imagens. Mais imagens são obtidas da região com contraste do que nos tecidos adjacentes e a aquisição de imagens vasculares por TRICKS na angioRM é alcançada com boa resolução temporal e satisfatória resolução espacial⁷⁵. Com a correta programação do TRICKS, é possível obter imagens vasculares volumétricas de excelente qualidade, com um inerente alto sinal-ruído, capturando o pico da fase arterial com o mínimo de contaminação venosa. Além disso, uma imagem de referência ou uma máscara, representando os tecidos antes da chegada de

contraste, pode ser subtraída da imagem otimizada, criando uma angiografia com poucos artefatos⁷⁵.

A visualização das imagens em 3D depende da representação de uma série de cortes da angioRM. Posteriormente, estas imagens 3D podem ser trabalhadas em várias maneiras de reformatação, seja em máxima intensidade de projeção (MIP), na qual somente os *pixels* de maior valor serão visibilizados (aqueles que representam os vasos contrastados – sendo esta uma ótima maneira de se observar o leito vascular), média intensidade de projeção (pouco utilizada em estudos angiográficos, sendo útil para reduzir o ruído de imagens de espessura muito pequena) ou mesmo renderização de volume (VR), em que se consegue adicionar a informação sobre o plano em que as estruturas estão⁷⁶. Geralmente se utilizam imagens MIP e VR em conjunto para análise vascular, sendo que vasos muito pequenos são melhor identificados na primeira, porém se perde um pouco a informação do plano do segmento.

Neste estudo, nós descrevemos o uso da sequência TRICKS na angioRM para avaliar a circulação para a epífise proximal do fêmur na criança com DLCP e a sua utilidade para a visualização das principais artérias, primariamente a ACFM, em todo seu trajeto.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), na disciplina de Ortopedia Pediátrica e no Setor de Diagnóstico por Imagem do IOT/HC-FMUSP.

O estudo foi desenhado com o objetivo de identificar possíveis locais de interrupção do fluxo sanguíneo na ACFM no fêmur proximal da criança na DLCP unilateral, comparativamente ao quadril contralateral sem a doença, utilizando-se de um método de imagem não invasivo e sem radiação: a angioRM.

4.1 Aprovação na comissão de ética, termos de consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento informado

O trabalho foi aprovado na reunião da Comissão Científica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia (DOT) da FMUSP em 29/05/2013 sob protocolo nº 1001 (**Anexo B1**) e também na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP em 26/11/2013, com o número do parecer 468.328 (**Anexo B2**). Também foram aprovados o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os Termos de Assentimento Informado para cada faixa etária: de cinco a nove anos e de 10 a 15 anos (**Anexos B, C e D**, respectivamente).

Não houve gratificação aos pacientes para a participação no estudo.

4.2 Desenho do estudo

Este estudo segue o desenho observacional transversal, sendo as medições feitas num único momento, o da realização do exame. Para fins deste trabalho, não houve o seguimento dos indivíduos submetidos ao exame.

4.3 Custo

O estudo não contou com recursos financeiros privados ou provenientes de órgão de fomento à pesquisa. O mesmo foi realizado dentro dos custos do Sistema Único de Saúde (SUS) referentes à assistência ao paciente e exames pertinentes à determinação do seu diagnóstico, gravidade e tratamento.

Nenhum dos pesquisadores ou avaliadores envolvidos no estudo apresentavam conflitos de interesse.

4.4 Tamanho da amostra

Nosso estudo com angioRM na DLCP é inédito e, assim, a ausência de estudos prévios foi limitante para se determinar o cálculo amostral da forma habitual.

A doença é de incidência rara que também dificulta o dimensionamento da amostra. Os estudos anteriores com angiografia tinham número reduzido de

casos. Como não temos dados prévios, optamos por incluir uma amostra de conveniência no período de estudo.

4.5 População estudada

Foram recrutados todos os pacientes consecutivos admitidos no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) no período de maio de 2013 a dezembro de 2016. A doença foi diagnosticada perante suspeita clínica (dor e/ou claudicação), após avaliação por 2 ortopedistas pediátricos (10 anos e 20 anos de experiência), e confirmada com a radiografia.

4.5.1 Critérios de inclusão

1. Crianças de quatro a 15 anos com DLCP unilateral.
2. Ausência de comorbidades no quadril relacionadas a trauma ou malformações.
3. Ausência de antecedentes de doença sistêmica de origem metabólica ou endócrina.
4. Ausência de qualquer malformação do sistema musculoesquelético.

4.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos de:

1. Recusa por parte dos responsáveis em assinar o termo de consentimento livre e informado;
2. Pacientes não cooperativos ao exame, que não aceitaram o acesso venoso ou não permaneceram o tempo necessário dentro do equipamento para a finalização do exame;
3. Pacientes não elegíveis para realizar o exame sem anestesia;
4. Pacientes com contraindicação ou antecedente de reação alérgica ao gadolínio;
5. Bilateralidade da doença detectada na RM;
6. Exames com artefatos de movimentos;
7. Exames adquiridos fora da fase arterial ou com contaminação venosa excessiva.

4.6 Radiografias

Em todos os pacientes que participaram do estudo, obtiveram-se radiografias da bacia nas incidências ântero-posterior e de Lauenstein (*frog leg*), realizadas no intervalo de até três meses entre a radiografia e o exame de RM e angioRM, no Setor de Diagnóstico por Imagem do IOT/HC-FMUSP.

4.7 Realização do exame de RM e angioRM com gadolínio

4.7.1 Aparelho

Os exames de RM e angioRM foram realizados em um magneto de 1,5 Tesla (HDxt, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) utilizando uma bobina cardíaca.

4.7.2 Procedimento

Antes de cada procedimento, os pacientes e seus respectivos responsáveis foram informados sobre o exame, consentindo na sua realização por meio das assinaturas nos termos de consentimento livre e esclarecido pelo responsável e também da leitura do termo de assentimento informado referente à faixa etária de cada paciente. Em seguida, os pacientes passaram por procedimento de rotina de avaliação e orientações da enfermagem e entrevista pelo médico residente. Foram questionados sobre antecedentes alérgicos ou contraindicações ao procedimento (uso de próteses metálicas, marcapassos). Os exames foram realizados sem a necessidade de anestesia ou de sedação, com a devida orientação sobre a cooperação do paciente. Um acesso venoso foi obtido antes da entrada na sala de exames para a posterior injeção do contraste. Um dos pais ou o responsável acompanhou o paciente todo o tempo no interior da sala de exames. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com

os quadris mantidos na posição neutra. Uma bobina cardíaca foi posicionada na altura da pelve do paciente para visibilização de ambos os quadris.

Inicialmente foi realizada uma sequência pré-contraste (**Tabela 1**) segundo protocolo de avaliação de DLCP no IOT/HC-FMUSP.

Tabela 1 – Sequência pré-contraste

	Flip	TE (ms)	TR (ms)	Espessura (mm)	Espaçamento (mm)	DFOV
3 plane loc	30	1.5	5.1	6.0	1.0	38
COR T1 BIL	90	8.6	600	4.0	0.0	25
AXIAL T1 BIL	90	6.9	583	4.0	0.0	32
COR T1 FAT BIL	90	8.5	633	4.0	0.0	25
SAG T1 FAT DIR	90	8.3	567	4.0	0.0	16
SAG T1 FAT ESQ	90	8.2	567	4.0	0.0	16
COR T2 BIL	90	62.5	3400	4.0	0.0	25

Plane loc: plano localizador, TE: tempo de eco; TR: tempo de repetição; DFOV: diâmetro do campo de visão; COR: coronal; SAG: sagital; FAT: saturação de gordura; DIR: direita; ESQ: esquerda; BIL: bilateral; SAG: sagital.

Após a sequência sem o contraste, foi realizada a administração intravenosa periférica manual do contraste paramagnético gadolínio (Gadoterato GD-DOTA; Dotarem-Guerbet) em bolus, administrado em menos de 15 segundos, em uma dose de 0,1 ml/kg seguida de *flush* de soro fisiológico.

O estudo de angioRM dos quadris foi realizado usando-se uma sequência TRICKS (**Tabela 2**) iniciada imediatamente após a administração do gadolínio.

Tabela 2 – Sequência TRICKS (*Time Resolved Imaging Contrast Kinectics*)

	Flip	TE (ms)	TR (ms)	Espessura (mm)	Espaçamento (mm)	DFOV
CALIBRAC ASSET	70	1.3	150	10	0.0	48
TRICKS ASSET	16	1.9	4.1	1.8	0.0	36
SUBTRICKS ASSET	16	1.9	4.1	1.8	0.0	36

Calibrac: calibração, ASSET: codificação de sensibilidade espacial na bobina de matriz; TE: tempo de eco; TR: tempo de relaxamento; DFOV: diâmetro do campo de visão.

Após a angioRM-TRICKS, foi feita uma sequência pós-contraste (**Tabela 3**). A imagem de subtração (GD COR T1 FAT BIL - COR T1 FAT BIL) foi feita na estação de trabalho do equipamento ao término do exame.

Tabela 3 – Sequência pós-contraste

	TE (ms)	TR (ms)	Espessura (mm)	Espaçamento (mm)	DFO V
GD SAG T1 FAT DIR	8.3	567	4.0	0.0	16
GD SAG T1 FAT ESQ	8.3	567	4.0	0.0	16
GD COR T1 FAT BIL	8.5	633	4.0	0.0	25
GD AXIAL T1 FAT BIL	6.9	633	4.0	0.0	32







GD: gadolínio; SAG: sagital; COR: coronal; BIL: bilateral; FAT: saturação de gordura; TE: tempo de eco; TR: tempo de relaxamento; DFOV: diâmetro do campo de visão.

4.7.3 Cálculo da resolução espacial para a angioRM sequência TRICKS

Para aquisição das sequências angiográficas com técnica TRICKS foi utilizado um campo de visão (FOV) quadrado de 360 mm, com matriz de 288 x 192 (x e y), resultando em uma resolução espacial no plano de 1,25 mm x 1,875 mm, e as fatias têm 1.8 mm de espessura. As imagens foram interpoladas e reconstruídas para uma matriz quadrada de 512, o que resulta numa resolução espacial no plano de 0,70 mm x 0,70 mm.

4.8 Avaliação das radiografias

As radiografias foram avaliadas por dois ortopedistas com mais de 10 anos de experiência e relacionadas segundo a classificação de Waldenström modificada²⁸ (**Figura 1**) após um consenso entre os dois avaliadores.

CLASSIFICAÇÃO DE ELIZABETHTOWN MODIFICADA	
 <p>Estágio Ia: Parte ou toda a epífise é esclerótica. Não há perda de altura da epífise.</p>	 <p>Estágio Ib: A epífise é esclerótica e há perda de altura. Não há evidencia de fragmentação.</p>
 <p>Estágio IIa: A epífise é esclerótica e começou a fragmentar-se agora. Uma ou duas fissuras verticais são vistas nas incidências antero-posterior ou lateral de Lauenstein.</p>	 <p>Estágio IIb: A fragmentação está avançada. Nenhum osso novo é visto lateral à epífise fragmentada.</p>
 <p>Estágio IIIa: Nova formação óssea é visível na periferia da epífise necrótica. A textura do novo osso não é normal, ela é porótica e cobre menos de um terço da largura da epífise (setas)</p>	 <p>Estágio IIIb: O novo osso tem textura normal e cresceu por mais de um terço da largura da epífise.</p>
<p>Estágio IV: A cicatrização ocorreu completamente e não existe osso avascular identificável radiograficamente.</p>	

Fonte: Joseph B, Varghese G, Mulpuri K, Rao NKL, Nair NS. Natural Evolution of Perthes Disease: A Study of 610 Children Under 12 Years of Age at Disease Onset. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2003.23:590-600.

Figura 1 – Classificação de Waldenström modificada

4.9 Avaliação da angioRM

Os exames de angioRM foram avaliados separadamente e independentemente por dois radiologistas experientes (20 e 15 anos de experiência), sem conhecimento em relação aos dados clínicos e lado acometido pela DLCP. O primeiro avaliador (mais experiente) realizou a segunda análise num período de uma semana após a primeira análise. Após a observação independente de cada radiologista, os casos discordantes foram verificados conjuntamente (levou-se em consideração a segunda análise do primeiro avaliador e a análise do segundo observador) até que se chegasse a um consenso. O consenso foi usado para a análise das variáveis do estudo.

Uma análise secundária da concordância intra e inter observador foi também realizada.

4.9.1 Instruções para os avaliadores para o preparo das imagens

As imagens para a avaliação dos radiologistas foram processadas da seguinte maneira:

1. As imagens foram transferidas para uma estação de trabalho com monitores de alta resolução e com programa de visualização e reconstrução de imagens AWVolumeShare4 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin).

2. Na aba “patient list” foi selecionada a reconstrução (SUBTRICKS) e a sequência angiográfica foi examinada para selecionar a imagem fonte que corresponde à série com maior grau de realce do sistema arterial.
3. Na aba “volume viewer”, a imagem fonte selecionada foi reconstruída nos modos *maximum intensity pixel* (3D MIP) e *multiplanar reconstruction* (MPR).
4. As imagens reconstruídas no modo MPR foram analisadas nos planos coronal e axial com mudança nos parâmetros de espessura (*thickness*) e contraste/brilho (*window width/window level*) da seguinte maneira:
 - a. Aumento da espessura (*thickness*) de acordo com a livre escolha do radiologista.
 - b. Ajuste da janela contraste/brilho (*window width/window level*) de acordo com a livre escolha do radiologista.
5. A imagem reconstruída no modo 3D MIP foi analisada com mudança no parâmetro de contraste/brilho (*window width/window level*) e rotação nos diversos planos de acordo com a livre escolha do radiologista.
6. Com esses ajustes, os radiologistas procuraram acompanhar o trajeto referente a cada artéria analisada.

4.9.2 Variáveis relacionadas ao suprimento arterial da cabeça femoral

As imagens foram analisadas procurando-se acompanhar o trajeto de cada artéria de acordo com a divisão em trechos que foram estabelecidos pelos pesquisadores (**Figura 3**).

Para cada trecho analisado, foram observados os **critérios de visibilidade** discriminados abaixo:

Não visível: não é possível visibilizar nenhum contraste e não é possível marcar o ponto de limite da parede do vaso

Visível: é possível visibilizar o contraste, com ou sem falhas ou é possível marcar o ponto de limite da parede do vaso.

4.9.2.1 Análise da artéria ACFM no plano coronal

No plano coronal, a ACFM tem seu trajeto, desde sua origem, em um plano posterior ao colo do fêmur (**Figura 2**).

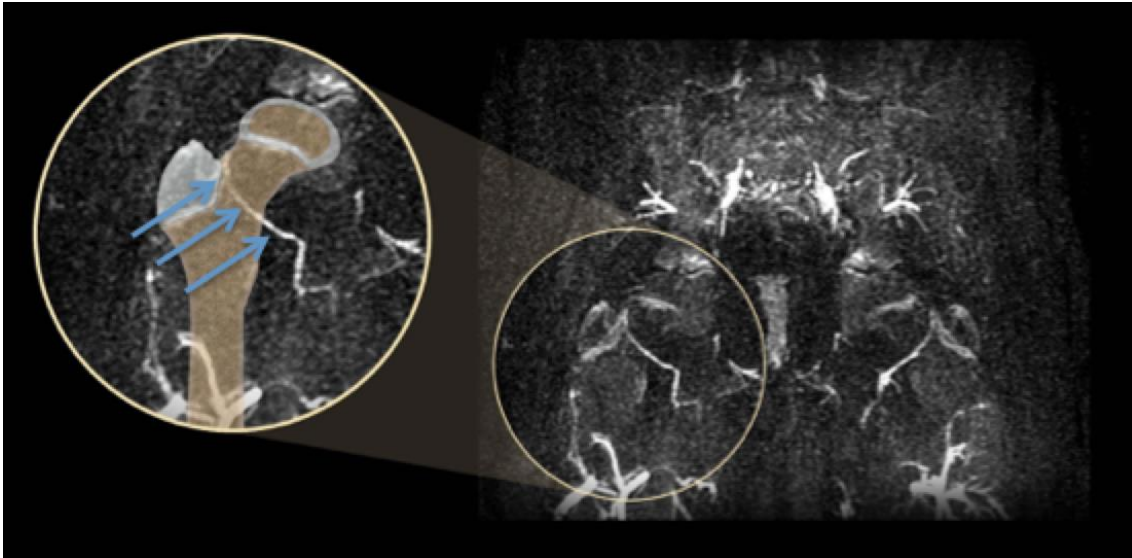
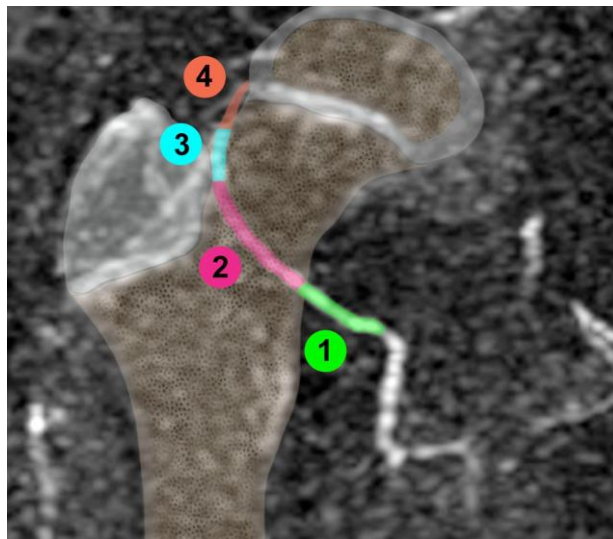


Figura 2 – Plano coronal da angioressonância magnética (angioRM) e desenho esquemático (à esquerda) mostrando a relação da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) com o colo do fêmur direito do paciente (setas)

O trajeto da ACFM desde a sua origem até a entrada na epífise femoral foi dividido em quatro trechos no plano coronal (**Figura 3**).



1. **(ACFM cor_1)** = origem até o borda medial do colo
2. **(ACFM cor_2)** = borda medial até a borda lateral "passando" por trás do colo
3. **(ACFM cor_3)** = ponto de entrada no sulco entre o trocânter maior e a borda lateral do colo
- 4 **(ACFM cor_4)** = ascendendo à região lateral do colo em direção à cabeça

Figura 3 – Representação esquemática colorida da imagem de angioressonância magnética (angioRM) do trajeto presumido da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal subdividido em quatro segmentos: 1 (da origem até a borda medial do colo), 2 (da borda medial até a borda lateral do colo), 3 (ponto de entrada no sulco intertrocantérico) e 4 (trecho ascendente, lateral ao colo)

A imagem fonte preparada (conforme item 4.9.1) foi analisada e cada trecho (**Figura 4**) verificado com relação à sua visibilidade.

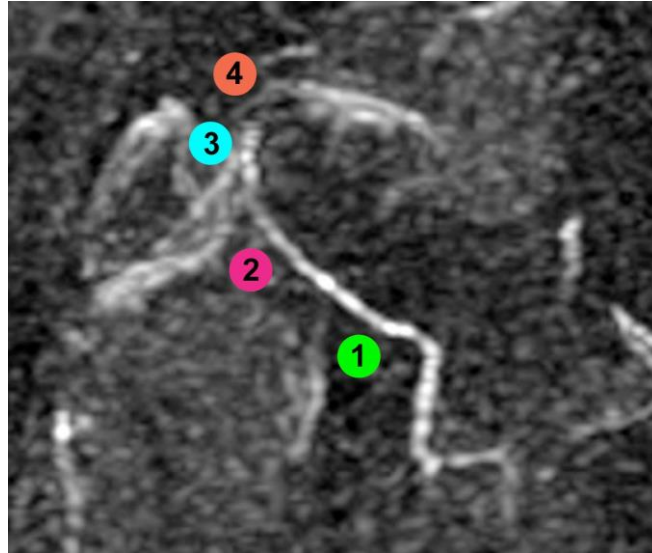


Figura 4 – Imagem da angioressonância magnética (angioRM) no plano coronal para avaliação da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e trechos a serem examinados para visibilidade

4.9.2.2 Análise da ACFM e ACFL no plano axial (análise do anel anastomótico)

No plano axial, é possível observar que a ACFM está posterior ao colo femoral e a ACFL tem um trajeto anterior em relação ao colo femoral (**Figura 5**).

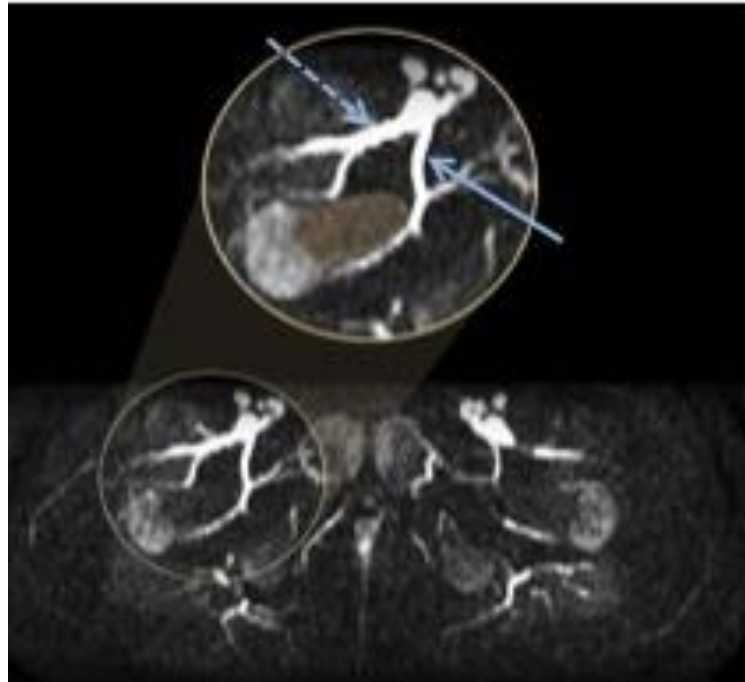


Figura 5 – Plano axial da angioressonância magnética (angioRM) e desenho esquemático em destaque mostrando a relação posterior da artéria circunflexa femoral medial (ACFM; seta cheia) e anterior da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL; seta tracejada) com o colo femoral

Foram avaliadas a ACFM (dividida em três trechos) e a ACFL (dividida em dois trechos). A existência do trecho 3 da ACFM concomitante ao trecho A da ACFL representaria anastomose entre a ACFM e ACFL (**Figura 6**).

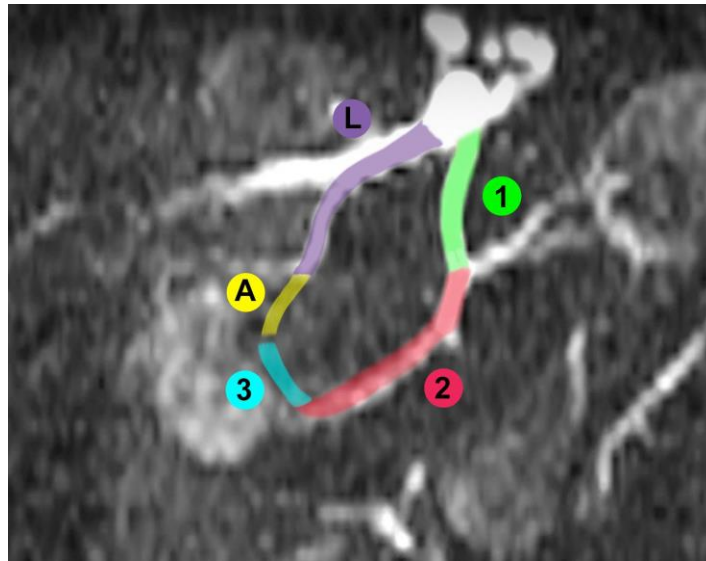


Figura 6. Representação esquemática colorida do trajeto presumido da artéria circunflexa femoral medial (ACFM; trechos 1, 2 e 3) e da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL; trechos A e L) no plano axial da angioressonância magnética (angioRM)

Na análise, a ACFM e a ACFL foram observadas separadamente segundo a visibilidade nos trechos abaixo descritos (**Figuras 7 e 8**).

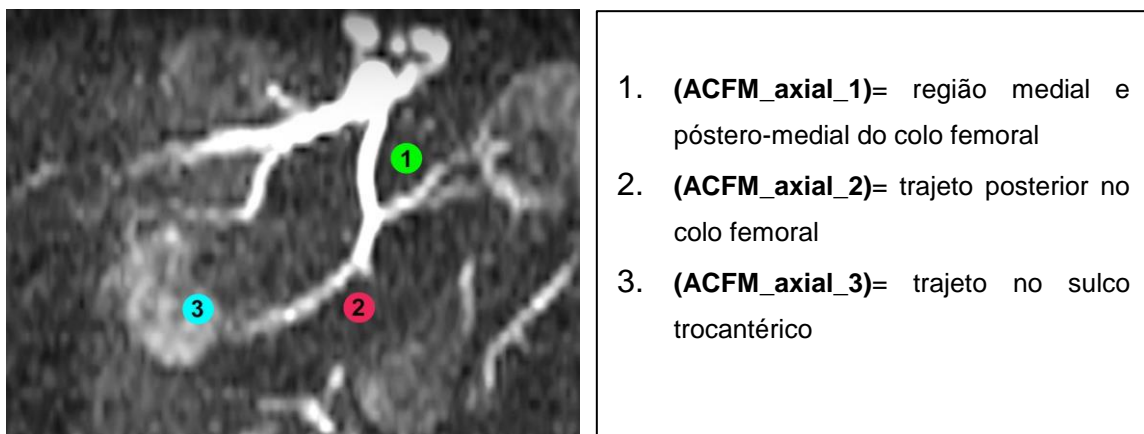


Figura 7. Trajeto da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) na angioressonância magnética (angioRM) no plano axial subdividida em três segmentos desde a origem até a região lateral do colo femoral: 1 (região medial e pósteromedial do colo femoral), 2 (trajeto posterior no colo femoral) e 3 (trajeto no sulco intertrocanterico)

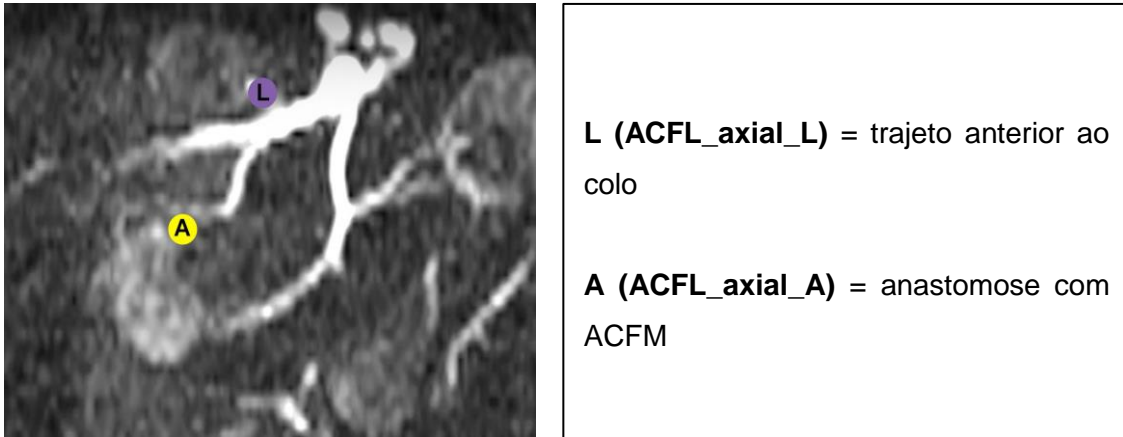


Figura 8 – Trajeto da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) no plano axial da angioressonância magnética (angioRM) desde a origem até a região lateral do colo femoral subdividida em dois segmentos: L (anterior ao colo) e A (anastomose com ACFM)

4.9.3 Origem das artérias

As artérias ACFM e ACFL foram avaliadas como sendo ramos proveniente de uma das seguintes artérias:

- da artéria femoral (AF)
- da artéria femoral profunda (AFP)
- da artéria femoral superficial (AFS)

Os padrões de ramificação serão descritos.

4.10 Análise estatística

Os dados foram armazenados em uma planilha do Microsoft Excel for Mac e posteriormente importados para o software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23 for Mac para análise estatística.

Como os dados eram categóricos, a estatística foi descrita pela sua frequência e consequente proporção. As associações entre os achados radiológicos de imagem e quadris com ou sem a DLCP foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fischer.

A análise estatística de confiabilidade intra e inter observadores foi realizada pelo teste de kappa. A classificação para interpretar o teste estatístico kappa foi a proposta por Landis e Koch⁷⁸, no qual 0 a 0.20 indica concordância fraca, 0.21 a 0.40 indica concordância considerável, 0.41 a 0.60 indica concordância moderada, 0.61 a 0.80 indica concordância substancial e 0.81 a 1.0 indica concordância excelente.

Foi aceito como estatisticamente significativo quando o erro do tipo I foi menor ou igual a 5%. O nível de significância adotado foi de 1% ($\alpha = 0,01$) para a aplicação dos testes estatísticos deste estudo.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Fluxo dos participantes

Durante o período de maio de 2013 a dezembro de 2016 foram recrutados, de maneira consecutiva, 35 pacientes com DLCP unilateral no ambulatório de Ortopedia Pediátrica do IOT-HCFMUSP e que preenchiam os critérios de inclusão, conforme descrito no item 4.5.1.

Dos 36 exames de angioRM realizados, foram excluídos 11 exames para a análise (seguindo os critérios de exclusão descrito no item 4.5.2) devido aos seguintes problemas:

- DLCP bilateral: em cinco exames foi possível observar a diminuição da irrigação da epífise femoral no membro contralateral nas sequências habituais da RM e que não havia sido vista inicialmente na radiografia.

- Má qualidade da angioRM devido a movimentação da criança durante a realização de cinco exames.

- Um dos pacientes não conseguiu completar o exame.

Foram analisados 24 exames de angioRM (**Figura 9**).

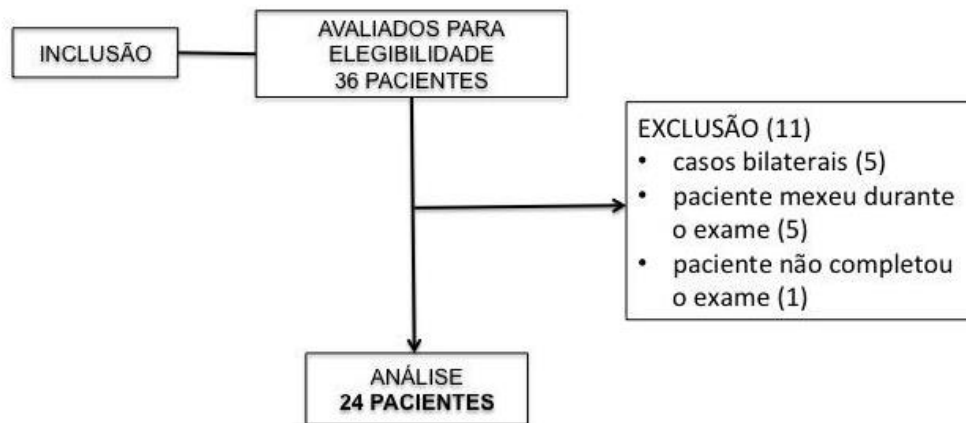


Figura 9 – Fluxograma dos pacientes no estudo

5.2 Dados epidemiológicos

Os dados descritivos relativos à idade, sexo, raça, lado acometido estão apresentados na **Tabela 4**. Os dados epidemiológicos foram também agrupados de acordo com as variáveis categóricas sexo, lateralidade e raça (**Tabela 5**) e de acordo com a variável contínua idade (**Tabela 6**). Todos os pacientes eram do sexo masculino e 70,8% deles (17 pacientes) eram da raça branca. A idade média foi de 7 anos e 11 meses (desvio padrão, DP, de 2 anos e 1 mês), variando de 4 anos e 9 meses a 14 anos e 7 meses. O lado esquerdo foi acometido em 66,7% (16 pacientes).

Tabela 4 – Relação dos pacientes estudados e suas características

	Idade	Lado acometido	Sexo	Raça
1	14 a 7 m	esquerdo	masculino	branca
2	9 a 11 m	esquerdo	masculino	branca
3	8 a 1 m	direito	masculino	branca
4	7 a 8 m	esquerdo	masculino	negra
5	6 a 10 m	esquerdo	masculino	branca
6	5 a 2 m	direito	masculino	branca
7	9 a 7 m	esquerdo	masculino	negra
8	7 a 10 m	direito	masculino	branca
9	6 a 7 m	direito	masculino	negra
10	9 a 6 m	esquerdo	masculino	branca
11	9 a 3 m	esquerdo	masculino	branca
12	4 a 9 m	esquerdo	masculino	branca
13	8 a 5 m	esquerdo	masculino	negra
14	7 a 5 m	esquerdo	masculino	negra
15	6 a 5 m	direito	masculino	branca
16	8 a 1 m	esquerdo	masculino	branca
17	5 a 5 m	esquerdo	masculino	branca
18	7 a 4 m	direito	masculino	branca
19	11 a 1 m	esquerdo	masculino	negra
20	7 a 10 m	direito	masculino	negra
21	6 a 7 m	esquerdo	masculino	branca
22	7 a 8 m	direito	masculino	branca
23	8 a 4 m	esquerdo	masculino	branca
24	5 a 10 m	esquerdo	masculino	branca

a = anos; m = meses.

Tabela 5 – Dados descritivos epidemiológicos dos pacientes (variáveis categóricas)

	Pacientes	
	N	%
Sexo		
Masculino	24	100,0
Feminino	0	0,0
TOTAL	24	100,0
Lateralidade		
Direito	8	33,3
Esquerdo	16	66,7
TOTAL	24	100,0
Raça		
Branca	17	70,8
Negra	7	29,2
TOTAL	24	100,0

Tabela 6 – Distribuição das idades dos pacientes (variável contínua)

	N	Média	dp	Mínimo	Máximo
Idade	24	7 a 11 m	2 a 1 m	4 a 9 m	14 a 7 m

5.3 Radiografias

As radiografias foram analisadas segundo a classificação de Waldenström (**Figura 1**) e a distribuição dos casos segundo tal classificação está relacionada

na **Tabela 7**. A amostra do estudo não continha casos no estágio Ia ou IV. Todos os casos estavam distribuídos entre Ib e IIIb.

Tabela 7 – Distribuição dos casos segundo os estágios de Waldenström

Waldenström	Casos #	%
Ia	-	0,0 (0)
Ib	10, 15, 22, 23, 24	20,8 (5)
IIa	4, 12, 13, 18	16,7 (4)
IIb	16, 17, 19	12,5 (3)
IIIa	2, 5, 6, 11, 14, 20, 21	29,2 (7)
IIIb	1, 3, 7, 8, 9	20,8 (5)
IV	-	0,0 (0)
	(n = 24)	100,0

5.4 AngioRM

5.4.1 Dados das variáveis relacionadas à circulação da cabeça femoral (ACFM no plano coronal)

A ACFM foi analisada no plano coronal quanto à visibilidade em cada um dos quatro segmentos (conforme descrito no item 4.9.2.1) no seu trajeto desde a origem até o seu ramo terminal (**Figura 10**). Os resultados foram sintetizados na **Tabela 8**. No seu primeiro trecho (da origem até a borda medial do colo), a artéria foi visível em 100% dos casos tanto no quadril afetado pela DLCP quanto no quadril não acometido. No segundo trecho (início na borda medial e por todo

o trajeto posterior ao colo femoral), a artéria foi visível em 95,8% dos quadris com DLCP e 95,8% dos quadris sem a doença, e não foi visível neste mesmo trecho em 4,2% dos quadris com DLCP e também 4,2% dos quadris sem a doença. Não houve associação entre a artéria ser visível neste trecho e a presença ou não da DLCP ($p = 1$). Para o trecho 3 (do ponto de entrada no sulco, entre o trocânter maior e a borda lateral do colo), 50% dos quadris com DLCP e 50% dos quadris sem a doença apresentaram esse segmento da artéria visível. Portanto, não houve associação entre a visibilidade da ACFM neste trecho e a presença ou não da DLCP ($p = 1$). O trecho 4, que é o corresponde à AEL, foi considerado não visível em 100% dos casos controles e 91,7% dos quadris com DLCP, Não havendo correlação entre a visibilidade do trecho 4 e a presença ou não da DLCP ($p = 0,489$).

Tabela 8 – Dados estatísticos da visibilidade dos trechos da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal

	Controle	DLCP	TOTAL
ACFM_cor_1			
Visível	100% (24)	100% (24)	100% (48)
ACFM_cor_2			
Visível	95.8% (23)	95.8% (23)	100% (46)
Não visível	4.2% (1)	4.2% (1)	100% (2)
			p = 1
ACFM_cor_3			
Visível	50% (12)	50% (12)	100% (24)
Não visível	50% (12)	50% (12)	100% (24)
			p = 1
ACFM_cor_4			
Visível	0% (0)	8.3% (2)	100% (2)
Não visível	100% (24)	91.7% (22)	100% (46)
			p = 0,489

ACFM_cor_1: segmento 1 da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal; ACFM_cor_2: segmento 2 da ACFM no plano coronal; ACFM_cor_3: segmento 3 da ACFM no plano coronal; ACFM_cor_4: segmento 4 da ACFM no plano coronal

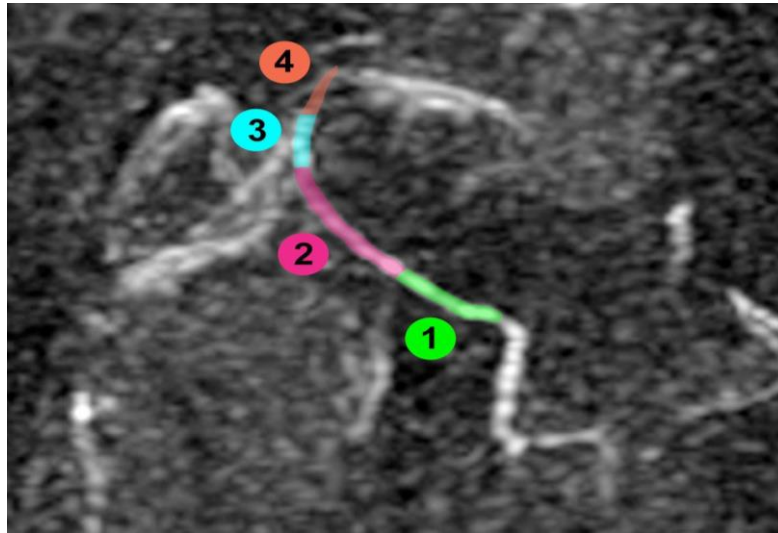


Figura 10 – Representação esquemática colorida do trajeto da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal subdividida em quatro segmentos desde a origem até a região lateral do colo femoral

5.4.2 Análise das artérias ACFM e ACFL no plano axial (análise do anel anastomótico)

O plano axial foi analisado quanto à visibilidade em cada um dos três segmentos da ACFM (**Figura 11**) e dois segmentos da ACFL (**Figura 12**), conforme descrito no item 4.9.2.2. A ACFM foi visível em 100% dos quadris com DLCP no trecho 1, em 95,8% no trecho 2 e em 50% no trecho 3. Nos quadris sem a DLCP, a ACFM foi 100% visível no segmentos 1 e 2 e no segmento 3, em 66,7% dos casos. Não houve associação entre a visibilidade de nenhum dos trechos da ACFM com a presença ou não de doença. A ACFL foi visível em 100% das vezes no trecho lateral (L) e foi avaliado como não visível em 100% das vezes no trecho A, que corresponderia a uma hipotética anastomose (**Figura 6**). Portanto, não foi encontrada anastomose entre a ACFM e a ACFL neste estudo. Os resultados estão descritos sinteticamente na **Tabela 9**.

Tabela 9 – Dados estatísticos da visibilidade dos trechos da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) no plano axial

	Controle	DLCP	TOTAL
ACFM_axial_1			
Visível	100% (24)	100% (24)	100% (48)
ACFM_axial_2			
Visível	100% (24)	95,8% (23)	100% (47)
Não visível	0% (0)	4,2% (1)	100% (1)
			p = 1
ACFM_axial_3			
Visível	66,7% (16)	50% (12)	100% (28)
Não visível	33,3% (8)	50% (12)	100% (20)
			p = 0,380
ACFL_axial_L			
Visível	100% (24)	100% (24)	100% (48)
ACFL_axial_A			
Não visível	100% (24)	100% (24)	100% (48)

ACFM_axial_1: segmento 1 da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano axial; ACFM_axial_2: segmento 2 da ACFM no plano axial; ACFM_axial_3: segmento 3 da ACFM no plano axial; ACFL_axial_L segmento lateral da ACFL no plano axial; ACFL_axial_A segmento “anastomose” da ACFL no plano axial

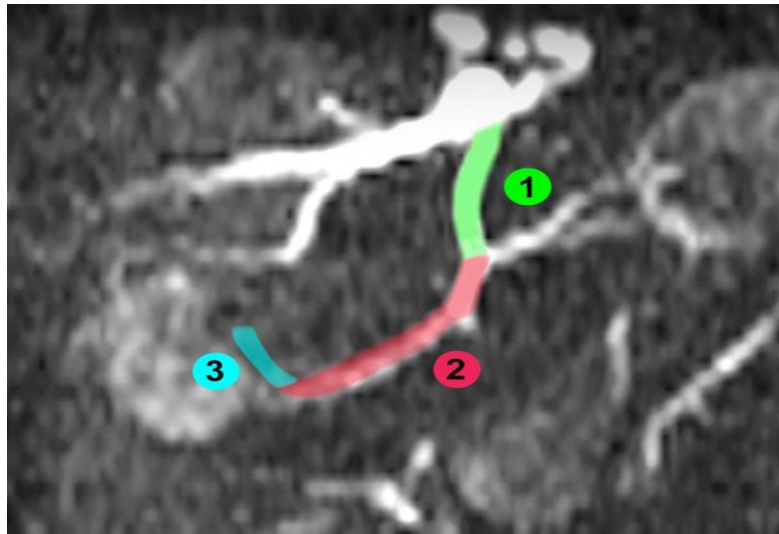


Figura 11 – Representação esquemática colorida dos três segmentos da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano axial

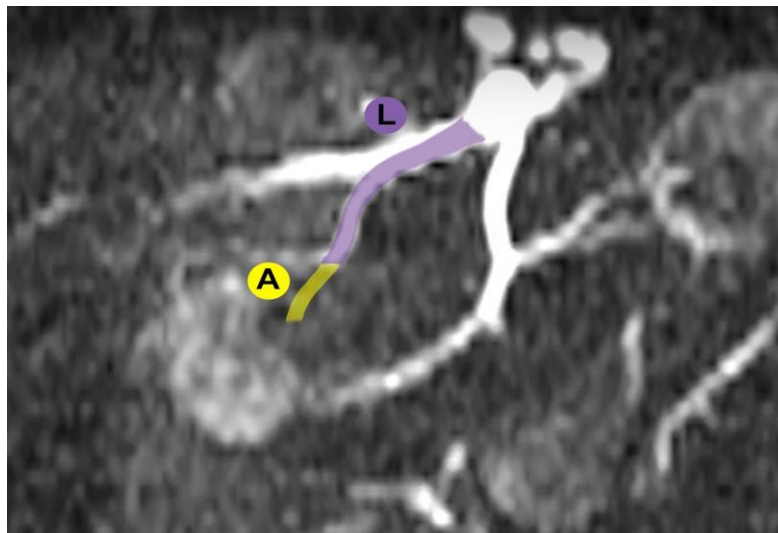


Figura 12 – Representação esquemática colorida dos dois segmentos da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL) no plano axial

5.4.3 Origens das artérias

As origens da ACFM e ACFL foram representadas neste estudo seguindo padrões de ramificação (**Figura 13**) baseando-se no trabalho de Lang e Wachsmuth⁵⁷. Suas frequências, anotadas nos 48 quadris avaliados (**Tabela**

10). Quando ambas ACFM e ACFL se originaram da AFP, isto foi denominado tronco circunflexo profundo perfeito e este padrão ocorreu em 21 casos (oito nos quadris com doença e 13 nos quadris sem doença). Quando somente a ACFL se originou da AFP e a ACFM se originou diretamente da AF, isto foi chamado de tronco profundo circunflexo lateral e ocorreu em 13 casos. Quando ACFM se originou da AFP e a ACFL se originou diretamente da AF, isto foi chamado de tronco profundo circunflexo medial e ocorreu em 10 casos. Quando ambas ACFM e ACFL se originaram diretamente da AF este padrão foi chamado de profunda e circunflexas independentes e ocorreu em dois casos (um com DLCP e um controle). Quando a ACFM se originou da AFP e a ACFL se originou da AFS no mesmo paciente (um quadril controle e um quadril com DLCP) foi chamado de tronco profundo circunflexa medial e tronco superficial circunflexa lateral.

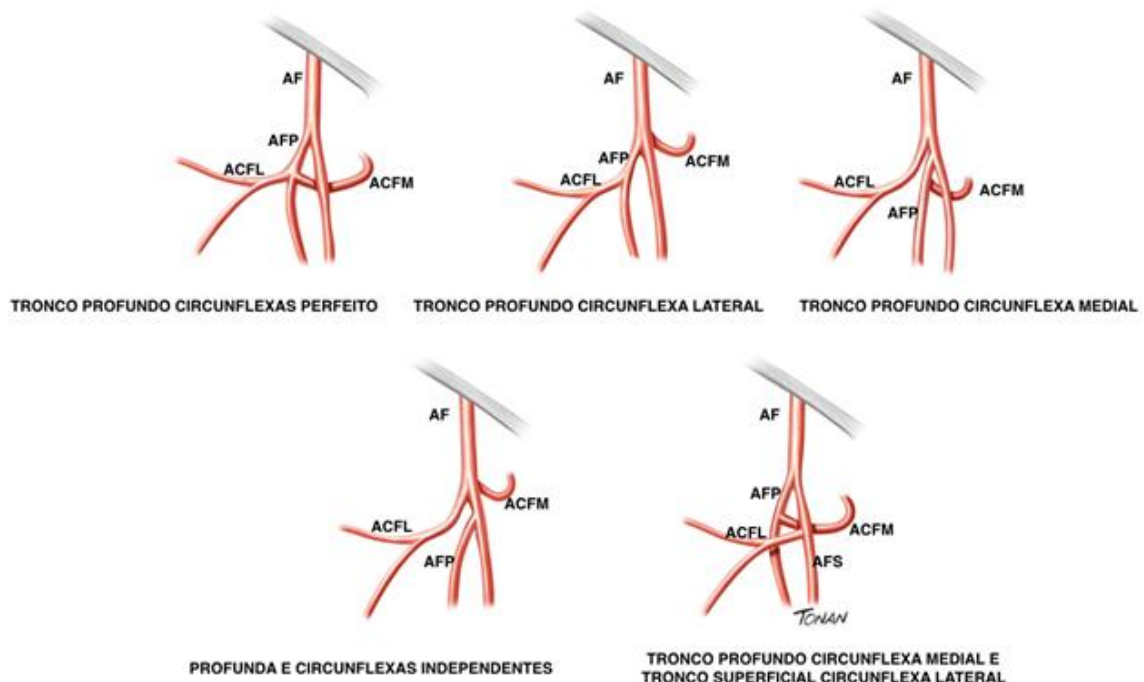


Figura 13 – Padrões de origem da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e artéria circunflexa femoral lateral (ACFL). AF: artéria femoral; AFP: artéria femoral profunda; ACFM: artéria circunflexa femoral medial; ACFL: artéria circunflexa femoral lateral; AFS: artéria femoral superficial

Tabela 10 – Dados estatísticos referentes aos padrões de origens da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e da artéria circunflexa femoral lateral (ACFL)

Padrão	Controle	DLCP	% do TOTAL
Tronco profundo circunflexas perfeito	38,1% (8)	61,9% (13)	43,8% (21)
Tronco profundo circunflexa lateral	61,5% (8)	38,5% (5)	27% (13)
Tronco profundo circunflexa medial	60% (6)	40% (4)	20,8% (10)
Profunda e circunflexas independentes	50% (1)	50% (1)	4,2% (2)
Tronco profundo circunflexa medial e superficial-circunflexa lateral	50% (1)	50% (1)	4,2% (2)
			p = 0,684

5.4.4 Visibilidade da ACFM nos diferentes estágios evolutivos radiográficos

A visibilidade da ACFM no plano coronal em cada um dos quatro segmentos foi avaliada segundo o estágio evolutivo da doença nos quadris com DLCP de acordo com a classificação de Waldenström modificada (**Figura 1**) e demonstrada na **Tabela 11**.

O segmento 1 foi visível em todos os quadris com DLCP. Dessa forma, sua distribuição entre os estágios da doença foi idêntica à distribuição dos quadris com DLCP (**Tabela 7**) segundo os estágios de Waldenström: cinco casos (20,8%) nos estágios Ia/Ib, sete casos (29,2%) nos estágios IIa/IIb e 12 casos (50%) nos estágios IIIa/IIIb.

O segmento 2 foi visível em 23 quadris com DLCP. Havia cinco quadris (21,7%) nos estágios Ia/Ib, sete quadris (30,4%) nos estágios IIa/IIb e 11 quadris (47,8%) nos estágios IIIa/IIIb. Esse segmento foi não visível em um quadril com DLCP no estágio IIIa/IIIb.

O segmento 3 foi visível em 12 quadris sem DLCP e não foi visibilizado em 12 quadris com DLCP. O segmento 3 foi visível em 8 quadris (66,7%) com DLCP nos estágios IIIa/IIIb, sendo que havia 2 quadris (16,7%) nos estágios Ia/Ib e 2 quadris (16,7%) nos estágios IIa/IIb. O segmento 3 não foi visível em cinco quadris (41,6%) nos estágios IIa/IIb; quatro quadris (33,3%) nos estágios IIIa/IIIb e três quadris (25%) nos estágios Ia/Ib. Não houve diferença significativa ($p=244$), portanto não houve relação entre a visibilidade do segmento 3 da ACFM e o estágio da DLCP.

O segmento 4 foi visível em 2 quadris que estavam no estágio IIIa/IIIb. Os demais 22 quadris tinham o segmento 4 não visível. Entre esses, cinco (22,7%) estavam no estágio Ia/Ib; sete (31,8%) no estágio IIa/IIb e dez (22%) no estágio IIIa/IIIb. Essa distribuição não configurava relação entre a visibilidade do trecho 4 da ACFM e o estágio da DLCP ($p=0,336$).

Tabela 11 – Dados estatísticos referentes à visibilidade da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) segundo o estágio da DLCP

	Ia/Ib	Ila/Ilb	Illa/Illb	TOTAL
ACFM_cor_1				
Visível	20,8% (5)	29,2% (7)	50% (12)	100% (24)
ACFM_cor_2				
Visível	21,7% (5)	30,4% (7)	47,8% (11)	100% (23)
Não visível	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)
p = 593				
ACFM_cor_3				
Visível	16,7% (2)	16,7% (2)	66,7% (8)	100% (12)
Não visível	25% (3)	41,7% (5)	33,3% (4)	100% (12)
p = 244				
ACFM_cor_4				
Visível	0% (0)	0% (0)	100% (2)	100% (2)
Não visível	22,7% (5)	31,8% (7)	45,5% (10)	100% (22)
p = 0,336				

ACFM_cor_1: segmento 1 da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) no plano coronal; ACFM_cor_2: segmento 2 da ACFM no plano coronal; ACFM_cor_3: segmento 3 da ACFM no plano coronal; ACFM_cor_4: segmento 4 da ACFM no plano coronal

5.4.5 Variações anatômicas encontradas

A anastomose entre a artéria glútea inferior e ramos da ACFM foram encontrados em três quadris, sendo dois deles sem a doença e um deles com DLCP.

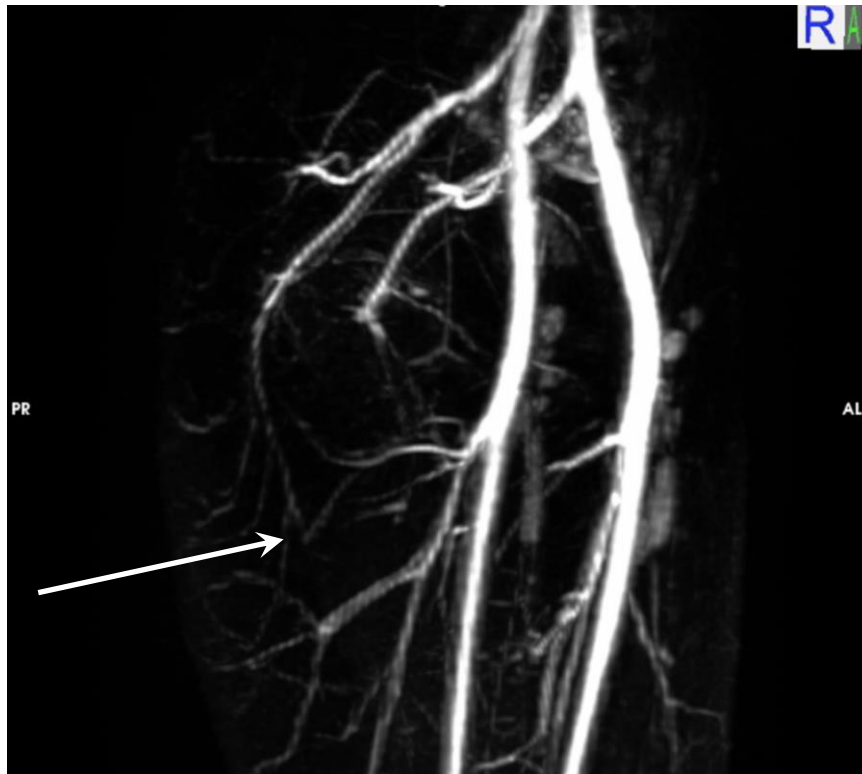


Figura 14 – Visão ântero-lateral direita da angioressonância magnética (angioRM) do paciente mostrando, na região posterior, a anastomose (seta) entre ramo descendente da artéria circunflexa femoral medial (ACFM) e a artéria glútea inferior

5.4.6 Dados da análise de concordância intraobservador e interobservadores

A concordância entre a primeira e a segunda análise do avaliador principal (mais experiente) foi descrita na **Tabela 12**. A análise de visibilidade de cada um dos quatro trechos da ACFM no plano coronal foi passível de ser testada para os trechos 2 e 3 (uma vez que o trecho 1 foi considerado 100% visível nas duas análises do avaliador principal e 100% não visível nas duas análises do trecho 4). Para o trecho 2, o valor de kappa foi 0,467 indicando concordância moderada ($p < 0,001$). Para o trecho 3, o kappa foi de 0,432 também indicando

concordância moderada ($p=0,002$). No plano axial, também foram passíveis de análise os trechos 2 e 3 (já que o trecho 1 foi 100% visível nas duas análises). O trecho 2 da ACFM no plano axial teve uma concordância de 0,467 (concordância moderada) pelo índice kappa ($p<001$) e para o trecho 3, o índice kappa foi 0,375 indicando concordância considerável ($p<001$). Como a ACFL no plano axial foi 100% visível no trecho L e 100% não visível no trecho A, não houve análise de concordância.

Tabela 12 – Concordância intraobservador

	Teste de kappa	Significância	Intervalo de Confiança 95% (IC95%)
ACFM_cor_1	N/A	-	-
ACFM_cor_2	0,467	< 0,001	0,043-0,890
ACFM_cor_3	0,432	0,002	0,195-0,670
ACFM_cor_4	N/A	-	-
ACFM_axial_1	N/A	-	-
ACFM_axial_2	0,467	< 0,001	0,043-0,890
ACFM_axial_3	0,375	< 0,001	0,124-0,626
ACFL_axial_L	N/A	-	-
ACFL_axial_A	N/A	-	-

A concordância entre as análises do primeiro e segundo avaliador foi descrita na **Tabela 13**. A análise de visibilidade para cada um dos quatro trechos

da ACFM no plano coronal foi passível de ser testada quanto a concordância intraobservadores para os trechos 2 e 3 (uma vez que todos os exames foram considerados por ambos avaliadores como 100% visíveis no trecho 1 e 100% não visíveis no trecho 4). Para o trecho 2, o valor de kappa foi 0,294 indicando concordância considerável ($p=0,029$). Para o trecho 3, o kappa foi de 0,500 indicando concordância moderada ($p<0,001$). No plano axial, também foi passível a análise os trechos 2 e 3 (já que o trecho 1 foi 100% visível nas análises dos dois avaliadores). O trecho 2 da ACFM no plano axial teve uma concordância considerável de 0,294 pelo índice kappa ($p=0,029$) e para o trecho 3, o índice kappa foi 0,375 indicando concordância considerável ($p=0,009$). Como a ACFL no plano axial foi 100% visível no trecho L e 100% não visível no trecho A, não houve análise de concordância.

Tabela 13 – Concordância interobservadores

	Teste de Kappa	Significância	Intervalo de Confiança 95% (IC95%)
ACFM_cor_1	N/A	-	-
ACFM_cor_2	0,294	0,029	0-0,792
ACFM_cor_3	0,500	< 0,001	0,258-0,742
ACFM_cor_4	N/A	-	-
ACFM_axial_1	N/A	-	-
ACFM_axial_2	0,294	0,029	0-0,792
ACFM_axial_3	0,375	0,009	0,113-0,637
ACFL_axial_L	N/A	-	-
ACFL_axial_A	N/A	-	-

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Utilidade da angioRM-TRICKS para a avaliação do suprimento arterial da epífise proximal femoral da criança com DLCP

Neste estudo, comparamos a circulação arterial da epífise femoral proximal em crianças com DLCP unilateral por meio da angioRM com a sequência TRICKS, sendo o quadril sem a manifestação da doença usado como controle. A rede vascular foi avaliada quanto à visibilidade da ACFM, a principal artéria responsável pela nutrição da epífise proximal do fêmur, que mostrou-se bem visível nos seus segmentos mais proximais e menos visível progressivamente quanto mais distal o segmento. Não foi completamente visível apenas na sua porção mais terminal, o que corresponde AEL.

O aspecto mais importante deste estudo é que não foram encontradas diferenças significativas na visibilização da ACFM entre o quadril com necrose e o quadril sem necrose. Assim, em ambos os quadris, com e sem a doença, o ramo terminal da ACFM, a AEL, não foi visibilizada. Estudos anteriores com angiografia convencional em pacientes com DLCP encontraram locais de obstrução na origem da artéria capsular¹⁸, interrupção abrupta ou atrofia da ACFM e ausência dos ramos epifisários laterais^{19,20}. Atsumi et al.²¹ encontraram interrupção da AEL em sua origem na parte distal do ACFM, mas não houve evidência de interrupção vascular em outros locais na ACFM.

Há uma diferença relevante entre este estudo e os estudos angiográficos na DLCP^{15,16,17,18} em relação a avaliação simultânea e consistente do lado

contralateral sem a doença. Theron¹⁸ mencionou a opacificação do lado contralateral sem a doença em seis casos, mas relatou na publicação a arteriografia superseletiva em apenas um quadril contralateral sem DLCP, onde a visualização da AEL foi clara. Atsumi et al.²¹ realizaram angiografia superseletiva em 28 quadris com DLCP, mas estudaram apenas quatro quadris normais, onde eles descrevem que pequenas ramificações de ACFM não foram visualizadas. Nosso estudo visualizou ao mesmo tempo os dois quadris de cada criança em todos os 24 casos de DLCP unilateral e a ACFM não se apresentou diferente entre os quadris com ou sem a DLCP.

Uma das explicações para a falta de visualização do ramo terminal da ACFM é que os exames de imagem têm algumas limitações na avaliação de vasos de pequeno calibre^{79,80}. A angioRM-TRICKS permite uma boa resolução temporal com algum detrimento da resolução espacial. No quadril com DLCP, particularmente na fase de revascularização, a ACFM terminal, correspondente à AEL, pode ter ainda menor calibre do que no quadril não afetado, conforme relatado por Atsumi et al.²¹ no seu estudo angiográfico. A resolução espacial e a resolução de contraste podem não ter sido suficientes com a angioRM para identificar esses vasos menores.

Embora a resolução espacial nos nossos exames tenha sido calculada como 0,7 mm, ou seja, as artérias acima deste calibre poderiam ser visualizadas, essa limitação da angioRM-TRICKS no nosso estudo não foi totalmente elucidada. A dificuldade em visualizar o vaso com esse método pode estar relacionada não apenas com o calibre reduzido do mesmo, mas também com artefatos inerentes à técnica (como o *ghost artifact* que confere dupla sombra no vaso ou à saturação de gordura prejudicada por movimento do paciente). Tais

fatores podem atrapalhar a identificação de alguns segmentos. A identificação do meio de contraste em vasos desse calibre pode ser também afetada por vários outros fatores como: velocidade do fluxo, maior frequência cardíaca em crianças, e a própria concentração do contraste. A razão pela qual não visibilizamos alguns segmentos das artérias continua a ser investigada.

Outra hipótese que não pode ser descartada para explicar a não visibilização da artéria terminal em qualquer um dos quadris em crianças com DLCP unilateral é que essas crianças podem apresentar uma paucidade dos vasos que nutrem a epífise femoral em ambos os quadris. Vários autores realmente questionaram o fato de que a doença provavelmente não é o resultado de um evento vascular catastrófico focal, mas uma doença generalizada. Batory⁵⁸ questionou se a hipoplasia das estruturas anatômicas é devida ao retardo do crescimento sistêmico ou a algo isolado no quadril. O autor defendeu que pode haver uma diferença no desenvolvimento dessas estruturas com a hipoplasia dos vasos sanguíneos, associada em alguns casos ao atraso no desenvolvimento da condroepífise da cabeça femoral. Batory⁵⁸ observou que haveria uma isquemia ou insuficiência latente devido à diminuição do número de artérias que garantiriam o fornecimento de sangue e que determinaria a predisposição para ocorrer a DLCP em situações de descompensação. Para o autor, a presença de um efeito desencadeante (pequenos efeitos trombóticos, sinovites, traumas pequenos ou repetidos) poderia ser responsável por crises isquêmicas transitórias e necrose circunscrita secundária. Outros autores também questionam se DLCP seria uma doença constitucional, em vez de um evento local do quadril^{81,82}.

A teoria do hipodesenvolvimento vascular é reforçada pelo desenvolvimento tardio de vasos sanguíneos e consequente atraso na maturação esquelética observados em pacientes com DLCP por vários autores. Burwell et al.⁴² descrevem diminuição da estatura e outras medidas lineares em meninos com DLCP além de crescimento desproporcionado de várias regiões do corpo, principalmente nas regiões mais distais. Os atrasos no desenvolvimento vascular geralmente são compensados na fase pós-natal mas estariam sujeitos a ações externas. Crianças com DLCP têm anormalidades do crescimento esquelético e da maturação e, conseqüentemente, uma predisposição a falha biomecânica para o quadril estruturalmente inadequado. O estresse do quadril com comprometimento vascular primário seria o principal fator na patogênese da DLCP, de acordo com esse ponto de vista.

No nosso estudo, encontramos uma redução das artérias epifisárias laterais no quadril com DLCP e no quadril sem a doença, o que pode ser uma alteração constitucional. Essa hipoplasia pode ser um dos fatores que predisõem as crianças a situações ou condições abaixo do limite fisiologicamente tolerável para elas. Isso seria evidenciado pela ocorrência de casos bilaterais, muitas vezes subdiagnosticados. De fato, no nosso estudo cinco crianças selecionadas inicialmente como DLCP unilateral pelo exame clínico e radiográfico foram diagnosticados como casos bilaterais com a realização da RM, levando à exclusão do estudo. A literatura estima que a bilateralidade ocorre em 10-20% dos casos e mesmo quando ocorre unilateralmente, para alguns autores existe a doença no quadril contralateral com apresentação mais leve⁸³.

Wynne-Davies⁸⁴ também menciona que, para se estudar fatores ambientais que tenham influência na doença, é preciso se estudar desde o ambiente pré-natal. É possível que o atraso na maturação faça a epífise mais susceptível ao infarto ou que haja um fator predisponente comum desde o desenvolvimento intrauterino que afeta a maturação esquelética da cabeça femoral particularmente, levando à DLCP numa fase mais avançada. A doença seria mais uma sequência anormal do desenvolvimento que uma doença específica. No momento, a doença deveria figurar entre as doenças do desenvolvimento não genéticas de origem desconhecida, mas com o conhecimento que a criança menor tem mais risco que a criança normal.

Mostramos que é possível obter informações úteis sobre a circulação para o fêmur proximal, especialmente no que diz respeito aos vasos maiores. Foi possível observar que existem alguns padrões de variações anatômicas em relação à ramificação da AF. Lang e Wachsmuth⁵⁷ encontraram variações nos ramos da AF, geralmente em troncos compostos pela AFP, ACFM e ACFL e também descreveram as distribuições antropológicas para essas variações. O tronco profundo-circunflexo, no qual tanto a ACFM quanto a ACFL se originam na AFP, que por sua vez é um ramo da AF, foi encontrado em 52% dos casos na Europa e em 63% nos casos no Japão. No nosso estudo, este padrão foi encontrado em 54% dos quadris de controle e em 33% dos quadris com DLCP. O tronco profundo-circunflexo-lateral (a ACFL é um ramo da AF e a ACFM origina-se diretamente da AF), de acordo com Lang e Wachsmuth⁵⁷, esteve presente em 21,8% dos europeus e 15% nos japoneses e o tronco profundo-circunflexo-medial (a ACFM é um ramo da AFP e a ACFL origina-se diretamente da AF) estava presente em 15% dos europeus e 14,4% dos japoneses. Nosso

estudo evidenciou o padrão profundo-circunflexo-lateral em 21% dos controles e 33% dos quadris com DLCP. O tronco profundo-circunflexo-lateral (a ACFL é um ramo da AFP e a ACFM origina-se diretamente da AF), por sua vez, era o padrão de 17% dos quadris de controle e 25% dos quadris com LCPD. Os estudos de Chung¹⁶ mostram que a ACFM se origina da porção medial ou posterior da AF em 14 casos e se origina da AFP em seis dos 20 espécimes. A ACFL originou-se da AFP em 18 dos espécimes e da AF em apenas dois deles.

Tomaszewski et al.⁵⁹ identifica a prevalência média da ACFM emergindo da AFP em 64.6% das vezes, o que corresponderia em nosso estudo ao tronco-profundo circunflexo perfeito agregado ao tronco-profundo circunflexo medial, e que somam aqui exatamente 64.6%.

Alguns autores descreveram a presença de anastomose entre a ACFM e a ACFL^{16,56}. Crock⁵⁶ observou que a ACFM e a ACFL se anastomosam na região da fossa trocantérica e que o anel intracapsular ou subsinovial é formado pelas suas artérias ascendentes. No entanto, o autor considera que a artéria decisiva para a irrigação da cabeça femoral é o ramo ascendente lateral, proveniente da ACFM. Chung¹⁶ descreveu o anel anastomótico extracapsular que é formado pela ACFM e a ACFL. A ACFL forma a parte anterior do anel. A ACFM terminal é a rede epifisária lateral que alimenta a maior parte da cabeça femoral. O autor ressalta que a ACFL se juntou à porção terminal da ACFM (anel arterial extracapsular completo) na fossa trocantérica em apenas dois dos 26 espécimes, que foram submetidos a uma técnica de preparação específica para a visualização dessas regiões anatômicas. No nosso estudo *in vivo*, não foi possível visualizar a anastomose entre a ACFM e a ACFL na fossa trocantérica em nenhum dos casos.

O autor Théron¹⁸ observa, nos estágios iniciais, a obstrução das artérias capsulares superiores que correspondem a terminação da ACFM. Em um dos casos, quando a ACFM é encontrada interrompida na sua origem na artéria femoral, ela se preenche com a opacificação da artéria glútea inferior. Camargo et al.^{19,20} observaram vascularização colateral pela artéria glútea inferior na aortografia nos quadris afetados. Atsumi et al²¹ demonstraram a artéria da coluna posterior proveniente do ACFM em 22 quadris e proveniente de um ramo da artéria íliaca interna em seis quadris. Nosso estudo também demonstrou essa comunicação da artéria glútea inferior com um ramo descendente da ACFM em três casos. A resolução do método, conforme descrito anteriormente, pode não ter sido capaz de demonstrar a anastomose entre o MCFA e a artéria glútea inferior em mais casos.

A análise de concordância teve resultados que evidenciaram baixa reprodutibilidade intra e inter avaliadores tanto no plano coronal e axial para a visualização da ACFM pela angioRM sequência TRICKS. Algumas das razões para isso acontecer foi o uso de uma escala subjetiva para graduar e classificar cada segmento dos vasos de interesse, associado à ausência de padronização ou treinamento prévio dos observadores. Além disto, era de se esperar variações relevantes na avaliação de vasos de calibre muito reduzido.

6.2 Contribuições e limitações do estudo

Até onde sabemos, este é o primeiro trabalho na literatura a usar a angioRM, e também o primeiro a considerar a sequência TRICKS, como método

de imagem para a avaliação da rede arterial do fêmur proximal na criança com DLCP. Tal método representa um avanço em relação às angiografias convencionais por ser menos invasivo, não usar contraste iodado e não ter exposição à radiação ionizante. Como estudo do aspecto etiológico da doença, representa uma possibilidade para a identificação de variações anatômicas que representem risco para a doença. No entanto, não seria ético fazer esse exame em voluntários saudáveis, devido ao uso de contraste de gadolínio. Isso nos impediu de estudar em mais detalhes o fluxo sanguíneo em vasos menores que fazem o suprimento sanguíneo da epífise femoral. Futuros estudos sobre a doença de LCP devem tentar diferentes padrões de abordagem de imagem, voltados para as artérias de calibre menor.

6.3 Perspectivas futuras

As alterações encontradas neste estudo levantam um grande número de desafios, dentre eles a limitação na análise de vasos de menor calibre e o problema em relação ao uso de contraste intravenoso em crianças. Para tentar resolver estas duas questões, existe a possibilidade do uso de técnicas sensíveis ao fluxo, sem o uso de gadolínio, que teoricamente poderiam ter maior acurácia na avaliação de vasos de menor calibre, particularmente em equipamentos de maior campo magnético (3T). Além disso, a utilização de técnicas sem contraste possibilitaria ainda avaliar crianças sem a doença como casos controles. Um estudo investigando o suprimento arterial para a epífise proximal de fêmur em crianças saudáveis comparando com crianças com doenças como a DLCP ou outras doenças de causas vasculares seria original e poderia revelar novos

dados.

Outra possibilidade seria o uso de técnicas quantitativas, direcionadas não aos vasos mas sim à cabeça femoral e estruturas adjacentes, visando encontrar parâmetros que pudessem indicar alterações sutis, mais precoces que a alteração estrutural ou mesmo ligadas ao prognóstico destes pacientes.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. A angioRM-TRICKS fornece imagens bem definidas do suprimento arterial para a epífise femoral proximal em crianças com a DLCP.
2. Não foram encontradas diferenças significativas nos trajetos analisados da ACFM entre o lado acometido e o lado sem a DLCP.
3. Com os exames de angioRM-TRICKS não foi possível visibilizar o trecho ascendente epifisário lateral, ramo terminal da ACFM, tanto nos quadris afetados quanto nos quadris sem a DLCP.

8 ANEXOS

ANEXO A – Análise de risco do gadolínio

A injeção de contraste intravenoso de complexo quelato de gadolínio é bem aceita na prática clínica e pode ser considerada segura⁶⁹. Devido à toxicidade de sua forma iônica, o gadolínio é utilizado como quelato. O complexo quelato é excretado via renal, portanto a função renal deve estar normal nas crianças que farão este exame⁷⁰. História de alergia ou reações adversas deve ser investigada.

A maioria dos quelatos são muito estáveis com uma margem de segurança grande em doses adequadas⁷¹. Ersoy e Rybicki⁷² descrevem que existem basicamente dois compostos químicos de gadolínio, sendo eles o linear e o macrocíclico. O composto linear dissocia mais facilmente e rapidamente e libera o íon de gadolínio livre (tóxico) do quelato. O composto macrocíclico é considerado mais estável termodinamicamente e com dissociação mais lenta. Gadoterato GD-DOTA (Dotarem-Guerbet) é um composto macrocíclico e está entre os agentes com mais estabilidade. Todos os agentes são similares com relação a seu risco para reações adversas menores (alteração do paladar, náuseas, pruridos). A hipocalcemia foi relatada em alguns agentes mas não o gadoteridol.

A fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) foi relatada em associação com gadolínio em pacientes com insuficiência renal (proporção de 3% com taxa de filtração glomerular < 30)⁷³. Pacientes com insuficiência renal grave demoram mais tempo para eliminar o agente paramagnético do corpo. O mecanismo pelo qual o agente paramagnético está envolvido na fisiopatologia da FSN ainda é

incerto, embora vários autores defendem a hipótese que diferentes propriedades físico-químicas do gadolínio levariam a uma deposição do íon de gadolínio livre (Gd 3+) na pele e nos órgãos, induzindo à fibrose⁷³. Existem 5 associações relatadas com gadolínio e FSN em crianças abaixo de 18 anos; todas com doença renal crônica e apenas uma teve uma história definida de exposição ao gadolínio.

A frequência geral de eventos em adultos é 0,01% (9% destas são graves) em 15 anos e 45 milhões de injeções. Essa frequência é 17 vezes menor que as reações com contraste iodado iônico. Os dados para crianças são menos abundantes; o gadolínio deve ser administrado caso a caso com discussão dos riscos e benefícios.

ANEXO B1 – Carta de aprovação da Comissão Científica DOT/FMUSP

DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

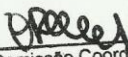
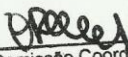
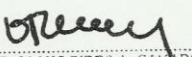
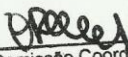
COMISSÃO CIENTÍFICA E DE PÓS-GRADUAÇÃO

Protocolo IOT nº 1001

Pesquisador Responsável: Prof. Roberto Guarniero Pesquisadora Executante: Dra. Patricia Moreno Grangeiro Título: O uso da angioressonância magnética com gadolínio para avaliação da anatomia vascular na doença de Legg-Calvé-Perthes Grau de Pesquisa: Projeto Regular

Parecer da Comissão de Científica DOT/FMUSP <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> APROVADO EM 29/05/2013

Parecer da Comissão de Pós-Graduação DOT/FMUSP <i>Seu continuidade ao projeto. Aprovado para doutorado. regularizar grau de pesquisa. Será matriculada apenas no final do 2º semestre /2013.</i> <div style="text-align: right; margin-right: 50px;"><i>11/07/2013</i></div>

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;"> Aprovação Dia <u>11/07/2013</u>  Comissão Coordenadora do Programa Ortopedia e Traumatologia </td> </tr> </table>	Aprovação Dia <u>11/07/2013</u>  Comissão Coordenadora do Programa Ortopedia e Traumatologia	<div style="text-align: center;">  PROF. OLAVO PIRES de CAMARGO <small>Coordenador da Área Ortopedia e Traumatologia</small> </div>
Aprovação Dia <u>11/07/2013</u>  Comissão Coordenadora do Programa Ortopedia e Traumatologia		

Anexo B2 – Carta de aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: O USO DA ANGIORESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM GADOLÍNEO PARA AVALIAÇÃO DA ANATOMIA VASCULAR NA DOENÇA DE LEGG-CALVÉ-PERTHES
Pesquisador Responsável: ROBERTO GUARNIERO **Versão:** 2
Pesquisador Executante: PATRICIA MORENO GRANGEIRO **CAAE:** 19102713.2.0000.0068
Co-autores: MARCELO BORDALO RODRIGUES, RUI MACIEL DE GODOY JÚNIOR, NEI BOTTER MONTENEGRO, BRUNO SÉRGIO FERREIRA MASSA
Instituição: HCFMUSP – Instituto de Ortopedia e Traumatologia
Departamento: ORTOPEdia E TRAUMATOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10841

Número do Parecer: 468.328

Data da Relatoria: 26/11/2013 – *ad-referendum*

Apresentação do Projeto: Apresentação elaborada de modo claro, com fundamentação científica adequada, visando o estudo anatômico vascular arterial na doença de Legg-Calvé-Perthes.

Objetivo da Pesquisa: Primário: Descrever a técnica de AngioRM para avaliar a anatomia vascular e as suas alterações na região do quadril com a doença de Legg-Calvé-Perthes. As alterações serão correlacionadas com os sistemas de classificação atuais, com seus valores diagnósticos e prognósticos, possibilitando assim a orientação de tratamento. Secundário: Determinar o possível valor prognóstico da angioressonância na doença de Legg-Calvé-Perthes

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos inerentes ao uso de agentes de contraste intravenosos para RM, à base de gadolínio estão descritos parcialmente no protocolo enviado. Há relatos na literatura especializada de reações adversas agudas graves raras (em incidência estimada em aproximadamente 0,01%), tais como laringo-espasmo e choque anafilático, além da fibrose nefrogênica, que não foram citadas pelo pesquisador, tanto no projeto de pesquisa como no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O fato o estudo ser realizado em crianças de 5 a 14 anos é um fator adicional de risco a ser considerado. A questão dos exames serem realizados preferencialmente sem necessidade de anestesia abre a possibilidade de ser realizada a anestesia naqueles casos de pacientes não colaborativos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é ambiciosa, de interesse científico nacional e internacional, considerando-se a gravidade da doença em análise, a ausência de estudos similares com a técnica de angioRM e o potencial desta técnica para o estudo vascular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Todos os documentos foram apresentados e encontram-se de acordo com o solicitado no parecer anterior

Recomendações: Todas as recomendações constantes do parecer anterior foram atendidas pelo pesquisador

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
 CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
 55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

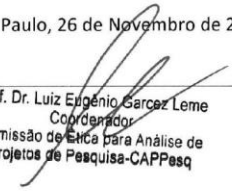
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma. O pesquisador encaminhou nova versão do termo de consentimento livre e esclarecido para os pais e nova versão do termo de assentimento (para os pacientes pediátricos) contendo as recomendações solicitadas no parecer anterior.

Situação do Parecer: APROVADO

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12- cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 26 de Novembro de 2013



Prof. Dr. Luiz Euzébio Barcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo C – Termo Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:.....

BAIRRO: CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “O USO DA ANGIORESSONÂNCIA
MAGNÉTICA COM GADOLÍNIO PARA AVALIAÇÃO DA ANATOMIA VASCULAR NA
DOENÇA DE LEGG-CALVÉ-PERTHES”

PESQUISADOR: PATRICIA MORENO GRANGEIRO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 97457

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 4 MESES

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. A doença de Legg-Calvé-Perthes ocorre quando o fluxo de sangue para a cabeça do fêmur é interrompido e ocorre morte das células do local. A ressonância magnética é um exame que pode ser usado para avaliar com maiores detalhes quanto da cabeça femoral foi afetada pela doença.
2. Neste estudo faremos a ressonância magnética que é um exame de imagem que avalia a gravidade da doença e que pode ajudar na determinação do tratamento para a criança e outros pacientes no futuro. A segunda parte do exame deste estudo tem como objetivo fazer a avaliação dos vasos sanguíneos (mais especificamente as artérias) no quadril da criança com a doença de Legg-Calvé-Perthes. A segunda parte do exame servirá para avaliação das artérias e, apesar de não oferecer benefício direto inicialmente, será usada para ajudar a estudar as causas da doença.
3. Na segunda parte do exame de ressonância magnética será realizada a aplicação do contraste gadolínio por veia periférica (veia puncionada em um dos braços da criança). O contraste gadolínio não tem radiação. Ele raramente causa alguma reação (calafrios, náuseas, vômitos, cefaléia, vertigem, calor ou prurido no local da injeção). Ele é um contraste relativamente seguro desde que não seja aplicado em crianças com doença nos rins. Por favor informe se a criança ou família tem história de alergia e reações alérgicas (coceira, falta de ar, vermelhidão) em aplicação de contraste anteriormente.
5. O exame de ressonância magnética não causa dor e não tem radiação. Tem uma duração de aproximadamente uma hora antes da aplicação de contraste e uma hora depois da aplicação de contraste.
6. Este estudo foi programado para ser feito sem a necessidade de anestesia, portanto, se não for possível realizar o exame da sua criança sem anestesia, ela não vai participar deste estudo. Isso não quer dizer que ela não continue a ser tratada e a tenha a oportunidade de realizar o exame com anestesia se necessário fora do estudo.
6. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O

principal investigador é a Dra. Patrícia Moreno Grangeiro que pode ser encontrada na Rua Ovídio Pires de Campos, 333, telefone 3081-7882.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

7. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

8. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

9. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

11. Os dados coletados com estes exames somente serão usados para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Estudo do suprimento arterial da epífise femoral proximal na doença de Legg-Calvé-Perthes pela angioressonância magnética**”.

Eu discuti com a Dra. Patricia Moreno Grangeiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/ Representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto). Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Anexo D – Termo de Assentimento Informado (5 a 9 anos)

Este formulário de assentimento informado é para crianças de 6 a 9 anos com doença de Legg-Calvé-Perthes no quadril que está sendo convidado a participar do estudo “**Estudo do suprimento arterial da epífise femoral proximal na doença de Legg-Calvé-Perthes pela angioressonância magnética**”

Nome da criança:

Introdução:

Meu nome é Patrícia, sou a médica que vai cuidar de você. A sua dor na perna aconteceu porque você teve um problema no osso do seu quadril (mostrar a região). Eu estou tentando descobrir porque isso aconteceu e porque isto acontece com outras crianças também. Para isso vou pedir para um outro médico fazer um exame. Esse exame é uma foto que vai ser tirada numa máquina muito grande, faz um barulho bem alto. Essa foto poderá me dizer como está o seu osso por dentro.

Eu estou convidando você para tirar esta foto. Eu também vou pedir se sua mãe (ou seu pai) deixam você tirar esta foto. Você pode decidir se quer fazer a foto ou não. Não precisa falar agora. Você pode conversar com seus pais, eu ou qualquer pessoa e perguntar sobre o exame. E se tiver alguma coisa que não entenda pode perguntar que eu explico.

Objetivos:

Vamos tirar fotos de muitas crianças como você, que estão sentindo esta dor também. Queremos achar porque isso acontece e como fazemos para cuidar melhor de vocês.

Escolha dos participantes:

Você está sendo escolhido para fazer esta foto porque a sua dor se parece com de muitas outras crianças e não sabemos direito porque ela acontece.

Voluntariedade da Participação:

Você não precisa tirar a foto se não quiser. E se não quiser participar mesmo assim vamos continuar cuidando de você para deixar você melhor. E se você quiser parar o exame é só nos avisar, que nós paramos.

Informação sobre o procedimento e o contraste.

Você não vai tomar anestesia para fazer o exame, assim não vamos fazer você dormir, pode ficar acordado durante o exame. Sua mãe ou seu pai podem ficar perto de você. O exame vai começar, vamos fazer algumas fotos e depois vamos parar o exame. Quando começarmos de novo o exame vamos precisar dar um remédio numa injeção. Assim, você vai levar uma picada de leve no braço. Pode doer um pouco, mas só vai doer a hora da picada. Normalmente você não vai sentir mais nada depois.

Riscos

O exame não faz nenhum mal para você. O contraste que é o remédio que você toma na veia, também não faz mal porque você tem boa saúde. Se a sua mãe disser que você não tem alergia, também ficará tudo bem.

Se você se sentir mal ou qualquer coisa acontecer pode chamar um dos médicos ou enfermeiros.

Desconfortos

A injeção poderá doer por alguns segundos logo depois de ter sido aplicada no seu braço. Ao redor do lugar onde a injeção for aplicada ficará um pouco vermelho e duro. Mas isso deverá sumir após um dia. Se doer por mais de um dia, ou se ficar duro por muito mais do que isso e inchar, fale sobre isso com seus pais ou comigo. Se você se sentir ruim ou estranho, nos fale também.

Eu entendi que farei um exame para avaliar o meu quadril e o exame servirá para entender melhor o que está acontecendo. Isso pode ajudar a ver quanto o meu quadril está machucado e também pode ajudar no tratamento de crianças com este mesmo problema no futuro.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Ass. Pesquisador: _____

Dia/mês/ano _____

Anexo E – Termo de Assentimento Informado (10 a 15 anos)

Este formulário de assentimento informado é para crianças de 10 a 15 anos com doença de Legg-Calvé-Perthes no quadril que está sendo convidado a participar do estudo “**Estudo do suprimento arterial da epífise femoral proximal na doença de Legg-Calvé-Perthes pela angioressonância magnética**”

Nome da criança:

Introdução:

Meu nome é Patrícia, sou a médica que vai cuidar de você. A sua dor na virilha (ou joelho) aconteceu porque você teve um problema no osso do seu quadril. Eu e meus colegas médicos estamos tentando descobrir porque isso aconteceu e porque isto acontece com outras crianças também. Para isso vou pedir para um outro médico fazer um exame. Esse exame chama-se Ressonância Magnética e é uma imagem muito detalhada no seu quadril, que nos mostrará melhor como ele está. A máquina de ressonância faz um barulho bem alto.

Esse exame é importante. Eu estou convidando você para fazer este exame. Eu também vou pedir a autorização da sua mãe (ou seu pai). Você pode decidir se quer fazer a foto ou não. Não precisa falar agora. Você pode conversar com seus pais, eu ou qualquer pessoa e perguntar sobre o exame. E se tiver alguma coisa que não entenda pode perguntar que eu explico.

Objetivos:

Vamos fazer o exame em outras crianças como você, que estão sentindo esta dor também. Queremos achar porque isso acontece e como fazemos para cuidar melhor de vocês.

Escolha dos participantes:

Você está sendo escolhida para fazer este exame de ressonância porque a sua dor se parece com de muitas outras crianças e não sabemos direito porque ela acontece.

Voluntariedade da Participação:

Você não precisa fazer o exame se não quiser. E se não quiser participar mesmo assim vamos continuar cuidando de você para deixar você melhor. E se você quiser parar o exame enquanto estiver na máquina é só nos avisar, que nós paramos.

Informação sobre o procedimento e o contraste.

Você não vai tomar anestesia para fazer o exame, assim não vamos fazer você dormir, pode ficar acordado durante o exame. Sua mãe ou seu pai podem ficar perto de você. O exame vai começar, vamos fazer algumas fotos e depois vamos parar o exame. Quando começarmos de novo o exame vamos precisar dar um contraste numa injeção, para o exame ficar melhor. Assim, você vai levar uma picada de leve no braço. Pode doer um pouco, mas só vai doer a hora da picada. Normalmente você não vai sentir mais nada depois.

Riscos

O exame não faz nenhum mal para você. O contraste que é o remédio que você toma na veia, também não faz mal porque você tem boa saúde. Se a sua mãe disser que você não tem alergia, também ficará tudo bem.

Se você se sentir mal ou qualquer coisa acontecer pode chamar um dos médicos ou enfermeiros.

Desconfortos

A injeção poderá doer por alguns segundos logo depois de ter sido aplicada no seu braço. Ao redor do lugar onde a injeção for aplicada ficará um pouco vermelho e duro. Mas isso deverá sumir após um dia. Se doer por mais de um dia, ou se ficar duro por muito mais do que isso e inchar, fale sobre isso com seus pais ou comigo. Se você se sentir ruim ou estranho, nos fale também.

Eu entendi que farei um exame de ressonância magnética para avaliar o meu quadril e o exame servirá para entender melhor o que está acontecendo. Isso pode ajudar a ver quanto o meu quadril está afetado e também pode ajudar no tratamento de crianças com este mesmo problema no futuro.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Ass. Pesquisador: _____

Dia/mês/ano _____

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Kim HK, Herring JA. Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(3):285-95.
2. Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of legg-calve-perthes' disease. *ISRN Orthop.* 2011;2011:504393.
3. Barker DJ, Hall AJ. The epidemiology of Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1986(209):89-94.
4. Glueck CJ, Crawford A, Roy D, Freiberg R, Glueck H, Stroop D. Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(1):3-13.
5. Glueck CJ, Glueck HI, Greenfield D, Freiberg R, Kahn A, Hamer T, et al. Protein C and S deficiency, thrombophilia, and hypofibrinolysis: pathophysiologic causes of Legg-Perthes disease. *Pediatr Res.* 1994;35(4 Pt 1):383-8.
6. Wynne-Davies R, Gormley J. The aetiology of Perthes' disease. Genetic, epidemiological and growth factors in 310 Edinburgh and Glasgow patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1978;60(1):6-14.

7. Ettl H, Drekonja T, Kaiser B, Dorn U. Ultrasonography in the diagnosis of transient synovitis of the hip and Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*. 1999;8(3):177-80.
8. Burwell RG. Perthes' disease: growth and aetiology. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1408-12.
9. Perry DC. Unravelling the enigma of Perthes disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(5):311-6.
10. Garcia Mata S, Ardanaz Aicua E, Hidalgo Ovejero A, Martinez Grande M. Legg-Calve-Perthes disease and passive smoking. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(3):326-30.
11. Loder RT, Schwartz EM, Hensinger RN. Behavioral characteristics of children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(5):598-601.
12. Phemister DB. Operation for epiphysitis of the head of the femur (Perthes' disease). Findings and result. *Arch Surg*. 1921;2(2):221-30.
13. Norman D, Reis D, Zinman C, Misselevich I, Boss JH. Vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head of the rat. An experimental model of avascular osteonecrosis in the skeletally immature individual or Legg-Perthes disease. *Int J Exp Pathol*. 1998;79(3):173-81.

14. Kim HK. Legg-Calve-Perthes disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(11):676-86.
15. Perry DC, Machin DM, Pope D, Bruce CE, Dangerfield P, Platt MJ, et al. Racial and geographic factors in the incidence of Legg-Calve-Perthes' disease: a systematic review. *Am J Epidemiol.* 2012;175(3):159-66.
16. Chung SM. The arterial supply of the developing proximal end of the human femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(7):961-70.
17. Trueta J. The normal vascular anatomy of the human femoral head during growth. *J Bone Joint Surg Br.* 1957;39(2):358-94.
18. Theron J. Angiography in Legg-Calve-Perthes disease. *Radiology.* 1980;135(1):81-92.
19. de Camargo FP, de Godoy RM, Jr., Tovo R. Angiography in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(191):216-20.
20. Godoy Junior R. *Arteriografia na moléstia de Legg-Calvé-Perthes* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade Medicina, Universidade de São Paulo; 1988.
21. Atsumi T, Yamano K, Muraki M, Yoshihara S, Kajihara T. The blood supply of the lateral epiphyseal arteries in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.*

2000;82(3):392-8.

22. Dillman JR, Hernandez RJ. MRI of Legg-Calve-Perthes disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(5):1394-407.
23. Merlini L, Combescure C, De Rosa V, Anooshiravani M, Hanquinet S. Diffusion-weighted imaging findings in Perthes disease with dynamic gadolinium-enhanced subtracted (DGS) MR correlation: a preliminary study. *Pediatr Radiol.* 2010;40(3):318-25.
24. Lamer S, Dorgeret S, Khairouni A, Mazda K, Brillet PY, Bacheville E, et al. Femoral head vascularisation in Legg-Calve-Perthes disease: comparison of dynamic gadolinium-enhanced subtraction MRI with bone scintigraphy. *Pediatr Radiol.* 2002;32(8):580-5.
25. Kim HK, Wiesman KD, Kulkarni V, Burgess J, Chen E, Brabham C, et al. Perfusion MRI in Early Stage of Legg-Calve-Perthes Disease to Predict Lateral Pillar Involvement: A Preliminary Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(14):1152-60.
26. Grist TM, Mistretta CA, Strother CM, Turski PA. Time-resolved angiography: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(6):1273-86.

27. Calve J. Sur une forme particulière de pseudo-coxalgie greffée sur de déformations caractéristiques de l'extrémité. *Revue de Chirurgie*. 1910;42:54-84.
28. Legg A. An obscure affection of the hip joint. *Boston Med Surg J*. 1910;(162):202-4.
29. Perthes G. The classic: On juvenile arthritis deformans. 1910. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(9):2349-68.
30. Perthes G. Uber arthritis deformans juvenilis. *Deutsch Zeit F Chir*. 1910;107:111-59.
31. Waldenström H. The definitive forms of coxa plana. *Acta Radiol*. 1922;1(4):384-94.
32. Waldenström H. On coxa plana, osteochondritis deformans coxae juvenilis. *Acta Chir Scand*. 1923;55:577-90.
33. Joseph B, Varghese G, Mulpuri K, Narasimha Rao K, Nair NS. Natural evolution of Perthes disease: a study of 610 children under 12 years of age at disease onset. *J Pediatr Orthop*. 2003;23(5):590-600.
34. Hyman JE, Trupia EP, Wright ML, Matsumoto H, Jo CH, Mulpuri K, et al. Interobserver and intraobserver reliability of the modified Waldenstrom

- classification system for staging of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(8):643-50.
35. Goff CW. Legg-Calve-Perthes syndrome (LCPS). An up-to-date critical review. *Clin Orthop.* 1962;22:93-107.
36. Brand RA. Legg-Calve-Perthes syndrome (LCPS): an up-to-date critical review Charles W. Goff, MD CORR 1962;22:93-107. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(9):2628-35.
37. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2294-301.
38. Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, et al. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet.* 2007;121(5):625-9.
39. Perry DC, Hall AJ. The epidemiology and etiology of Perthes disease. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(3):279-83.
40. Kim WC, Hiroshima K, Imaeda T. Multicenter study for Legg-Calve-Perthes disease in Japan. *J Orthop Sci.* 2006;11(4):333-41.
41. Rowe SM, Jung ST, Lee KB, Bae BH, Cheon SY, Kang KD. The incidence

- of Perthes' disease in Korea: a focus on differences among races. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(12):1666-8.
42. Perry DC, Bruce CE, Pope D, Dangerfield P, Platt MJ, Hall AJ. Perthes' disease of the hip: socioeconomic inequalities and the urban environment. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1053-7.
43. Perry DC, Pope D, Bruce CE, Dangerfield P, Hall AJ, Platt MJ. Hyperactivity and the psychological burden of Perthes disease: a case-control study. *J Pediatr Orthop.* 2013;33(6):644-9.
44. Kristmundsdottir F, Burwell RG, Hall DJ, Marshall WA. A longitudinal study of carpal bone development in Perthes' disease: its significance for both radiologic standstill and bilateral disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1986(209):115-23.
45. Harrison MH, Turner MH, Jacobs P. Skeletal immaturity in Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1976;58(1):37-40.
46. Greulich W, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.* 2ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
47. Burwell RG, Dangerfield PH, Hall DJ, Vernon CL, Harrison MH. Perthes' disease. An anthropometric study revealing impaired and disproportionate

- growth. *J Bone Joint Surg Br.* 1978;60(4):461-77.
48. Hall AJ, Barker DJ, Dangerfield PH, Osmond C, Taylor JF. Small feet and Perthes' disease. A survey in Liverpool. *J Bone Joint Surg Br.* 1988;70(4):611-3.
49. Hresko MT, McDougall PA, Gorlin JB, Vamvakas EC, Kasser JR, Neufeld EJ. Prospective reevaluation of the association between thrombotic diathesis and legg-perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(9):1613-8.
50. Balasa VV, Gruppo RA, Glueck CJ, Wang P, Roy DR, Wall EJ, et al. Legg-Calve-Perthes disease and thrombophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(12):2642-7.
51. Phemister DB. The recognition of dead bone based on pathological and x-ray studies. *Ann Surg.* 1920;72(4):466-85.
52. Kim HK. Legg-Calve-Perthes disease: etiology, pathogenesis, and biology. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(2 Suppl):S141-6.
53. Inoue A, Freeman MA, Vernon-Roberts B, Mizuno S. The pathogenesis of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1976;58(4):453-61.

54. Ogden JA. Changing patterns of proximal femoral vascularity. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(5):941-50.
55. Lauritzen J. The arterial supply to the femoral head in children. *Acta Orthop Scand.* 1974;45(5):724-36.
56. Crock HV. An atlas of the arterial supply of the head and neck of the femur in man. *Clin Orthop Relat Res.* 1980(152):17-27.
57. Lang T, Wachsmuth W. *Praktische Anatomie.* Bein und Statik. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1972.
58. Batory I. Opinions on and comparative observations about the etiology of Legg-Calve-Perthes disease. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1982;100(3):151-62.
59. Tomaszewski KA, Henry BM, Vikse J, Roy J, Pekala PA, Svensen M, et al. The origin of the medial circumflex femoral artery: a meta-analysis and proposal of a new classification system. *PeerJ.* 2016;4:e1726.
60. Catterall A. The natural history of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1971;53(1):37-53.
61. Nathan Sambandam S, Gul A, Shankar R, Goni V. Reliability of radiological

- classifications used in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*. 2006;15(4):267-70.
62. Ritterbusch JF, Shantharam SS, Gelinas C. Comparison of lateral pillar classification and Catterall classification of Legg-Calve-Perthes' disease. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(2):200-2.
63. Salter RB, Thompson GH. Legg-Calve-Perthes disease. The prognostic significance of the subchondral fracture and a two-group classification of the femoral head involvement. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(4):479-89.
64. Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S. Inter-observer reliability of radiographic classifications and measurements in the assessment of Perthes' disease. *Acta Orthop Scand*. 2002;73(5):523-30.
65. Herring JA, Kim HT, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease. Part I: Classification of radiographs with use of the modified lateral pillar and Stulberg classifications. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(10):2103-20.
66. Rajan R, Chandrasenan J, Price K, Konstantoulakis C, Metcalfe J, Jones S. Legg-Calve-Perthes: interobserver and intraobserver reliability of the modified Herring lateral pillar classification. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(2):120-3.

67. Mahadeva D, Chong M, Langton DJ, Turner AM. Reliability and reproducibility of classification systems for Legg-Calve-Perthes disease: a systematic review of the literature. *Acta Orthop Belg.* 2010;76(1):48-57.
68. Multicenter prospective cohort study on current treatments of Legg-Calvé-Perthes disease (IPSG1) [on line]. Texas Scottish Rite Hospital for Children; 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040714>.
69. Standefer KD, Dempsey M, Jo C, Kim HKW. 3D MRI Quantification of Femoral Head Deformity in Legg-Calve-Perthes Disease. *J Orthop Res.* 2017;35(9):2051-8.
70. Lane A, Vivian P, Coulthard A. Magnetic resonance angiography or digital subtraction catheter angiography for follow-up of coiled aneurysms: do we need both? *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59(2):163-9.
71. Wheaton AJ, Miyazaki M. Non-contrast enhanced MR angiography: physical principles. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(2):286-304.
72. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR angiography. *Radiology.* 2008;248(1):20-43.
73. Miyazaki M, Akahane M. Non-contrast enhanced MR angiography: established techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35(1):1-19.

74. Riederer SJ, Stinson EG, Weavers PT. Technical aspects of contrast-enhanced mr angiography: current status and new applications. *Magn Reson Med Sci*. 2017 Aug 31.
75. Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magn Reson Med*. 1996;36(3):345-51.
76. Hadizadeh DR, Marx C, Gieseke J, Schild HH, Willinek WA. High temporal and high spatial resolution MR angiography (4D-MRA). *Rofo*. 2014;186(9):847-59.
77. Kramer JH, Grist TM. Peripheral MR Angiography. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2012;20(4):761-76.
78. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33(2):363-74.
79. Zhang HL, Khilnani NM, Prince MR, Winchester PA, Golia P, Veit P, et al. Diagnostic accuracy of time-resolved 2D projection MR angiography for symptomatic infrapopliteal arterial occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):938-47.
80. Swan JS, Carroll TJ, Kennell TW, Heisey DM, Korosec FR, Frayne R, et al. Time-resolved three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of

the peripheral vessels. *Radiology*. 2002;225(1):43-52.

81. Burwell RG. Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*. 1978;60(1):1-3.
82. Trueta J. *La estructura del cuerpo humano; estudios sobre su desarrollo y decadencia*. Barcelona: Editorial Labor; 1975.
83. Harrison MH, Blakemore ME. A study of the "normal" hip in children with unilateral Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br*. 1980;62(1):31-6.
84. Wynne-Davies R. Some etiologic factors in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1980(150):12-5.