

Ossificações Heterotópicas

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Ortopedia e Traumatologia*

Elaboração Final: 27 de novembro de 2007

Participantes: Leite NM, Faloppa F

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram selecionados artigos no MEDLINE empregando o descritor “Heterotopic Ossification”, com limitações às publicações dos tipos “meta-analysis” e “randomized controlled trials” nos idiomas: inglês, francês, italiano, espanhol e português. Foram encontrados 67 trabalhos na seleção automática, entre os quais 9 eliminados por não se enquadrarem no tema selecionado ou por se tratarem de comentários sobre o tema. Também foi pesquisada a base de dados da *Cochrane Collaboration*, onde foi encontrada uma revisão e outra no *Orthopedic Trauma Directions* do grupo AO. Na seqüência, foram eliminados os trabalhos de menor força de evidência, nos quais se observou a montagem de um estudo comparativo de efeito de dois fármacos sobre a formação de ossificação heterotópica, sem que houvesse um grupo controle com placebo. Também foram eliminados os artigos que adotaram grupo controle histórico advindo de outras publicações.

Outros trabalhos admitiram como pressuposto que já ficou comprovada a eficiência de antiinflamatórios não-esteróides (AINE) com a finalidade específica de fazer a profilaxia das calcificações heterotópicas, e partem para a avaliação comparativa com os inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2). Mesmo que randomizado e duplo cego, o trabalho que não apresentou grupo controle com placebo foi excluído. Foram eliminados artigos com falhas fundamentais na randomização para formação dos grupos comparados. Artigo com alto índice de citação e que não se utilizou da análise por intenção de tratamento, quando indicada, teve o grau de recomendação rebaixado.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Orientar, com base na melhor evidência disponível, o tratamento profilático da formação de ossificações heterotópicas.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O termo ossificação heterotópica descreve a situação patológica em que há formação de tecido ósseo fora do esqueleto. Ela pode ocorrer como um fenômeno biológico, que surge após trauma causado por acidente, tratamento cirúrgico, em pacientes neurológicos ou como um problema patológico causado por distúrbios genéticos bem evidentes¹⁻³(D). O termo em inglês *heterotopic ossification* é a chave de acesso a bancos de dados informatizados. O termo *heterotopic calcification* recupera outras formas, não ortopédicas, de alterações por deposições de sais de cálcio nos tecidos moles pelo corpo.

Nessa diretriz, serão abordadas as ossificações que ocorrem nas partes moles, em torno das articulações, com enfoque especial para a articulação do quadril, origem traumática em geral e pós-cirúrgicas.

No quadril freqüentemente são encontradas ossificações heterotópicas, tanto em fraturas do acetábulo, quanto artroplastias totais do quadril. A ossificação heterotópica nos traumas se instala a partir do processo inflamatório, com liberação de proteínas sinalizadoras, que ativam os genes que sintetizam tecido osteóide e condróide, e também causam a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos e condroblastos¹⁻³(D). O processo é de instalação rápida, com endurecimento das partes moles em 72 h, e ossificação gradativa a partir do décimo dia, que vai num crescendo até atingir o clímax em torno de seis semanas, quando então estabiliza o tecido osteóide que vai maturando.

A incidência das ossificações heterotópicas é relativamente alta, porém na maioria das vezes sem repercussão clínica. Na artroplastia total do quadril, sua ocorrência localiza-se em torno de 50%, entretanto, somente 5% têm repercussão clínica. O que assusta nessa patologia é a possibilidade de que se formem verdadeiras pontes ósseas, levando a limitação do tipo anquilose.

Metanálise sobre o tratamento cirúrgico de fraturas do acetábulo encontrou prevalência de 25,6% de ossificação heterotópica, em 2.394 fraturas de acetábulo estudadas⁴(A). Os

13 artigos que utilizaram a classificação de Brooker²(C) compuseram o total de 1.424 fraturas com incidência de 25,6%, ou 365 casos, que por sua vez se apresentavam como classes III e IV em somente 81 casos, correspondendo a 5,7%.

A classificação proposta por Brooker é a mais aceita entre os trabalhos consultados. Trata-se de método de avaliação radiográfica. As ossificações heterotópicas são enquadradas como classe I quando se apresentam como ilhas de osso, dentro dos tecidos moles em torno do quadril; na classe II são descritas como esporões na pele, ou no fêmur proximal, deixando livre um espaço entre eles de pelo menos 1 cm; na classe III esse espaço deve ser menor do que 1 cm, e na classe IV há anquilose óssea aparente.

TRATAMENTO

A única forma eficaz de tratamento de uma ossificação heterotópica é a sua ressecção por meio de cirurgia, que deve ser realizada somente quando houver maturação do osso neoformado¹⁻³(D). Essa maturação ocorre após 6 a 9 meses de sua instalação. A cirurgia para ressecção desse osso no meio das partes moles pode provocar lesão de estruturas nobres da região e também está sujeita a recidivas. A cirurgia é indicada somente para aqueles pacientes que apresentem grandes restrições ao movimento do quadril.

Logo, tem importância a busca de tratamentos profiláticos e, por consequência, surge a necessidade de se estabelecer a verdadeira ação terapêutica do método escolhido sobre o problema que visa à prevenção de ossificação heterotópica. A certeza dos benefícios e o conhecimento da incidência de efeitos colaterais permitem o melhor julgamento sobre a indicação do método profilático. Afinal, como em todo

método profilático, é importante saber se é melhor fazer a profilaxia ou nada.

Na maioria das vezes, as ossificações heterotópicas se apresentam em forma branda, e o seu aspecto radiográfico não guarda relação com o aspecto clínico. Por isso é necessário haver sempre nos trabalhos científicos o grupo placebo, seja qual for o método profilático escolhido. A justificativa “ética” para não haver um grupo controle placebo não cabe, pois o tratamento profilático de ossificações heterotópicas é assunto ainda em aberto.

QUE MÉTODOS SÃO ATUALMENTE UTILIZADOS PARA A PROFILAXIA DA FORMAÇÃO DE OSSIFICAÇÕES HETEROTÓPICAS?

O uso bem difundido de antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e de radioterapia tem sido mais prevalente. Os fármacos são mais utilizados por ser de fácil acesso e menor custo. Também, foram propostas associações entre as duas formas de prevenção. Outro aspecto observado é a tendência de substituição dos AINE tradicionais por inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2).

OS ANTIINFLAMATÓRIOS E A RADIOTERAPIA SÃO EFICAZES?

O assunto é controverso. As evidências apontam para melhor eficiência na prevenção por radioterapia. O uso de AINE tem influência na evolução das ossificações heterotópicas, mas parece somente retardar sua evolução. Estudos com melhor desenho são necessários para esclarecer a situação individual de cada fármaco, tanto no aspecto ligado à eficiência para combater a ossificação heterotópica, quanto aos aspectos de efeitos colaterais.

O uso de indometacina ajuda a prevenir a formação de ossificação heterotópica em pacientes operados com artroplastia total do quadril. Em estudo randomizado foi observada diferença significativa no grupo tratado com o fármaco em relação ao grupo placebo. Entretanto, nessa pesquisa se observa limitação no processo de randomização^{6(B)}.

A avaliação do uso de indometacina em pacientes portadores de fraturas do acetábulo, comparando com grupo que não recebeu nenhuma profilaxia, mostrou que este fármaco não foi eficiente para evitar a formação de ossificações heterotópicas^{7(B)}.

Em estudo bem desenhado, randomizado, duplo cego, e placebo controlado, o uso de naproxeno foi mais efetivo do que o placebo e do que a indometacina, em análise por intenção de tratamento. Os autores enfatizam que o resultado se manteve o mesmo na análise por protocolo, na qual houve aumento do nível de significância estatística a favor do naproxeno. Tanto o naproxeno, como a indometacina, se mostraram mais eficientes do que o placebo^{8(A)}.

Estudo bem desenhado, duplo cego, randomizado por computador, com grupo controle placebo, que analisou pelo princípio da intenção do tratamento, usando o ibuprofeno em 902 pacientes submetidos à artroplastia total do quadril, mostrou que há discreta diminuição do risco de formação de ossificações heterotópicas com esse fármaco. No entanto, foi observado aumento significativo de sangramento, a ponto dos autores concluir que não se justifica o uso de AINE em todos pacientes submetidos à artroplastia do quadril^{9(A)}.

Outro ensaio clínico bem desenhado, controlado, randomizado por computador, duplo cego, com análise por intenção de tratamento, que comparou a indometacina com o placebo,

concluiu que a indometacina não reduziu a ocorrência de ossificação heterotópica. Os autores não recomendam o uso rotineiro de indometacina para a profilaxia contra a ossificação heterotópica em fraturas isoladas de acetábulo^{10(A)}.

Pacientes com fratura do acetábulo operados por via posterior, pela técnica de Kocher-Langenbeck, foram avaliados por ensaio clínico prospectivo, *quasi* randomizado e divididos em dois grupos, um deles com administração de indometacina e outro com emprego de irradiação (800 cGy). Este estudo mostrou que ambos os métodos profiláticos eram eficientes. Os autores salientaram que faltou grupo placebo para comprovar a efetividade dessas propostas terapêuticas^{11(B)}.

Pacientes operados de fratura do acetábulo que apresentavam outras fraturas de ossos longos, submetidos à profilaxia de ossificação heterotópica com indometacina, exibiram maior incidência de retardo de consolidação do que os que receberam irradiação localizada no quadril^{12(B)}.

Metanálise realizada com a finalidade de comparar o uso de AINE e radioterapia concluiu que, apesar de haver diferença pequena entre as duas intervenções, a radioterapia pós-operatória foi mais efetiva, e a sua efetividade se mostrou dose-dependente^{13(A)}.

A análise^{14(B)} de três trabalhos^{11,12(B)}^{15(C)} pelo *Orthopedic Trauma Directions* do grupo AO considerou o poder de evidência moderado, sendo dois ensaios clínicos *quasi* randomizados e um coorte prospectivo^{12(B)}. No cálculo do risco relativo foi observado que o grupo tratado com radioterapia teve melhor resultado profilático. Os pacientes que

utilizaram indometacina tiveram aumento aproximado de duas vezes no risco de desenvolver ossificações heterotópicas de graus III e IV.

Revisão Sistemática Cochrane concluiu que não há evidência adequada para a indicação do uso de etidronato, ou de outro medicamento, com a finalidade de limitar a formação de osso anormal no tecido muscular¹⁶(A).

HÁ ALGUM MÉTODO CAPAZ DE EVITAR COMPLETAMENTE A FORMAÇÃO DA OSSIFICAÇÃO HETEROTÓPICA?

Não, nenhum método é capaz de abolir a formação de ossificações heterotópicas. Independente de qual método seja empregado, são sempre observados pacientes que desenvolvem ossificações heterotópicas. Há um número grande de variáveis envolvidas, com mudanças individuais. Para essa afecção ainda não foi possível desenvolver um método efetivo.

QUAL É O MÉTODO MAIS UTILIZADO NA AVALIAÇÃO DA OSSIFICAÇÃO HETEROTÓPICA?

O método de avaliação mais utilizado é a classificação de Brooker⁵(C), que divide as ossificações heterotópicas em classes, conforme o aspecto radiográfico. É a mais utilizada, embora não precisa, pois as aferições são realizadas em projeções de um único plano, que determinam imagem em duas dimensões de objeto tridimensional. Duas espículas podem se encontrar espacialmente distantes, mas suas projeções na radiografia podem dar a impressão de que há continuidade. Outro aspecto extensamente observado é que a presença de ossificações não tem correlação direta com os aspectos funcionais, que são os mais importantes. Ossificações

heterotópicas, mesmo com grau II ou III, não diminuíram o arco de movimentos, exceto a flexão¹¹(B). Outras classificações foram propostas baseadas nas dificuldades de se diferenciar as classes III e IV de Brooker, entretanto essa classificação é a mais descrita e serve de referência para novas indicações¹⁷(B).

QUAL A CORRELAÇÃO ENTRE A CLASSE DE BROOKER E A OBSERVAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA?

Pacientes classificados como Brooker I ou II geralmente apresentam mobilidade articular normal. Portanto, para a tomada de decisões, na prática clínica é importante a avaliação clínica e funcional dos quadris. Mesmo pacientes com graus III e IV apresentam déficits menores do que o esperado^{6,11}(B).

NO TRATAMENTO PROFILÁTICO COM RADIOTERAPIA, QUAL O MÉTODO INDICADO?

A indicação desse método visa ao controle da célula-tronco mesenquimal pluripotente, que inicia seu “despertar” no pós-operatório para a formação de condroblastos e osteoblastos. Dessa forma, a aplicação da radioterapia pode ser realizada em dose única, até quatro dias após a cirurgia para correção de fratura do acetábulo¹⁸(C). A maior dificuldade para aplicação do método é a necessária adequação de agenda para o paciente no pós-operatório, assim como as dificuldades de transporte do mesmo ao local do aparelho de radioterapia. Também é possível fazer a radioterapia no pré-operatório para os pacientes com indicação de artroplastia total do quadril. Aplicações de radioterapia podem ser eficientes quando aplicadas entre o período de 4 horas antes e 96 horas

após a cirurgia¹⁹(B). Estudo randomizado, não cego, contendo três grupos de profilaxia com radioterapia, indometacina e controle, em que nada foi feito, observou maior efetividade da profilaxia com indometacina ou radioterapia. A radioterapia foi realizada em dose única de 600 cGy, no pós-operatório, e a indometacina, durante 42 dias, na dose de 50mg/dia²⁰(A).

QUAIS SÃO OS PACIENTES CONSIDERADOS SOB RISCO DE DESENVOLVER OSSIFICAÇÕES HETEROTÓPICAS?

Apresentam risco de desenvolver ossificações heterotópicas os pacientes a serem submetidos à artroplastia total do quadril que apresentem osteoartrite hipertrófica, ossificação heterotópica em prótese colocada no outro quadril, osteotomia trocantérica, cirurgias prévias no quadril, osteotomias subtrocantéricas prévias, e o gênero masculino²⁰(A). A combinação destes fatores agrava o risco²⁰(A)²¹(C). Também são citados como risco aumentado os pacientes portadores de moléstia de Paget, espondilite anquilosante e seqüela de fratura de acetábulo²⁰(A)¹⁹(B).

No caso de fratura do acetábulo há maior tendência à formação de ossificação heterotópica quando são utilizadas vias de acesso de Kocher-Langenbeck e principalmente as vias estendidas. O acesso do tipo ilioinguinal não apresenta essa complicação. Outro aspecto a considerar é a possibilidade de o acidente ter provocado trauma direto no quadril, com ferimento da musculatura glútea, e na seqüência fratura do

acetábulo^{4,10}(A)^{7,11}(B)^{15,18}(C). Entretanto, cabe salientar que a técnica mais atraumática possível e o cuidado na manipulação dos tecidos auxilia a profilaxia de ossificações heterotópicas¹⁴(B).

A PROFILAXIA DA OSSIFICAÇÃO HETEROTÓPICA PODE AFETAR A EVOLUÇÃO DE POLITRAUMATIZADOS?

Há aumento do risco de pseudo-artroses em fraturas de ossos longos, pela ação da indometacina¹²(B), o que direciona o tratamento de politraumatizados para profilaxia localizada com radioterapia. Também, há fortes indícios que o ibuprofeno seja a causa de soltura de próteses totais²¹(C).

QUAIS AS RECOMENDAÇÕES BASEADAS NA MELHOR EVIDÊNCIA DISPONÍVEL NA ATUALIDADE?

A técnica atraumática é importante e dá ao cirurgião a segurança de que não contribuiu para o surgimento da ossificação heterotópica. Nos casos sob risco de desenvolvê-la, a radioterapia é a melhor indicação, mas quando isso não for possível, a indicação é o uso de AINE. Entre os AINEs, a indometacina foi a mais estudada em termos de eficácia. A indicação será preferencialmente para quando houver maior risco de desenvolver a ossificações heterotópicas. Contudo, devemos ponderar sobre os riscos inerentes ao uso desses fármacos. Enquanto se espera por trabalho científico de melhor qualidade, a conduta expectante também pode ser a escolhida, frente à pequena repercussão clínica das ossificações heterotópicas no geral.

REFERÊNCIAS

1. Chao ST, Joyce MJ, Suh JH. Treatment of heterotopic ossification. *Orthopedics* 2007;30:457-64.
2. Andreu Martinez FJ, Martinez Mateu JM, Tormo Ferrero V. The role of radiotherapy for prevention of heterotopic ossification after major hip surgery. *Clin Transl Oncol* 2007;9:28-31.
3. McCarthy EF, Sundaram M Heterotopic ossification: a review. *Skeletal Radiol* 2005;34:609-19.
4. Giannoudis PV, Grotz MR, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:2-9.
5. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr, Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence, and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:1629-32.
6. Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen NW, Kristensen SS, Pedersen P, Nielsen JB. The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. A randomized, double-blind clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:834-8.
7. Matta JM, Siebenrock KA. Does indomethacin reduce heterotopic bone formation after operations for acetabular fractures? A prospective randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:959-63.
8. Vielpeau C, Joubert JM, Hulet C. Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1999;369:279-88.
9. Fransen M, Anderson C, Douglas J, Mac Mahon S, Neal B, Norton R, et al. Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:519.
10. Karunakar MA, Sen A, Bosse MJ, Sims SH, Goulet JA, Kellam JF. Indometacin as prophylaxis for heterotopic ossification after the operative treatment of fractures of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1613-7.
11. Burd TA, Lowry KJ, Anglen JO. Indomethacin compared with localized irradiation for the prevention of heterotopic ossification following surgical treatment of acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83A:1783-8.
12. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:700-5.
13. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:888-95.
14. AO Group. Acetabular fractures. Indomethacin versus radiation therapy for

- heterotopic ossification prophylaxis following fracture treatment. *Orthop Trauma Dir* 2006;2:19-25.
15. Moore KD, Goss K, Anglen JO. Indomethacin versus radiation therapy for prophylaxis against heterotopic ossification in acetabular fractures: a randomised, prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:256-63.
 16. Haran M, Bhuta T, Lee B. Pharmacological interventions for treating acute heterotopic ossification. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003321.
 17. Toom A, Fischer K, Märtson A, Rips L, Haviko T. Inter-observer reliability in the assessment of heterotopic ossification: proposal of a combined classification. *Int Orthop* 2005;29:156-9.
 18. Childs HA 3rd, Cole T, Falkenberg E, Smith JT, Alonso JE, Stannard JP, et al. A prospective evaluation of the timing of postoperative radiotherapy for preventing heterotopic ossification following traumatic acetabular fractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1347-52.
 19. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wolfel R, Henning F, et al. Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:161-71.
 20. Kienapfel H, Koller M, Wüst A, Sprey C, Merte H, Engenhart-Cabillic R, et al. Prevention of heterotopic bone formation after total hiparthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:296-302.
 21. Eggli S, Woo A. Risk factors for heterotopic ossification in total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:531-5.

