
ANITA WEIGAND DE CASTRO

**Efeito da radioterapia na profilaxia da
ossificação heterotópica em pacientes com
lesão medular traumática**

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

**Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia
Orientadora: Profa. Dra. Júlia Maria D'Andréa
Greve**

São Paulo

2008

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que com tantas dificuldades, prepararam-me para a vida.

Ao meu marido, pelo seu amor e compreensão.

Aos meus filhos, fonte inesgotável de alegrias.

À minha avó Miina, que sempre me incentivou.
In memoriam

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dra. Júlia Maria D'Andréa Greve, Professora Associada do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, orientadora, pela amizade e pela oportunidade de estar em contínua aprendizagem.

Ao Prof. Dr. Rames Mattar Jr., Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, à Dra. Pérola Grinberg Plapler, Diretora da Divisão de Medicina Física do IOT-HCFMUSP e ao Dr. Alexandre Fogaça Cristante, Médico-Assistente do IOT-HCFMUSP, pelas valiosas e oportunas sugestões no exame de qualificação.

Ao Dr. Daniel Rubio de Souza, Médico Assistente do IOT-HCFMUSP, pela amizade e inestimável apoio na enfermaria e no ambulatório.

Ao Dr. Salin Aisen, ex-Diretor do Serviço de Radioterapia do INRAD-HCFMUSP, pelas valiosas informações e orientações sobre a radioterapia.

Ao Dr. Marcelo Bordalo Rodrigues, Chefe do Serviço de Radiologia do IOT-HCFMUSP, pela prontidão e disposição para avaliar as radiografias.

Ao Sr. Eduardo Yoshio Nakano, Mestre em Estatística e Professor do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília, pela valiosa colaboração para a realização da análise estatística.

À Sra. Anna Ciampone de Souza, Bacharel em Língua e Literatura Portuguesas, pela prontidão na revisão deste trabalho.

À Equipe de Enfermagem da Unidade de Coluna do IOT-HCFMUSP, pela incontestável disposição para o agendamento e encaminhamento dos pacientes para os exames e radioterapia.

Às fisioterapeutas Ana Paula Monteiro e Cláudia Yumi Suzuki Ikezaki, da Unidade de Coluna do IOT-HCFMUSP, pela dedicação e precisas orientações sobre a fisioterapia domiciliar.

À Dra. Carla Raquel Ono e ao Dr. Paulo Luiz Aguirre Costa, do Serviço de Medicina Nuclear do INRAD-HCFMUSP, pela análise e discussão das cintilografias ósseas.

À Sra. Ivani Bortoleti Melo e aos funcionários e técnicos do Serviço de Medicina Nuclear do INRAD-HCFMUSP, pelo pronto agendamento e realização dos exames de cintilografia óssea.

Aos funcionários e técnicos do Serviço de Radiologia do IOT-HCFMUSP, pelo apoio no agendamento e realização das radiografias.

Aos funcionários e técnicos do Serviço de Radioterapia do INRAD-HCFMUSP pela pronta realização da radioterapia.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na elaboração deste trabalho.

E, em especial, aos pacientes e seus cuidadores que, com coragem e determinação, conseguiram superar muitas dificuldades para participar deste estudo, dando-nos o exemplo vivo de fé e esperança.

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. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Terminologia Anatômica em Português, conforme a *Terminologia Anatômica Internacional da Federative Committee of Anatomical Terminology – FCAT* (Comissão Federativa de Terminologia Anatômica – CFTA) aprovada em 1998 e traduzida pela *Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia – CTA-SBA*. 1ª ed (Brasileira) São Paulo: Editora Manole Ltda.; 2001.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1	Epidemiologia	6
2.2	Quadro Clínico e Diagnóstico	10
2.3	Etiopatogenia	15
2.4	Fatores de Risco	22
2.5	Tratamento Medicamentoso	28
2.6	Tratamento Cirúrgico	31
2.7	Radioterapia	32
2.8	Prevenção Primária	38
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	41
3.1	Casuística	42
3.2	Metodologia	43
3.2.1	Avaliação Diagnóstica	45
3.3	Descrição da Casuística	46
3.4	Análise Estatística	55
4	RESULTADOS	57
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÕES	72
7	ANEXOS	74
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AINH	antiinflamatório não-hormonal
ATQ	artroplastia total de quadril
Gy	Gray
HLA	“human leucocyte antigens”, corresponde ao sistema antígeno leucocitário humano
OH	ossificação heterotópica
mA	mili ampère
MV	mega volt
TCE	traumatismo crânio-encefálico
TRM	traumatismo raquimedular
TVP	trombose venosa profunda

RESUMO

CASTRO AW. *Efeito da radioterapia na profilaxia da ossificação heterotópica em pacientes com lesão medular traumática* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 88p.

O objetivo deste trabalho foi estudar o efeito da radioterapia na profilaxia da ossificação heterotópica (OH) em pacientes com lesão medular traumática. Foram estudados 19 pacientes (15 homens e quatro mulheres), média de idade de $30,4 \pm 10,8$ anos (19 a 58 anos), com lesão medular traumática. A causa mais freqüente da lesão medular foi acidente de trânsito (42,1%), seguida por queda (26,3%), ferimento por projétil de arma de fogo (21%), mergulho (5,3%) e queda de objeto sobre as costas (5,3%). Dez pacientes eram tetraplégicos (52,6%) e nove (47,4%) eram paraplégicos. Apresentavam lesão medular completa (Frankel A) 14 pacientes (73,7%) e cinco pacientes (25,3%) tinham lesão incompleta (Frankel B). Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram cintilografia óssea inicial até um mês após o traumatismo raquimedular e apresentaram diagnóstico negativo para OH. Os pacientes foram divididos em dois grupos: nove pacientes receberam radioterapia em dose única de 8 Gy nos quadris (Grupo Estudo) e 10 pacientes compuseram o Grupo Controle. Após seis meses de seguimento clínico e radiológico, um paciente do Grupo Estudo (11%) e cinco pacientes do Grupo Controle (50%) apresentaram OH. A distribuição da freqüência do desenvolvimento da OH nos dois grupos não mostrou diferença estatística significativa, apesar da menor incidência de OH no grupo submetido à radioterapia (Grupo Estudo). Concluiu-se que, com o número de pacientes estudados, não foi possível comprovar a eficácia da radioterapia na prevenção da ossificação heterotópica, ainda que haja uma forte tendência para a correlação estatística.

Descritores: 1.Traumatismos da medula espinal/complicações 2.Ossificação heterotópica/prevenção & controle 3.Radioterapia 4.Paraplegia/complicações 5.Quadriplegia/complicações

SUMMARY

CASTRO, A W. The effect of radiotherapy on the prophylaxis of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury[thesis]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo; 2008. 88p.

The goal of this study was to evaluate the effect of radiotherapy on the prophylaxis of heterotopic ossification (HO) after spinal cord injury (SCI). Nineteen SCI patients were studied (15 men and four women). The mean age was 30.4 ± 10.8 years (range 19 to 58 years). The most frequent causes of lesion were traffic accident (42.1%), fall (26.3%), shot gun (21%), diving (5.3%) and objects falling on the vertebral column (5.3%). Ten patients were tetraplegics (52.6%) and nine were paraplegics. Fourteen patients (73.7%) had complete lesion (Frankel A) and five had incomplete lesion (Frankel B). All patients realized initial scintigraphy until one month after SCI and showed negative results for HO. The patients were randomized in two groups: nine patients received single dose irradiation with 8 Gy on the hips (Study Group) and 10 patients were the Control Group. After six months of clinical and radiological follow up, one patient of the Study Group (11%) and five patients of Control Group (50%) showed HO. The frequency distribution of the development of HO in both groups showed no significant statistical difference, although there was lower incidence of HO in the radiotherapy group. We concluded that, with the number of patients studied, it was not possible to prove the efficacy of radiotherapy to prevent HO, although had a strong tendency for the statistical correlation.

Descriptors: 1. Spinal cord injury/complications 2.Heterotopic ossification/prevention & control 3.Radiotherapy 4.Paraplegia/complications 5.Quadruplegia/complications

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A ossificação heterotópica é uma complicação freqüente da lesão medular, que se soma à síndrome neurológica altamente incapacitante decorrente do traumatismo na medula espinal. Com evolução algumas vezes assintomática, a ossificação heterotópica (OH) pode evoluir de forma catastrófica, levando a sério envolvimento músculo-esquelético, comprometendo o processo de reabilitação e reinserção socioeconômica do paciente lesado medular.

Define-se a ossificação heterotópica (OH) como um processo biológico metaplásico, em que há neoformação de osso em tecidos moles adjacentes às grandes articulações, nas quais, normalmente, o tecido ósseo não é encontrado. Pode ocorrer não só em lesados medulares, mas também em indivíduos que sofreram outras lesões no sistema nervoso central, como traumatismo crânio-encefálico (TCE) e acidente vascular cerebral (AVC). A OH também é encontrada em pacientes com queimaduras graves ou que foram submetidos a intervenções cirúrgicas, como artroplastia total de quadril (ATQ) (**Castro, 2003**).

A etiologia da OH ainda é desconhecida, mas há teorias que defendem a origem traumática, a isquêmica, a metabólica e a genética. Alguns autores consideram a possibilidade de interação entre fatores locais, sistêmicos e ambientais (**van Kuijk et. al., 2002**).

O início do processo pode ser precoce, sendo diagnosticado já nas primeiras semanas após o traumatismo raquimedular (TRM). Em média, o início ocorre do primeiro ao quarto mês, sendo mais incidente por volta do segundo mês pós-lesão, porém pode se iniciar até um ano após o evento (**Orzel e Rudd, 1985; Garland, 1991; van Kuijk, 2002**).

As manifestações clínicas iniciais têm características inflamatórias inespecíficas, como edema, hiperemia e calor local. A limitação articular, com graus

variados de rigidez, também é comum, o que exige exames complementares para diagnóstico diferencial com trombose venosa profunda (TVP), fratura, infecções (celulite e osteomielite) e tumor (**Tow e Kong, 1995**).

O tratamento da OH deve ter início tão logo se faça o diagnóstico. Podem ser utilizados os agentes antiinflamatórios, como a indometacina, ibuprofeno e aspirina (**Kjærsgaard e Schmidt, 1991**), os bisfosfonatos, como etidronato de sódio (**Plasmans et al., 1978; Garland et al., 1983; Garland, 1991; Banovac et al., 1993**) e a radioterapia (**Shaeffer e Sosner, 1995; Sautter-Bihl et al., 2000; Maier, 2005**). Casos com evolução para anquilose ou importante limitação articular, geralmente são encaminhados para tratamento cirúrgico. **Biering-Sørensen e Tørdevold (1993)** associam indometacina e etidronato de sódio para prevenção da recorrência de OH após ressecção cirúrgica de osso ectópico. **Freebourn et al. (1999)** associam cirurgia, radioterapia e antiinflamatórios não hormonais para o tratamento da OH em pacientes lesados medulares.

Métodos profiláticos do desenvolvimento da OH neurogênica são estudados por alguns autores. **Banovac et al. (2001)** estudam os efeitos da indometacina para prevenção da OH. Mais tarde, **Banovac et al. (2004)** avaliam os efeitos do rofecoxib, um antiinflamatório inibidor de cicloxigenase-2, na prevenção de OH após lesão da medula espinal.

Estudos sobre a utilização da radioterapia na profilaxia de OH após ATQ mostram resultados favoráveis. **Ayers et al. (1991)** comparam diversas doses de radiação e concluem que a radioterapia em baixa dose é eficiente para prevenir a OH em pacientes submetidos à ATQ. **Pellegrini e Gregoritch (1996)** também mostram que a radioterapia é eficaz para prevenir a OH em pacientes com indicação de ATQ.

Embora pesquisas demonstrem a eficácia do uso de antiinflamatórios como profiláticos da OH após lesão da medula espinal, reconhece-se que o método

apresenta algumas limitações em relação ao tempo de administração e aos efeitos colaterais das drogas utilizadas (**Banovac et al., 2004**).

Há vários trabalhos que mostram bons resultados da radioterapia no tratamento da OH no lesado medular, assim como na profilaxia da OH após ATQ, porém, não há, na literatura, trabalhos randomizados utilizando a radioterapia na profilaxia da OH após TRM.

Diante desses fatos e considerando a incidência elevada da OH após o TRM, sentimo-nos motivados a desenvolver uma pesquisa buscando nova opção de intervenção profilática no desenvolvimento deste processo metaplásico, tão comprometedor, dentro do quadro geral de incapacidade física e emocional provocado pela lesão da medula espinal.

O objetivo desta pesquisa foi estudar o efeito da radioterapia na profilaxia da ossificação heterotópica em pacientes com lesão traumática da medula espinal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A ossificação heterotópica é uma complicação freqüente após a lesão da medula espinal. A incidência de OH nos lesados medulares, segundo **Bravo-Payno et al. (1992)**, **Colachis et al. (1993)**, **Renfree et al. (1994)** e **van Kuijk et al. (2002)**, varia de 10% a 81%, dependendo do método diagnóstico utilizado, da natureza e nível da lesão (hemiplegia, paraplegia ou tetraplegia), do tipo de estudo (prospectivo ou retrospectivo) e da época de realização do exame após a lesão medular. Somente 10% a 20% destes pacientes apresentam manifestações clínicas (**Garland, 1991**; **Wittenberg, 1992**; **Banovac et al. 2004**). Segundo **Freebourn et al. (1999)**, cerca de 20% dos pacientes com TRM sofrerão alguma perda funcional articular após a OH.

A evolução para anquilose, com perda total da mobilidade articular, ocorre em 3% a 10% dos casos, dificultando o posicionamento, a mobilização e a realização dos autocuidados, interferindo na independência funcional e atividade profissional (**Garland, 1991**; **van Kuijk et al., 2002**). **Wharton e Morgan (1970)** estudam retrospectivamente 447 pacientes tetraplégicos e paraplégicos e, por meio de exames radiológicos, fazem o diagnóstico de OH em 90 pacientes (20%) e encontram anquilose em 20 pacientes (3%), todas em quadril.

Dalyan et al. (1998) fazem um estudo com 482 pacientes com TRM e encontram 13 casos de OH, sendo em oito (61,5%), concomitantes as deformidades articulares.

A OH forma-se sempre abaixo do nível de lesão neurológica, seja ela medular ou encefálica (**Cope, 1990**). **Dejerine e Ceillier (1991)**, em trabalho publicado em 1918 e republicado em 1991, fazem um estudo clínico e radiográfico

em soldados da Primeira Guerra, paraplégicos por lesão medular, no “National Institution of the Invalides” na França. Encontram ossificação heterotópica em 48,7% dos pacientes, sempre entre a bacia e os joelhos. Embora com auxílio de exames radiográficos, em alguns casos, o diagnóstico é clínico pela observação do aumento de volume da região acometida ou na palpação de massa de consistência óssea. Os autores encontram, com maior frequência, áreas de OH na região medial dos joelhos e dos quadris. Este trabalho, embora publicado no começo do século passado, reflete ainda vários aspectos atuais da lesão medular.

Vários estudos mostram que as articulações mais acometidas pela OH após a lesão medular, são os quadris, seguidas pelos joelhos, raramente os ombros e os cotovelos (**Garland, 1991; Wittenberg, 1992; Sautter-Bihl, 2000**). **Garland (1991)** comenta que, no quadril, a OH ocorre em um plano da espinha ilíaca ântero-superior até o trocanter menor e na musculatura abduutora. Para o autor, a segunda maior incidência de OH no paciente lesado medular ocorre nos joelhos, mais comumente na região medial e com menos frequência na posterior e lateral. A ossificação heterotópica após TCE acomete com frequência os cotovelos e raramente os joelhos.

Bravo-Payno et al. (1992) estudam 654 pacientes internados no Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, Espanha, no período de 1988 a 1989 e diagnosticam OH em 85 pacientes (13%). Formam dois grupos randomizados sendo 44 pacientes com OH e 44 sem OH. Encontram 24 pacientes com apenas uma articulação acometida, 17 pacientes com duas articulações, um paciente com três e dois pacientes com quatro articulações afetadas. As articulações mais acometidas são: quadris em 82%, sendo unilaterais em 41%, com predomínio do quadril esquerdo (23%) em relação ao direito (18%) e bilaterais em 41%; seguido por joelhos (9%), ombros (7%) e cotovelos (2%).

Wittenberg et al. (1992) estudam 356 pacientes com lesão medular aguda, no período de 1981 a 1986, no Hospital Bergmannsheil, Bochum, Alemanha.

Destes, 71 pacientes (20%) formam OH, com acometimento de uma articulação em 45% dos casos, e duas articulações em 29,6% dos pacientes, com maior incidência no quadril E, em 70,4% dos casos, e no quadril D, em 57,8%.

Lynch et al. (1981) descrevem um caso de OH nas mãos de um paciente de 27 anos, com tetraplegia nível C5. O processo acomete as adjacências da primeira e da segunda metacarpofalangeanas, mais intensamente à esquerda.

A OH é rara em crianças (**Cope, 1990**). **Garland et al. (1989)** estudam retrospectivamente um grupo de 152 pacientes que sofreram lesão medular, quando tinham idade entre quatro meses e 15 anos. Alguns são acompanhados até 22 anos após a lesão. Os autores diagnosticam 15 casos de OH (10%) ao longo do seguimento, dos quais cinco sofreram apenas o TRM e os outros 10 apresentam lesões traumáticas locais associadas (úlceras de pressão, fraturas, ressecção cirúrgica e luxação neurogênica do quadril). Observam que, em crianças, o início da OH ocorre tardiamente, em média seis anos após a lesão medular, mas quando considerada só a causa neurológica, o início é em média após quatro meses. Nas duas crianças mais novas, de três e quatro meses de idade na época do TRM, a OH tem início 19 e 16,5 anos após a lesão, concomitante à presença de úlcera de pressão e luxação neurogênica do quadril, respectivamente. Em três dos 15 casos é encontrada a reabsorção parcial do osso patológico. Os autores concluem que a incidência de OH neurogênica é menor em crianças do que em adultos, com início mais tardio e com quadro clínico inicial discreto, podendo sofrer reabsorção.

Taly et al. (1999) encontram OH em sete (6,04%) de 114 pacientes com mielite não traumática. As etiologias da lesão neurológica são tuberculose espinal e mielite transversa. Todos os pacientes têm OH nos quadris e também desenvolvem as complicações observadas nos pacientes com lesão medular de origem traumática, como infecção urinária, espasticidade, úlceras de decúbito e trombose venosa profunda. **Van Kuijk et al. (2002)** apontam incidência de OH de 6% a 15% em mielopatias não traumáticas.

Também existem casos de OH em pacientes queimados. **Puzas et al. (1989)** e **Evans (1991)** citam a incidência de 0,6% a 35,3%. O diagnóstico da limitação de movimento articular inclui calcificação periarticular e ossificação heterotópica, o que aumenta os dados estatísticos. As articulações mais comprometidas são os cotovelos, depois os ombros e os quadris. **Evans (1991)** relaciona como fatores de risco a gravidade da queimadura e o tempo prolongado de imobilização.

A OH é também uma complicação após ATQ. **Kjærsgaard e Schmidt (1991)** reportam que 1% a 24% dos pacientes submetidos à ATQ podem evoluir com OH grave nos quadris, com acentuada limitação à movimentação articular e dor, comprometendo o resultado final da cirurgia. **Ayers et al. (1991)** fazem referência ao diagnóstico por análise radiográfica, de 30% de OH após ATQ cimentada, com incidência relatada por outros autores, de 12% a 50%. Dos pacientes que desenvolvem OH, cerca de 3% a 10% apresentam dor e diminuição da amplitude de movimento da articulação acometida. Segundo **Ayers et al. (1991)** não há diferença entre a incidência de OH após ATQ cimentada ou não cimentada.

As complicações não articulares da OH, caracterizadas por compressão vascular e de nervo periférico e pela obstrução de vasos linfáticos, são estudadas por **Varghese et al. (1991)**. Observam que, em sete de 43 pacientes com OH, três apresentam OH nos quadris e compressão vascular extrínseca da veia e artéria femoral, um destes, com TRM, tem associada a compressão da veia e artéria ilíaca externa e dois, um com TCE e o outro com paraplegia por mielite transversa, têm também um linfedema por compressão linfática. Os outros quatro pacientes, dois com TCE e dois com queimaduras, apresentam OH nos cotovelos, com queixa de dor e parestesia em punhos e mãos sendo encontrada lesão do nervo ulnar, por compressão.

Colachis et al. (1993) também ressaltam a importância do diagnóstico das compressões neurovasculares conseqüentes à OH após lesão medular, que, embora

raras, podem ter seqüelas graves. Os autores descrevem três casos de OH e suas complicações, sendo o primeiro, de compressão do feixe neurovascular femoral, por massa de osso ectópico formado no músculo ileopsoas, com quadro de dor neuropática periférica em território do nervo femoral. O segundo paciente, também com compressão do feixe neurovascular femoral, não mostra sinais de trombose venosa profunda em membros inferiores no exame com ultra-som duplex, mas evolui com trombo-embolismo pulmonar e parada cardiorrespiratória revertida. O terceiro apresenta edema intermitente de membros inferiores, em conseqüência da compressão da veia femoral comum por extensa OH nos quadris. Os autores salientam que a OH nos quadris acomete com freqüência os músculos ileopsoas, que têm em sua proximidade o feixe neurovascular femoral, predispondo estas estruturas à compressão. Para **van Kuijk et al. (2002)** a baixa incidência no diagnóstico das compressões vásculo-nervosas se deve ao fato de os pacientes lesados medulares não referirem dor, pela ausência de sensibilidade.

2.2 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A OH é um processo precoce e se desenvolve nos primeiros seis meses após a lesão medular, podendo ocorrer, no entanto, até um ano após o TRM. Tem alta incidência já nas primeiras três semanas (**Orzel e Rudd, 1985; van Kuijk et al. 2002**), com pico de incidência no segundo mês após o TRM (**Garland, 1991**). As manifestações clínicas iniciais, freqüentemente encontradas, são rigidez e limitação da articulação acometida, aumento da temperatura local, edema, hiperemia periarticular e, eventualmente, os sintomas sistêmicos como aumento da espasticidade e febre baixa (**Wharton e Morgan, 1970; Tow e Kong, 1995**). Nos pacientes com lesão medular incompleta, queimados ou pós-cirúrgicos, com preservação da sensibilidade, a dor também pode estar presente (**Garland, 1991; van Kuijk et al., 2002**).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com trombose venosa profunda, fraturas, processos infecciosos como celulite, abscesso de partes moles e osteomielite e tumor (**Wharton e Morgan, 1970**).

O diagnóstico clínico deve ser confirmado por meio de exames laboratoriais e de imagem. Os exames laboratoriais clássicos são a dosagem sérica de fosfatase alcalina, cálcio, fósforo e velocidade de hemossedimentação. A fosfatase alcalina é uma série de isoenzimas, presentes em ossos, fígado, mucosa intestinal e placenta (**van Kuijk et al., 2002**).

Orzel e Rudd (1985) recomendam o acompanhamento dos níveis de fosfatase alcalina no sangue, os quais, nos casos de OH, podem ter uma elevação rápida por volta da sétima semana e atingir três vezes e meia o valor normal. Os autores ressaltam que os valores da fosfatase alcalina não têm correlação com o número ou extensão da OH, mas que valores persistentemente elevados indicam o processo em atividade.

Garland (1991) considera que a dosagem de fosfatase alcalina não é específica nem absoluta, mas pode ser um teste laboratorial rápido, não invasivo e não dispendioso e por isso, um excelente exame presuntivo para OH.

Kim et al. (1990) estudam 140 pacientes com lesão medular aguda, dos quais 18 desenvolvem OH. Os autores comparam as dosagens séricas de fosfatase alcalina, cálcio e fósforo inorgânico entre os dois grupos (com e sem OH) e concluem que valores normais de fosfatase alcalina e fósforo não excluem OH e que resultados isolados não têm valor diagnóstico, porém a combinação de fosfatase alcalina e fósforo inorgânico elevados é significativa para o diagnóstico de OH.

Orzel e Rudd (1985) encontram rápida queda de cálcio sérico por volta do quinto dia após a lesão medular em 23 de 24 pacientes com OH, retornando aos valores normais em média no décimo dia e sugerem que a hipocalcemia aguda possa ter um papel na patogênese da OH.

Banovac et al. (1993) consideram que a velocidade de hemossedimentação, embora fornecendo dados sobre a presença de processo inflamatório, é um exame inespecífico com pouca utilidade no diagnóstico da OH.

Dejerine e Ceillier (1991) consideram os exames radiográficos como o principal método para localização e mensuração da extensão da OH. Os autores observam que o aspecto é de um osso bem formado, com trabeculação e manutenção das formas do esqueleto, com limites ósseos e articulares definidos.

Segundo **Garland (1991)**, a radiografia é o exame mais usado para confirmação da OH. Por fornecer resultados positivos, apenas na fase mais tardia de mineralização do processo da osteogênese, é indicado atualmente para mostrar a localização e extensão da OH e para o seguimento do paciente. É um exame de alta especificidade, de realização simples, baixo custo, que permite repetições para seguimento.

A cintilografia óssea é o exame mais largamente utilizado para o diagnóstico da OH. **Freed et al. (1982)** e **Garland (1991)** comentam que a cintilografia óssea começou a ser utilizada com esta finalidade por volta dos anos 60. Os autores referem que a técnica, inicialmente, utilizava 99m-tecnécio polifosfato, endovenoso, com obtenção de imagens após quatro a cinco horas. Atualmente, utiliza-se como radiofármaco, o metilendifosfonato marcado com 99m-tecnécio (99mTc-MDP), endovenoso, obtendo-se a imagem de captação proporcional à atividade osteogênica em três fases. A fase I é um estudo dinâmico do fluxo sanguíneo arterial, realizado imediatamente após a administração do radiofármaco; a fase II é um estudo estático do sangue venoso realizada logo após a primeira fase. A última fase fornece imagens após duas a quatro horas e determina o grau de deposição do radiofármaco no osso maduro ou em formação. As fases I e II são mais sensíveis para o processo inicial (inflamatório) da OH, mostrando aumento da vascularidade, em duas a quatro

semanas após a lesão neurológica. A fase III torna-se positiva em três a quatro semanas, quando a radiografia ainda é negativa.

Garland (1991) e **Banovac et al. (1997)** consideram a fase III da cintilografia óssea como diagnóstica para OH, uma vez que determina a captação do radiofármaco por tecidos ósseos normais e em formação. Dispensam as fases I e II pela dificuldade na manipulação do paciente lesado medular, além do tempo prolongado de exame.

A cintilografia óssea é considerada o melhor método diagnóstico para avaliação da maturação da OH. A captação do radiofármaco volta ao normal entre três meses e seis anos, média de 18 meses, segundo **Kim et al. (1992)**, e em tempo menor de sete a 12 meses para **Garland (1991)**. O osso heterotópico é considerado maduro quando, em exames cintilográficos seriados, observa-se uma diminuição na captação do radiofármaco, na área patológica, em relação a exames anteriores e aproximando-se do nível de captação do osso normal. Por outro lado, o aumento da vascularidade e a intensa atividade dos tecidos neoformados, mostrada pela hipercaptação do radiofármaco na cintilografia óssea, indicam que o osso é imaturo (**Freed et al. 1982**).

Kim et al. (1992) fazem uma avaliação quantitativa, utilizando a fase III da cintilografia óssea em exames seqüenciais de pacientes lesados medulares com OH tratados com etidronato de sódio. Os autores classificam a OH em quatro graus, de acordo com a extensão e comprometimento articular. Eles concluem que a diminuição da captação do radiofármaco em exames cintilográficos seqüenciais é um bom indicativo de maturação da OH, principalmente naquelas maiores que 7 cm e que apresentam algum grau de comprometimento na mobilidade articular. Estes dados são importantes para orientação do tratamento medicamentoso e cirúrgico.

A cintilografia óssea tem como vantagens, em relação à radiografia, identificar processos iniciais da OH, ser repetida para seguimento, ter alta sensibilidade e baixa especificidade. Porém, é um exame de alto custo, utiliza material radioativo e necessita transporte do paciente (**Garland, 1991; Bodley et al., 1993**).

O diagnóstico de OH por ultra-sonografia foi descrito na década de 70. O exame é indicado para avaliação de músculos e tecidos moles. **Cassar-Pulicino et al. (1993)** referem em seu estudo, que na fase inicial da OH, o edema pode simular várias afecções como trombose venosa profunda, principalmente nos pacientes lesados medulares, celulite e osteomielite, nos casos pós-trauma ou cirúrgicos, e tumor. O exame radiográfico nestes casos é inespecífico e o ultra-som feito nesta fase é bastante útil para o diagnóstico diferencial. Estes autores analisam, por ultra-sonografia, os membros edemaciados de 25 pacientes com lesão medular e diagnosticam sete casos de OH. Comentam que o exame sonográfico pode mostrar a chamada “zona de fenômeno”, que corresponde, histologicamente, à região em que está ocorrendo a osteogênese: na área central, há necrose muscular e hemorragia, com proliferação das células mesenquimais, circundada por osteoblastos e tecido ósseo maduro e imaturo; as fibras musculares e tecidos moles adjacentes encontram-se comprimidos.

Snoecx et al. (1995) observam que somente em alguns pacientes é possível identificar a “zona de fenômeno”, que fornece uma imagem central amorfa, hipoeecóica, circundada por uma zona não uniforme, mais ecogênica, na qual se identificam pequenas ilhas, que posteriormente se confluem e se tornam mais refletivas em virtude do aumento da mineralização, até assumir semelhança com o osso cortical. Nesta época, por volta de quatro a seis semanas, as radiografias são positivas. Em quatro de 39 pacientes, encontram aspectos sonográficos de lesão muscular traumática, que posteriormente evoluem para OH, indicando uma possível relação entre lesões microtraumáticas e OH.

Segundo **Bodley et al. (1993)**, o ultra-som é considerado um exame de baixo custo, de rápida execução, não invasivo, dispensa uso de radiação ionizante e pode ser feito à beira do leito, evitando o transporte do paciente. Apenas exige que o examinador seja bastante experiente.

Maier (2005) estuda 290 pacientes com TRM agudo, no período de três anos, submetendo-os a exame ultra-sonográfico dos quadris. Os exames são feitos a cada três semanas, com início na segunda semana após a lesão medular. O autor diagnostica OH em 35 pacientes (12%), sendo normais, na época do diagnóstico, os exames radiográficos e laboratoriais, como fosfatase alcalina, proteína C-reativa e fósforo inorgânico.

A tomografia computadorizada pode ser usada para diagnóstico e avaliação da maturação da OH. Não é indicada na fase inicial do processo de ossificação. Fornece dados pré-operatórios para a localização da OH com melhor qualidade do que as radiografias e a cintilografia óssea (**Cope, 1990**). É um exame que mostra uma relação mais específica entre a massa de osso heterotópico, músculos, vasos e nervos (**Garland, 1991**).

Com o intuito de quantificar a OH, **Brooker et al. (1973)** idealizaram um método para classificar o grau de formação do osso ectópico nos quadris após ATQ, baseados em imagens radiográficas:

Classe 1: presença de ilhas de osso nos tecidos próximos ao quadril;

Classe 2: formações ósseas que se estendem a partir da pelve ou do fêmur deixando pelo menos um centímetro de espaço entre as formações;

Classe 3: formações ósseas que se estendem a partir da pelve ou do fêmur, deixando espaço menor que um centímetro entre elas;

Classe 4: aparente anquilose do quadril, com formação de ponte óssea entre a pelve e o fêmur.

2.3 ETIOPATOGENIA

A etiologia da ossificação heterotópica é desconhecida, embora teorias tentem explicar o processo, considerando as várias situações em que ocorre a formação de tecido ósseo patológico.

Otfinowski (1993) expõe que no processo fisiológico da osteogênese, as células mesenquimais, também chamadas de preosteoblastos ou osteoprogenitoras, estão localizadas tanto na medula óssea como adjacentes ao periósteo e endósteo e no interior dos canais nutrientes do osso e canais de Havers. São responsáveis pela hematopoiese e formação óssea. Tais células encontram-se em repouso e, quando ativadas por um estímulo específico, diferenciam-se, dando origem aos osteoblastos. Estes passam a produzir e secretar a matriz orgânica extracelular, o osteóide, que depois sofre mineralização, que consiste na deposição de compostos amorfos de cálcio e fósforo, chamados de núcleos críticos, nos quais se formarão os cristais de hidroxiapatita. Na fase de cristalização, ocorre aumento da atividade da fosfatase alcalina. O osteóide envolve os osteoblastos, originando os osteócitos. A porção orgânica da matriz óssea é principalmente de colágeno tipo I, formador de uma estrutura espacial que permite fixação dos cristais de hidroxiapatita, completando a mineralização. Algumas proteínas não colágenas da matriz óssea (fosfoproteínas, osteocalcina, osteonectina), assim como lipídeos e fosfolipídios da membrana celular exercem importante papel na mineralização.

Van Kuijk et al. (2002) comentam que a OH neurogênica tem origem no tecido conjuntivo, não acometendo o periósteo, deixando livre o espaço articular e preservando a cápsula articular. As fibras musculares não estão primariamente envolvidas no processo, mas quando sofrem compressão pelo tecido calcificado, podem evoluir para necrose. Os autores descrevem que a OH neurogênica inicia-se como uma área de edema e reação inflamatória. Há aumento de vascularização, com exsudato celular inflamatório, seguido de proliferação de fibroblastos e formação de pequenas massas de osteóide, localizadas na periferia da reação fibroblástica mesenquimal, e subsequente depósito da matriz óssea. Os osteoblastos produzem tropocolágeno que se polimeriza formando o colágeno que passa a secretar a fosfatase alcalina, esta por sua vez, quebra o pirofosfato, cuja função é inibir a precipitação do cálcio. Ocorre então a mineralização da matriz óssea. O cálcio amorfo é depois substituído pelos cristais de hidroxiapatita. Este padrão centrípeto de maturação

corresponde à zona de fenômeno encontrada nos exames sonográficos. A camada externa é fina, a camada intermediária é mais ampla. As áreas de osso imaturo são circundadas por osteoblastos e na margem externa há formação de osso maduro trabeculado. Na camada central a proliferação celular é indiferenciada, com fibroblastos, hemorragia e necrose muscular. Os autores consideram necessárias três condições para o desenvolvimento da OH: a presença de células precursoras, o agente indutor e o ambiente favorável.

Existem moduladores químicos endógenos sistêmicos e teciduais locais, chamados fatores de crescimento, de constituição peptídica, que controlam os estágios da osteogênese e a intensidade do processo, de acordo com as necessidades do organismo: modulam a proliferação celular, controlam a atividade da fosfatase alcalina, a produção do colágeno, de osteocalcina e de osteonectina, e podem agir de forma aditiva, sinérgica ou inibitória, afetando o crescimento e o desenvolvimento do osso normal e patológico. Os moduladores químicos locais ou fatores de crescimento ósseo são produzidos pelas células ósseas e armazenados na matriz óssea e, juntamente com os fatores sistêmicos, mantêm o equilíbrio entre formação e reabsorção do tecido ósseo normal (**Otfinowki, 1993**).

Mohan e Baylink (1991) fazem uma revisão sobre a estrutura, regulação e ação biológica dos fatores de crescimento locais e sistêmicos e concluem que mais de um fator deve estar presente no microambiente ósseo, interagindo e modulando a proliferação e diferenciação de osteoblastos.

Otfinowski (1993) lembra que situações diferentes interferem na dinâmica da osteogênese. Na consolidação de fraturas, o processo acontece de forma acelerada, porém controlada; na formação da OH, o mecanismo da osteogênese é descontrolado.

Puzas et al. (1989) consideram situações distintas: a formação de osso heterotópico e as síndromes de depósito mineral. Segundo eles, o osso heterotópico é

aquele formado em tecidos extra-esqueléticos, porém com características de osso verdadeiro, com desenvolvimento de cristais de hidroxiapatita, imersos em matriz colágena. Os autores distinguem três categorias clínicas nas quais pode haver formação de osso patológico: pós-traumáticas, tumorais e idiopáticas.

A OH pós-traumática, mais freqüente em jovens, também chamada miosite ossificante, ocorre em tecido muscular lesionado. O local do trauma é um fator importante, com maior incidência próxima aos cotovelos, quadris e músculos da coxa. **Puzas et al. (1989)** ainda sugerem que a formação de OH parece estar relacionada à gravidade da lesão, assim, pequenos traumas têm baixa probabilidade de desenvolverem OH. Os autores acreditam que a lesão muscular induz as células mesenquimais indiferenciadas a iniciarem a osteogênese e que esta ocorra em áreas de hematomas, sob a influência de fatores individuais predisponentes. Observam, em indivíduos que desenvolvem OH por trauma, maior incidência de nova OH, após novo trauma, a exemplo de alguns procedimentos cirúrgicos. Segundo **Puzas et al. (1989)**, qualquer local que sofra um trauma cirúrgico pode formar osso heterotópico, porém a maior incidência ocorre em cirurgias de artroplastia total de quadril (ATQ), com cerca de 8% a 90%, variando de acordo com o método diagnóstico. Destes, 25% apresentam alterações radiográficas e 7%, manifestações clínicas como limitação articular, edema, hiperemia e dor. A incidência de OH após a segunda ATQ é alta (95%) em pacientes que já apresentaram OH após a primeira cirurgia contra-lateral. Na maioria das vezes, a evolução da OH cursa para a maturidade óssea, mas em cerca de 36% pode haver reabsorção espontânea, principalmente em jovens e quando acomete as extremidades.

Ahrengart (1991) faz considerações sobre a OH após cirurgia da artroplastia total de quadril, como incidência e manifestações clínicas, que são semelhantes às da OH neurogênica. A OH após ATQ tem as mesmas características do início do processo de osteogênese até a maturação, que ocorre, em média, após um ano do seu início. Tem aspecto de osso trabeculado e fornece imagens radiográficas positivas em seis a doze semanas após a cirurgia. O autor considera que a causa da OH pós-ATQ seja multifatorial, sendo propostos fatores relacionados ao paciente, à

cirurgia e ao pós-cirúrgico. Dos fatores individuais, parece que o sexo é um fator de risco, sendo mais freqüente em homens; há um aumento no risco de desenvolver OH após a segunda cirurgia de ATQ, quando na primeira cirurgia o processo de OH já se desenvolveu; também a presença de osteoartropatias em homens e osteoartroses em mulheres parece que aumenta o risco para OH. Há uma forte associação entre espondilite anquilosante e OH, em homens. Os fatores relacionados à cirurgia referem-se à dificuldade técnica como fragmentação da cabeça femoral e osteotomia do trocanter.

A outra categoria clínica estudada por **Puzas et al. (1989)** foi a OH idiopática, que ocorre após lesão neurológica traumática, como lesão da medula espinal e traumatismo crânio-encefálico, e após lesões não traumáticas, como a encefalite, esclerose múltipla, tumores cerebrais e acidente vascular cerebral. Essa categoria clínica de OH tem expressividade de 7% a 11% e acomete somente regiões abaixo do nível de lesão neurológica, com alta incidência para quadris, seguidos pelos joelhos, ombros e cotovelos.

Estudos epidemiológicos e fisiopatológicos mostram que a OH é uma complicação característica de lesão neurológica central.

Wittenberg et al. (1992) encontram, no grupo de 356 pacientes, 32,4% com TCE e OH e 27,3% de pacientes com TCE sem OH, sem relevância estatística. Estes autores fazem também uma correlação entre OH e doenças concomitantes e, embora a associação não tenha mostrado valores estatisticamente significativos, observam que os pacientes que desenvolvem OH apresentam com maior freqüência patologias vertebrais, e os que não desenvolvem ossificação apresentam maior freqüência de doenças cardiovasculares.

Goodman et al. (1997) estudam seis pacientes hospitalizados por várias causas e que evoluem para a síndrome do desconforto respiratório no adulto (SARA) e necessitam de bloqueio neurológico durante a fase de ventilação mecânica. Os

pacientes apresentam OH em várias articulações, como quadris, joelhos e ombros, e nenhum deles sofreu traumatismo músculo-esquelético. Os autores sugerem que um mecanismo neural influencia no processo de osteogênese heterotópica e que o bloqueio neuromuscular é um fator de risco.

Renfree et al. (1994) propõem a existência de um fator humoral que estimula a formação da OH, liberado após a lesão do SNC. Estudam 32 pacientes com lesão neurológica aguda, medular em 16 e encefálica nos demais. Dezoito pacientes desenvolvem OH (31% de OH em pacientes que sofreram TCE grave e de 81% nos pacientes lesados medulares). Os autores demonstram o aumento da atividade mitogênica osteoblástica no soro dos indivíduos vítimas de lesão neurológica aguda e com OH, mas quando os comparam com os pacientes sem OH e com o grupo controle, não encontram diferenças significativas, e não confirmam a presença de um fator humoral que, diretamente, estimule a atividade mitogênica de osteoblastos no soro, nas primeiras 12 semanas após TCE ou LM. Os autores sugerem a existência de uma substância osteoinibitória liberada após a lesão neurológica, que logo é depletada, criando um efeito rebote que permite a formação do osso heterotópico.

Chantraine et al. (1995) analisam amostras de osso heterotópico de indivíduos lesados medulares, considerando o metabolismo de remodelação óssea e síntese protéica da matriz orgânica e demonstram que o osso heterotópico tem características de osso recém-formado, com alta velocidade de remodelação, semelhante ao osso em crescimento.

Lotta et al. (2001) estudam histologicamente amostras de biópsia de pele e tecido subcutâneo da região dos quadris de dois pacientes, um tetraplégico e o outro paraplégico, ambos com OH nesta região. Os autores observam alterações nas células endoteliais e na membrana basal dos capilares, que provocam a obstrução destes vasos. A opinião dos autores é que as alterações microvasculares que ocorrem na pele e subcutâneo provocam hipóxia e alterações metabólicas nos tecidos adjacentes

podendo, talvez, ser um fator desencadeante do processo de OH, embora os resultados não sejam conclusivos.

Vários estudos tentam correlacionar a OH à microtraumas em tecidos moles. **Dejerine e Ceillier (1991)**, **Silver (1969)**, **Bravo-Payno et al. (1992)** e **Daud et al. (1993)** relacionam o aparecimento da OH em lesados medulares com movimentação passiva da extremidade, após período de imobilismo e na presença de encurtamentos tendíneos e musculares, espasticidade e diminuição de sensibilidade. Os vários autores sugerem que a movimentação passiva causaria estiramento das estruturas paraarticulares, provocando microtraumas e hemorragia, desencadeando o processo da OH.

Wharton e Morgan (1970) estudam 447 pacientes com lesão medular, dos quais 20% evoluem com OH. Consideram que os exercícios diários para manutenção da amplitude dos movimentos articulares não são a causa do desenvolvimento de OH nem de sua extensão ou anquilose.

Snoecx et al. (1995), em estudo ultra-sonográfico de quatro pacientes paraplégicos com edema e diminuição de amplitude de movimento nos quadris, encontram nesta região alterações caracterizadas por uma grande zona ecolucente hipoecóica intramuscular, sinais de ruptura muscular parcial e hemorragia massiva, sugestivas de trauma, além de áreas com sinais de calcificação em fase inicial. Os exames posteriores mostram diminuição da área de edema e aumento da calcificação.

Bodley et al. (1993) e **Cassar-Pullicino et al. (1993)**, em pesquisas com lesados medulares agudos, estudam histologicamente amostras colhidas por biópsia dirigida por ultra-sonografia, de áreas suspeitas de OH, observam a presença de hemossiderina fagocitada em meio à formação osteóide e propõem que o microtrauma pode estar envolvido na etiologia da OH.

Van Kuijk et al. (2002) consideram a hipótese de que a ruptura do equilíbrio do eixo neuro-imunológico causa um balanço anormal entre a atividade de osteoblastos e osteoclastos, iniciando a OH neurogênica.

2.4 FATORES DE RISCO

A identificação dos pacientes que apresentam risco para o desenvolvimento da OH permitiria o tratamento profilático precoce, reduzindo as complicações, o grau de incapacidade e custos do tratamento, uma vez que a etiologia da OH não é conhecida, seu tratamento medicamentoso, muitas vezes, não é capaz de conter o processo e a cirurgia para ressecção pode apresentar várias complicações. Diversos estudos são citados na literatura, relacionando algumas variáveis epidemiológicas e clínicas, que poderiam ser consideradas como fatores de risco (**Lal et al., 1989; Bravo-Payno et al., 1992; Wittenberg et al. 1992**).

Idade

Hernandez et al. (1978) e Bravo-Payno et al. (1992) estudam pacientes com lesão medular e relacionam a idade com o desenvolvimento de OH e não encontram diferença significativa.

Lal et al. (1989) encontram 58% dos pacientes lesados medulares com idade acima de 30 anos, com diagnóstico de OH, contra 22% dos pacientes na mesma faixa etária, sem OH e concluem que pacientes com idade superior a 30 anos têm maior risco de desenvolver OH.

Gênero

Hernandez et al. (1978) e Wittenberg et al. (1992) não encontram diferença estatisticamente significativa quando estudam a incidência de OH em homens e mulheres.

Raça

Em relação à raça, **Lal et al. (1989)** classificam os pacientes em dois grupos: brancos e não-brancos e não encontram diferença significativa.

Nível e gravidade da lesão medular

O nível e o grau de comprometimento medular são estudados por vários autores como fatores de risco para OH.

Dejerine e Ceillier em 1918 (1991) não encontram OH em pacientes com lesões incompletas nem em paraplégicos com rápida evolução para espasticidade ou com recuperação dos movimentos voluntários; só encontram OH em pacientes com lesões completas, sem melhora neurológica após dois anos.

Hernandez et al. (1978) mostram que não há diferença significativa em relação ao nível de lesão medular, porém, quando consideram a gravidade da lesão, encontram uma frequência de 33% de pacientes com OH e lesão completa e 12% com OH e lesão incompleta, com diferença estatisticamente significativa. **Lal et al. (1989)**, **Wittenberg et al. (1992)** e **Castro (2003)** também chegam a conclusões semelhantes.

Wittenberg et al. (1992) constatam que em seu grupo de pacientes com OH, o nível da lesão medular não apresenta diferença estatística. Em relação ao grau de comprometimento da medula, no grupo com OH verificam alta proporção de pacientes classificados pela escala de Frankel, níveis A e B, em comparação com o grupo sem OH, com significância estatística.

Liyang (1998) encontra dados controversos e infere associação significativa entre OH e tetraplegia. Concorda que a associação entre OH e lesão completa é bastante significativa.

Van Kuijk et al. (2002) comentam que não se encontra OH em pacientes com lesão de cauda eqüina ou lesão na medula lombo-sacra.

Espasticidade

O estudo da espasticidade como fator de risco para OH é citado por **Dejerine e Ceillier (1991)**. Os autores tentam fazer uma associação entre OH e espasticidade, que, porém, não é provada.

Hernandez et al. (1978) relacionam OH e espasticidade e não encontram significância estatística após comparar a incidência relativa.

Os resultados de **Lal et al. (1989)**, **Bravo-Payno et al. (1992)** e **Liyang (1998)**, que relacionam a espasticidade como fator de risco para OH, fornecem dados estatisticamente significativos.

Garland (1991), em seu estudo, faz referência à relação entre TCE e OH, e salienta que a formação do osso patológico se dá no segmento espástico. Para o autor, a permanência de espasticidade, na mesma intensidade, é um preditor da ocorrência da OH. Na lesão medular, o autor relaciona a espasticidade com OH, embora também a encontre nos indivíduos flácidos. Observa também que a espasticidade piora durante a osteogênese heterotópica.

Trombose venosa profunda

A associação de trombose venosa profunda (TVP) com OH é feita por vários autores. Os quadros clínicos de ambas as complicações da lesão medular são bastante semelhantes, com edema, eritema e aumento de temperatura local, sendo imperativo fazer o diagnóstico diferencial entre OH, TVP, hemorragia, celulite, fratura e tumor. Sabe-se que, na fase aguda, as alterações vasomotoras e metabólicas por que passam os pacientes lesados medulares, caracterizadas pela tríade de Virchow

(estase venosa, lesão do endotélio e hipercoagulabilidade) e pelo imobilismo, predispõem à ocorrência do trombo-embolismo (**Greve e Castro, 2001 a**).

Gutknecht (1992) atribui à massa de osso ectópico a compressão e a distorção das estruturas vasculares adjacentes ao processo, podendo coexistir OH e oclusão venosa. Deduz ainda que o diagnóstico deve ser feito cuidadosamente entre TVP, OH e hematomas e que a profilaxia da TVP, com anticoagulantes, quando associada à OH, aumenta o risco de sangramento.

Perkash et al. (1993) defendem a teoria de que a OH após a lesão medular promove um estado de hipercoagulabilidade, o que predispõe ao trombo-embolismo. Os autores estudam três indivíduos, um paraplégico e dois tetraplégicos, que apresentam OH e estado permanente de hipercoagulabilidade, sendo mantidos com warfarina. Após dois anos da lesão medular, desenvolvem TVP, concomitante com novos focos de OH. Os autores associam a OH à hipercoagulabilidade e ao maior risco de TVP e recomendam profilaxia adequada na fase inicial com anticoagulante, compressão pneumática intermitente, mantidas enquanto a coagulação estiver alterada.

Colachis e Clinchot (1993) estudam a associação de TVP com OH em 209 pacientes e encontram resultados estatisticamente significativos. Atribuem à OH, na fase inflamatória inicial, a venocompressão e a estase sanguínea, que predispõem os pacientes à TVP. Nesta fase, o diagnóstico da TVP, usando-se a venografia, é anterior ao da OH, em média 29 dias, e ocorre, em média, três meses e meio após a lesão medular. Os autores salientam ainda a possibilidade do desenvolvimento do trombo-embolismo pulmonar (TEP), com evolução fatal em alguns casos, que pode preceder ao diagnóstico da TVP.

O estudo é comentado por **Silver (1994)**, que questiona o tempo entre a lesão medular dos 209 pacientes e a internação em hospital especializado em traumatismo raquimedular, julgando importante que se comece precoce e

corretamente a profilaxia para TVP. Reforça a teoria de que as complicações da lesão medular, TVP e OH, seriam prevenidas com a admissão precoce no hospital especializado.

Complicações do trato urinário

As complicações do trato urinário são estudadas por vários autores. **Lal et al. (1989)**, **Dejerine e Ceillier (1991)**, e **Bravo-Payno et al. (1998)** encontram alta incidência de infecções urinárias nos grupos com e sem OH, não havendo diferença significativa. Para **Wittenberg et al. (1992)** as infecções urinárias e respiratórias podem ocorrer em qualquer época, antes ou depois da OH e podem contribuir para o desenvolvimento da OH, porque produzem alterações metabólicas e liberação de mediadores inflamatórios.

Úlceras de pressão

As úlceras de pressão são objeto de estudo, na tentativa de associá-las como fator de risco para OH, desenvolvendo-se antes ou após a OH.

Silver (1969) estuda 124 lesados medulares e observa que 17 pacientes desenvolvem OH, destes, sete apresentam também úlceras de pressão. A ossificação situa-se superficialmente, sobre o grande trocanter, em uma área destruída pela úlcera de pressão.

Bravo-Payno et al. (1992) comentam que as úlceras de pressão influenciam no início da OH, uma vez que a pressão tecidual local, a fricção e o traumatismo muscular, associados a maus cuidados, podem levar à formação de úlcera de pressão e infecção tecidual, as quais, se penetrarem em tecidos profundos e osso, podem influenciar no processo de OH. Estes autores assim como **Lal et al. (1989)** e **Liyang (1998)** encontram valores significativos para o teste do qui-quadrado.

Predisposição genética

A predisposição genética para o desenvolvimento de OH baseada na tipificação dos antígenos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) tem sido tema de vários estudos.

Minaire et al. (1980) estudam a frequência dos antígenos HLA (11 antígenos HLA-A e 15 antígenos HLA-B) em 100 pacientes com lesão neurológica e correlacionam com a presença de OH. Os resultados mostram que o HLA-B18 é mais frequente nos pacientes com OH, mas sem diferença estatisticamente significativa quando se considera o número de antígenos testados.

Weiss et al. (1979), Hunter et al. (1980) e Signalet et al. (1983) estudam os antígenos HLA e a OH associada à lesão medular e ao TCE, mas não encontram diferença significativa na prevalência dos antígenos HLA-A e HLA-B.

Mattingly e Mowat (1980) analisam 24 antígenos HLA em pacientes com osteoartrite e OH após ATQ e não encontram aumento na frequência de nenhum antígeno.

Larson et al. (1981) estudam 43 lesados medulares, sendo 21 com OH e 22 sem OH e encontram a presença do HLA-B27 em 24% dos pacientes com OH e nenhum caso no grupo sem OH, com valores estatisticamente significativos. A conclusão dos autores é de que o HLA-B27 exerce influência em algumas situações de formação de tecido ósseo.

Garland et al. (1984) estudam em 30 pacientes (20 com lesão medular e 10 com TCE) a frequência de 68 antígenos HLA-A, B e C e observam maior ocorrência de HLA-A2 em 60% dos pacientes com OH, comparando com 48,4% da frequência esperada na população, estatisticamente não significativa.

Castro e Greve (2003) estudam a prevalência dos antígenos HLA das classes I e II em 54 pacientes com lesão medular traumática, dos quais 52% apresentam OH. Os resultados da distribuição da frequência dos antígenos HLA nos dois grupos não mostram significância estatística e concluem que não existe associação entre os antígenos HLA das classes I e II e o desenvolvimento da OH.

Associação de fatores de risco

Lal et al. (1989), Bravo-Payno et al. (1992) e Liyang (1998) concordam que a coexistência de fatores aumenta o risco para o desenvolvimento da OH. Os autores consideram como fatores de risco para OH a lesão medular completa, a presença de espasticidade e úlceras de pressão, com risco cumulativo.

Liyang (1998) ainda associa o risco de OH não só à perda da função sensitiva, mas também à perda da função motora e relaciona o alto risco de desenvolver OH à gravidade da lesão medular.

Van Kuijk et al. (2002) consideram que a TVP, a infecção, a úlcera de decúbito e o microtrauma propiciam uma agressão local, caracterizada por edema, compressão vascular e hipóxia, com a conseqüente liberação de fatores humorais e alteração das condições ambientais, favorecendo o desenvolvimento da OH.

2.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento da OH é um desafio que se estende desde as primeiras referências de **Dejerine e Ceillier (1991)** em 1918. **Puzas et al (1989)** citam que na OH há um processo de atividade osteoclástica diminuída, sendo a velocidade de formação do osso maior do que a velocidade de reabsorção, mas que após um ou dois anos, o processo tende a se estabilizar. Os autores também consideram que não há tratamento medicamentoso para diminuir a massa de osso heterotópico, somente a

cirurgia pode reduzir a massa óssea e que há forte tendência do osso heterotópico formar-se novamente após a ressecção.

Na tentativa de conter o desenvolvimento da massa de osso ectópico, o tratamento da OH tem sido preconizado com o uso de antiinflamatórios não hormonais (AINH), etidronato de sódio e radioterapia. Em situações que evoluem para anquilose e importante perda funcional, indica-se a cirurgia (**van Kuijk et al., 2002**).

Garland (1991) cita que, na década de 1960, foram iniciados estudos com polifosfonados, com ação inibitória na precipitação de fosfato de cálcio, e, posteriormente, a utilização dos bisfosfonados em estudos do metabolismo ósseo, buscando o bloqueio da transformação do fosfato de cálcio amorfo em cristais de hidroxiapatita.

Plasmans et al. (1978) estudam o efeito do etidronato de sódio na formação da matriz do osso enxertado em coelhos e encontram alterações na calcificação e reabsorção do tecido ósseo heterotópico. Enquanto os animais recebiam etidronato de sódio, a remodelação e a mineralização foram inibidas, mas, após a suspensão do medicamento, houve formação de osso normal. Concluem os autores que o etidronato de sódio não inibe a osteoindução mas retarda a calcificação e a reabsorção da matriz implantada.

Garland et al. (1983) tratam nove pacientes com OH após TRM com etidronato de sódio, na dose de 20mg/kg/dia por duas semanas, reduzindo a dose para 10mg/kg/dia por 14 meses, em média. Os resultados mostram progressão da OH em sete pacientes e controle em dois. Os autores não observam efeitos colaterais gastrintestinais nem fraturas ósseas com o uso do etidronato de sódio. Concluem que, nestas doses, o etidronato não é capaz de conter o desenvolvimento da OH.

Em 1991, **Garland** conclui que o etidronato de sódio interrompe a atividade osteoclástica, mas não a destrói, e que a interrupção da administração pode provocar rápida mineralização da matriz osteóide, chamado efeito rebote. O autor indica o medicamento para o tratamento da OH em doses de 20mg/kg/dia, por seis meses, esclarecendo que o uso prolongado aumenta o risco de fraturas.

Banovac et al. (1993) administram 300mg de etidronato de sódio endovenoso, por três a cinco dias, em 27 pacientes com lesão medular e OH inicial, os quais continuam recebendo o medicamento por via oral, na dose de 20mg/kg/dia por seis meses. Os autores observam acentuada redução do edema na articulação acometida e bom controle do processo de ossificação, quando o tratamento é iniciado precocemente. Oitenta por cento dos pacientes não mostram evidência de OH após seis meses de tratamento, e 20% têm mínima ossificação, o que é atribuído pelos autores à possível inibição da mineralização do tecido osteóide. Já os pacientes que recebem o etidronato tardiamente não apresentam alterações na massa óssea heterotópica.

Banovac e Gonzalez (1997) avaliam o efeito do etidronato de sódio em 36 pacientes com OH, pós-TRM. Utilizam a dose de 300mg por via endovenosa por três dias, continuando com a dose de 20mg/kg/dia por via oral, sem ultrapassar 1200mg/dia, por seis meses. Observam que dos 29 pacientes que completam o tratamento, em 28 a OH não evolui e um paciente desenvolve mínima massa de osso heterotópico.

Van Kuijk et al. (2002) consideram o etidronato com efeito semelhante ao pirofosfato, que impede o depósito de cálcio no osteóide. Ele se liga fortemente à hidroxiapatita, não permitindo a transformação do cálcio amorfo em cristais de hidroxiapatita, porém não inibe a formação da matriz osteóide. Em animais, diminui a formação de células ósseas assim como sua morfologia. Possivelmente, tenha ação antiinflamatória, afetando a produção de interleucina I.

Puzas et al. (1989) lembram que o uso por longos períodos do etidronato de sódio produz efeitos colaterais como osteomalácia, sintomas gastrintestinais, hiperfosfatemia assintomática e fraturas.

O uso dos antiinflamatórios não hormonais (AINH) para profilaxia da OH foi inicialmente estudado em pacientes submetidos a ATQ. **Puzas et al. (1989)** e **Van Kuijk et al. (2002)** comentam que a ação dos AINH, em especial da indometacina, é a inibição do processo inflamatório, com supressão da proliferação das células mesenquimais. A liberação de prostaglandinas é inibida, diminui a estimulação das fases de formação e reabsorção na remodelação óssea. Os AINH inibem a diferenciação das células mesenquimais em células osteogênicas e reduzem o processo de ossificação ectópica em tecidos moles. No entanto, há tendência de progressão do processo, quando o tratamento é interrompido.

Kjærsgaard-Andersen e Schmidt (1991) relatam que os AINH, em doses adequadas e suficientes, podem prevenir a OH no pós-operatório de ATQ. A indometacina é o agente mais estudado, recomendando-se a dose de 25mg, três vezes ao dia, por três semanas. Também o ibuprofeno em dose de 400mg, três vezes ao dia e a aspirina em dose de 1g, em três tomadas diárias, com duração de três semanas, são citados. Os autores comentam que os efeitos colaterais que mais justificam a suspensão do tratamento são os sintomas gastrintestinais e a confusão mental. São contra-indicados quando há história prévia de úlcera gástrica, intolerância aos agentes antiinflamatórios, insuficiência renal, hepática ou cardíaca graves. Concluem que o uso da indometacina na profilaxia da OH pós-ATQ está indicado quando o paciente apresentar risco para o desenvolvimento de OH, a saber, presença de OH prévia em ATQ contra-lateral, osteoartrite hipertrófica, restrição acentuada da mobilidade do quadril, espondilite anquilosante e doença de Forestier.

2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Cerca de 3% a 5% dos pacientes com OH evoluem com anquilose e perda funcional grave, havendo necessidade de liberação cirúrgica da articulação acometida. **Van Kuijk et al. (2002)** colocam como objetivos da cirurgia a melhora da amplitude de movimentos, o posicionamento adequado para sentar ou assumir postura ortostática, redução de espasmos e prevenção de úlceras de pressão.

Garland (1991) recomenda que a melhor época para a indicação da cirurgia é após a maturação da OH, evidenciada pela normalização da fosfatase alcalina, normalidade da cintilografia óssea e maturidade radiográfica. A ressecção não deve ocorrer antes de seis meses do início do processo, e, em alguns casos, deve-se esperar de um ano e meio a dois anos. Tais cuidados se devem ao risco de reativação do processo e formação de nova massa óssea.

As complicações cirúrgicas são citadas por **van Kuijk et al. (2002)** e incluem infecção, hemorragia com eventual necessidade de transfusão sanguínea, fratura da cabeça do fêmur e recorrência, com incidência radiológica de 82% a 100%, mas com expressão clínica em 17% a 58% dos casos.

Biering-Sørensen e Tørdevold (1993) associam indometacina e etidronato de sódio para prevenção da recorrência de OH após ressecção cirúrgica de osso ectópico nos quadris de dois pacientes. Eles receberam 25mg de indometacina, três vezes ao dia, a partir das duas semanas anteriores à cirurgia, até seis semanas no pós-operatório. A dose de etidronato foi de 20mg/kg/dia, iniciada duas semanas antes da cirurgia, e mantida até três meses após sua realização. No quarto mês, a dose foi reduzida para 10mg/kg/dia, no quinto mês, para 5mg/kg/dia e, então, suspenso o etidronato. Durante todo o período de estudo, a amplitude de movimento foi mantida com exercícios. Após 4 a 5 anos de seguimento, os autores não encontram novos focos de OH nem limitações articulares e concluem que a associação entre indometacina e etidronato de sódio é eficaz.

2.7 RADIOTERAPIA

O uso da radiação com finalidade terapêutica tem início na primeira metade do século XX, após a descoberta dos raios-X, em 1895, sendo indicada empiricamente tanto para doenças benignas como para malignas (**Rosenthal, 1998**). Atualmente, a radioterapia é considerada tratamento padrão de algumas doenças benignas que não respondem a outras terapias, apesar dos riscos de complicações como lesões de pele, carcinogênese, leucemia e alterações genéticas (**Serber et al., 1998**).

Rosenthal (1998) comenta que há várias indicações da radiação para tratamento de proliferação de tecidos, em resposta à injúria que causa comprometimento funcional ou estético como, por exemplo, pterígio, quelóide e ossificação heterotópica.

Fajardo et al. (2001) salientam que a radiação no osso pode causar sérias complicações, como osteonecrose, fraturas patológicas por insuficiência, acentuadas alterações no crescimento ósseo e neoplasias radioinduzidas, sendo as mais frequentes o osteocondroma e o osteossarcoma. Os autores comentam que o osso em crescimento é o tecido mais sensível à radiação e o osso maduro, do adulto, é o mais resistente.

Serber et al. (1998) comentam a decisão do Comitê de Radiação para Tratamento de Doenças Benignas que recomenda, antes de instituir a terapia, considerar: a qualidade da radiação, a dose total, o tempo de duração e o risco para órgãos próximos; usar, excepcionalmente, o tratamento em crianças; evitar radiação da pele sobre estruturas como tireóide, olhos, gônadas, medula óssea e mamas. O Comitê também recomenda o uso de técnicas de proteção para radiação como cones e escudos, assim como estimar a profundidade da penetração da radiação de acordo com a profundidade do processo patológico. Todo tratamento com radiação seja para doença maligna ou benigna deve ser comunicado e consentido pelo paciente ou representante legal.

Puzas et al. (1989) supõem que a radioterapia previna a proliferação das células mesenquimais pluripotentes e sua diferenciação em osteoblastos. **Fajardo et al. (2001)** descrevem as alterações morfológicas e histológicas decorrentes da radiação no tecido ósseo em formação. Inicialmente, ocorrem lesões nas células mesenquimais em intensa atividade mitótica, assim como nos osteoblastos e células endoteliais. Os núcleos são picnóticos e hiper cromáticos e há necrose focal. A nova matriz osteóide está ausente ou reduzida, a matriz e o osso já formados apresentam aspecto lacunar. Tardiamente, as lesões nas áreas centrais do osso em crescimento mostram o osteóide e a matriz óssea sem osteócitos nas lacunas e os espaços da medula óssea atrofiados e com fibrose.

Van Kuijk et al. (2002) atribuem o efeito analgésico da radioterapia à diminuição da percepção da dor ao redor da articulação acometida ou talvez pela ablação de neurorreceptores locais.

Fajardo et al. (2001) comentam as doses de tolerância para radiação. Para o osso, após receber doses de radiação de até 70 Grays, a incidência de radio-osteonecrose é de 4%, e este número sobe para 14 % a 22%, quando a dose varia entre 70 a 80 Gy. A dose de tolerância para a cabeça e colo do fêmur adulto é de 38 a 43 Gy.

Rosenthal (1998) descreve que o uso da radioterapia para prevenção da OH após ATQ começou e vem se expandindo desde a década de 60. O interesse para a prevenção da OH após ATQ pela radiação cresce, porque o uso de AINH é restrito a alguns pacientes, apresenta efeitos colaterais gastrintestinais, hematológicos e neurológicos, levando 36% dos pacientes a abandonarem o tratamento com os AINH. O uso efetivo da radioterapia na profilaxia da OH após ATQ ocorre na década de 1970, inicialmente com dose de 20 Gy fracionada em 10 aplicações, com aparelho de megavoltagem e grande portal de radiação (12-18cm x 14-20cm). Observa o autor que, quando a radiação é feita precocemente, dentro de 2 a 10 dias no pós-operatório,

o resultado é melhor do que quando feita tardiamente, de 21 a 69 dias após a ATQ, não se observando complicações após irradiação.

Inicialmente, foram usadas baixas doses fracionadas (20 Gy em frações de 2 Gy) e depois substituídas por dose única de 7 a 8 Gy, com a vantagem de mesmo efeito sobre a OH, mas com maior conforto e segurança para o paciente que não precisa se deslocar várias vezes no pós-operatório (**Rosenthal, 1998**).

Ayers et al. (1991) comentam estudos com radioterapia preventiva para OH após ATQ; recomendam a técnica do portal ântero-posterior, retangular e obliquamente orientado para a prótese não cimentada, de forma a irradiar tecidos moles periarticulares. Comparam o uso de 20 Gy fracionados, aplicados precocemente (iniciando até o quarto dia pós-operatório), e aplicados tardiamente (com início após o sétimo dia pós-operatório), e observam melhor resultado no grupo de irradiação precoce. Também avaliam doses de 10 Gy fracionadas em cinco aplicações, as quais fornecem resultados promissores, pois nenhum paciente do grupo desenvolve OH maior do que ilhas isoladas (Brooker classe I). Os autores concluem que a dose de 10 Gy é mais eficiente do que a dose de 20 Gy e que a dose única é mais efetiva, tem maior efeito nos tecidos moles, tem maior acurácia, além de causar menor desconforto ao paciente.

Ayers et al. (1991) também salientam a necessidade do conhecimento da equivalência de doses, ou seja, quando uma determinada dose de radiação é dividida e aplicada em vários dias, o efeito biológico é menor. A dose nominal padrão é a dose única que produz os mesmos efeitos da dose fracionada. Há relação entre tempo e dose na radioterapia. O fracionamento tempo-dose calcula a tolerância tecidual e doses biologicamente equivalentes em vários fracionamentos. Assim, segundo tabelas de equivalência biológica, a radiação de 8 Gy em dose única é biologicamente equivalente a 20 Gy em doses fracionadas. A preferência por doses menores se refere ao menor risco de malignização. Os autores concluem que a radioterapia: é eficaz para a prevenção de OH no pós-operatório imediato de ATQ; deve ser reservada a

pacientes de risco para OH; é de aplicação local, sem efeitos sistêmicos; pode ser usada concomitantemente com warfarina no tratamento de TVP, sem interferir em seu efeito e dose; e assim como os AINH, mostrou que inibe a formação de OH, sem os efeitos colaterais sistêmicos destes.

Pellegrini e Gregoritch (1996) comparam o efeito da radioterapia em dois grupos de pacientes com indicação de ATQ. O primeiro grupo (49 quadris) recebe uma aplicação de 8 Gy no período pré-operatório (em média, 6 horas antes da cirurgia) e o segundo grupo (37 quadris) recebe a mesma dose de 8 Gy no período pós-operatório (51 horas em média após a cirurgia). Os autores observam que no primeiro grupo, 76% e no segundo grupo 73% dos pacientes não desenvolvem OH e concluem que a radioterapia é eficaz para prevenir a OH, com vantagem da aplicação no pré-operatório, pela maior facilidade de transporte e manipulação do paciente antes da cirurgia.

Serber et al. (1998) também concordam que dose única é mais efetiva para prevenir OH após ATQ e que doses de 5.5 Gy não são adequadas. Os autores observam que o tratamento mais estabelecido para ATQ compreende campo anterior e posterior que abrange uma boa margem de tecidos moles ao redor do quadril operado, que se estende do grande trocanter até o íleo lateralmente e do trocanter menor até o ísquio medialmente, excluindo áreas de contato da interface osso e prótese.

Rosenthal (1998) comenta que, com o uso de próteses não cimentadas, há necessidade de se reduzir o campo de radiação para não interferir no processo de fixação biológica prótese-osso. O autor aponta os resultados da radioterapia pré-operatória de ATQ, quatro horas antes do procedimento cirúrgico, comparados com 72 horas após cirurgia e comenta que os resultados são iguais, sendo o tratamento pré-operatório mais confortável para o paciente. Faz referência ao uso da radioterapia na articulação temporo-mandibular após artroplastia ou ressecção de OH. Conclui que a radioterapia é efetiva, se realizada profilaticamente, e não é efetiva, se a OH já estiver estabelecida. Conclui também que a radioterapia deve ser realizada precocemente, nas

primeiras 96 horas de pós-operatório de ATQ e que está relacionada a baixo índice de complicações.

Schaeffer e Sosner (1995) acreditam que a radiação interrompa o processo de diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos, interferindo na osteogênese. Baseados neste princípio, estes autores aplicam a radioterapia em dois pacientes com quadro do OH neurogênica, um por TRM e o outro por TCE. As queixas principais destes pacientes são a dor local, possivelmente provocada pela OH e a limitação na movimentação articular. Um paciente estava recebendo etidronato de sódio (1000mg, duas vezes por dia) e indometacina (50mg, duas vezes por dia) e o outro, recebendo só indometacina, 25mg, três vezes por dia. Os pacientes são submetidos a 10 sessões de 2 Gy, com dose total de 20 Gy de irradiação, com melhora da dor e ganho funcional após a 4^a e 5^a sessões de radioterapia.

Também **Sautter-Bihl et al. (2000)** usam radioterapia em várias doses para conter a progressão da OH após lesão da medula espinal. Em 27 pacientes a radioterapia é aplicada como tratamento na fase inflamatória inicial e 11 pacientes recebem a radioterapia após ressecção cirúrgica da OH. As doses variam de 7,5 Gy a 20 Gy, fracionadas ou únicas. Concluem que a dose única de 7 a 8 Gy tem efeito antiflogístico eficaz na fase inflamatória da OH, como primeira opção terapêutica. Também salientam que o custo do tratamento com radioterapia é muito menor com uma aplicação, em relação a meses de tratamento com o etidronato de sódio.

Maier (2005) trata 35 pacientes com OH após lesão medular aguda com radioterapia em cinco sessões, com dose de 3 Gy em cada aplicação. O autor ressalta a importância do diagnóstico precoce, feito por ultra-sonografia na região dos quadris. Durante o seguimento, baseado em radiografias realizadas após três, seis e 12 meses, quatro pacientes apresentam graus 1 e 2, e dois pacientes (5,7%) evoluem para grau 3 e 4, segundo a classificação de Brooker.

Van Kuijk et al. (2002) salientam que as complicações da radioterapia como retardo na cicatrização da pele e osso, osteonecrose, osteossarcoma radioinduzido são mais frequentes com doses maiores que 30 Gy.

A associação de tratamento cirúrgico de OH imatura com radioterapia e AINH é descrita por **Freebourn et al. (1999)** relatando um caso de paciente paraplégico por TRM, com OH em atividade no quadril esquerdo, em tratamento com etidronato de sódio e ibuprofeno. Após 11 meses do diagnóstico, com exames evidenciando atividade do processo, é submetido à ressecção cirúrgica e à aplicação de 7 Gy de irradiação no primeiro dia pós-operatório. A partir do sétimo dia pós-operatório, começa a receber indometacina, 25mg, três vezes ao dia, continuamente por seis semanas. Após 18 meses da cirurgia, o paciente mantém os ganhos da amplitude de movimentos e as radiografias não evidenciam recidiva de OH. Os autores concluem que não há necessidade de aguardar a maturidade da OH para a ressecção cirúrgica e recomendam a associação de terapias.

2.8 PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Pouco se tem estudado sobre a prevenção primária da OH após lesão da medula espinal. **Banovac et al. (2001)**, baseados no conceito de que o etidronato de sódio reduz a progressão da OH, mas não a previne nem atua na sua incidência, e de que os AINH previnem a OH após ATQ, estudam um grupo de 16 pacientes com lesão medular aguda que recebem indometacina na dose de 75mg/dia, por três semanas, a partir de 20 ± 14 dias após o TRM, e comparam com grupo de 17 pacientes que iniciam o tratamento com placebo, após 23 ± 15 dias do TRM. Observam o início dos sinais clínicos de OH, como edema, redução de amplitude articular e febre no grupo indometacina, cerca de 30 dias após o início do estudo e no grupo placebo, em média 20 dias após. A confirmação diagnóstica é feita por cintilografia óssea. Os autores encontram maior incidência de OH no grupo placebo (65%) do que no grupo indometacina (25%), com sinais clínicos mais tardios e menos

intensos neste último grupo. O diagnóstico tardio de OH pela radiografia mostra incidência de 12,5% no grupo indometacina e de 41% no grupo placebo. Os autores atribuem ao efeito dos AINH a inibição das prostaglandinas, potentes reguladoras do metabolismo ósseo, principalmente as prostaglandinas E, que estimulam a formação óssea. Concluem que a indometacina é droga efetiva na prevenção da OH após lesão medular, reduzindo em três vezes sua incidência.

A partir deste estudo, **Banovac et al. (2004)** avaliam a ação de um inibidor seletivo da COX-2, o rofecoxib, na prevenção da OH após lesão medular. Os autores comparam o grupo de 37 pacientes que recebem rofecoxib na dose de 25mg/dia por quatro semanas, com o grupo controle de 39 pacientes que recebem placebo pelo mesmo período. O estudo inicia-se por volta de 25 ± 7 dias após TRM no grupo rofecoxib e 23 ± 5 dias no grupo placebo. O método diagnóstico baseia-se em alterações clínicas e quando presentes, os pacientes são submetidos à cintilografia óssea. Os casos confirmados para OH interrompem o estudo e iniciam o tratamento com etidronato de sódio. Os autores observam que no grupo que recebe rofecoxib a incidência de OH é de 13,4% e no grupo placebo é de 33,3%, com diferença estatisticamente significativa. Concluem que o inibidor seletivo da cicloxigenase-2 é efetivo na prevenção da OH após lesão medular, com maior proteção gástrica, maior tolerabilidade e menos efeitos colaterais.

Buschbacher et al. (1992) estudam o efeito da warfarina no desenvolvimento da OH, com o intuito de reduzir a formação de matriz óssea, uma vez que o etidronato de sódio apenas impede a mineralização da matriz, mas não impede sua formação. Baseiam-se no conceito de que a matriz óssea é composta por fibras colágenas e proteínas, das quais a osteocalcina, que está relacionada à ligação do cálcio, é dependente de vitamina K para sua produção. A warfarina inibe a redução de vitamina K, causando sua depleção e assim não há formação de osteocalcina e não ocorre calcificação da matriz óssea. Os autores estudam, retrospectivamente, 227 pacientes com história prévia de cinco a dez anos de TRM, que durante a fase aguda, quando apresentaram sinais clínicos de OH, em média 12 semanas após o TRM, realizaram cintilografia óssea e/ou radiografias, confirmando o diagnóstico de OH em

34 pacientes (15%), sendo 79% pela cintilografia e 21% pelas radiografias. Deste grupo de 227 pacientes, 33 evoluíram com TVP ou embolia pulmonar (15%) e receberam tratamento com warfarina. Nenhum paciente tratado com warfarina desenvolveu OH. Os autores concluem que existe uma forte tendência de que a warfarina possa ter ação profilática na OH, uma vez que inibe a carboxilação da osteocalcina, mas questionam a dose necessária de warfarina, a melhor época para o início e a duração do tratamento e sugerem novos estudos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Inicialmente, 316 pacientes portadores de lesão medular, que, na fase aguda, ficaram internados na enfermaria da Unidade de Coluna do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IOT-HCFMUSP), no período de maio de 2000 a setembro de 2006, foram avaliados para inclusão no estudo, de acordo com os seguintes critérios:

1. Ter sofrido traumatismo raquimedular há menos de trinta dias, com nível de lesão cervical ou torácico, Frankel A ou B;
2. Ter idade entre 18 e 60 anos;
3. Não ser portador de doença osteometabólica;
4. Não ter sofrido fratura óssea próxima às articulações dos quadris, concomitante à lesão medular;
5. Apresentar cintilografia óssea com resultado negativo para ossificação heterotópica.

Os pacientes foram submetidos à avaliação do grau de comprometimento da lesão medular, usando-se a escala de classificação da American Spinal Injury Association (ASIA), modificada por Frankel, e a padronização da classificação neurológica da lesão medular da ASIA (Anexo A) (**Barros Filho et al., 1994; Greve e Castro, 2001b**).

Os 56 pacientes que preencheram os itens 1,2,3 e 4 dos critérios de inclusão realizaram exame de cintilografia óssea, no período de até 30 dias após a lesão medular. Apenas 20 pacientes obtiveram resultado negativo para OH e foram

incluídos no estudo. Os 36 pacientes com resultado positivo para OH foram tratados com radioterapia ou indometacina.

Foram critérios de exclusão:

1. fraturas ósseas próximas às articulações dos quadris após a lesão medular;
2. não completar o período de seis meses de seguimento.

Após tomarem conhecimento da pesquisa, os pacientes incluídos ou seus representantes legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

O protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram avaliados e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o nº 00739/99.

3.2 METODOLOGIA

Os 20 pacientes incluídos foram divididos em dois grupos de 10 pacientes de forma randomizada, por sorteio. O grupo denominado Estudo recebeu radioterapia e o outro grupo foi denominado Controle.

A aplicação da radioterapia foi realizada no Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, utilizando um equipamento acelerador linear da marca Varian, modelo 2100 CS e modelo 600 CS, ambos com emissão de 6 MV de fótons. Para todos os pacientes foi realizado um planejamento que constou de avaliação e programação de irradiação, com cálculo da dose e local a ser irradiado. A simulação da radiação foi feita em simulador da marca Siemens, usando-se imagens 2D (em duas dimensões).

A radiação foi de 8 Gy em dose única para todos os pacientes do Grupo Estudo, aplicada na região dos quadris direito e esquerdo, calculada no meio do diâmetro ântero-posterior, utilizando-se a técnica de isocentro ou de distância foco-superfície, que foi de 1 m. Os campos de irradiação foram paralelos e opostos, com entradas ântero-posterior e pósterio-anterior, para o hemicorpo direito e para o hemicorpo esquerdo. Os limites do campo de radiação compreenderam as áreas de risco para desenvolvimento de OH, padronizados pelo Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Portas de entrada ântero-posterior e pósterio-anterior:

- a) limite superior: uma linha oblíqua passando 3 cm acima do acetábulo, entre o grande trocanter, incluindo a proeminência superior, e lateralmente à asa do ilíaco;
- b) limite inferior: uma linha que passa abaixo do acetábulo, entre o trocanter menor e a tuberosidade isquiática;
- c) limite medial: uma linha perpendicular às anteriores, que engloba o terço externo do acetábulo;
- d) limite lateral: uma linha perpendicular às linhas superior e inferior, 3 cm lateralmente ao trocanter maior.

Para prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, todos os pacientes receberam heparina de baixo peso molecular, Clexane® (Aventis Pharma Spécialités, França, importada por Aventis Pharma Ltda.), na dose única, diária, de 40mg, no subcutâneo, por 42 dias após o TRM.

Durante a internação hospitalar, todos os pacientes receberam, diariamente, atendimento fisioterápico e foram orientados a realizarem exercícios domiciliarmente, para manutenção da amplitude de movimento das articulações.

Os pacientes dos dois grupos foram acompanhados por seis meses, sendo feita avaliação clínica mensal, considerando o estado geral, condições de pele, do trato genito-urinário, espasticidade e amplitudes articulares. Foram obtidas radiografias dos quadris no momento da inclusão e repetidas mensalmente. Ao final de seis meses, os pacientes submeteram-se à nova cintilografia óssea. Durante a pesquisa, os pacientes do Grupo Controle que apresentaram imagens positivas para OH nas radiografias foram tratados com radioterapia, com dose única de 8 Gy nos quadris direito e esquerdo. Um paciente do Grupo Estudo não completou o período de seguimento, sendo excluído. Completaram a pesquisa 19 pacientes.

3.2.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os exames de cintilografia óssea foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, utilizando o ^{99m}Tc -MDP (metilenodifosfonato marcado com tecnécio 99m) fornecido pela radiofarmácia própria, radioisótopo adquirido através da eluição de um Gerador de Molibdênio-Tecnécio, adquirido do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Os exames de imagem foram realizados em Gama Câmara marca Siemens, modelo Orbiter, com um detector, acoplado a um computador com programa de aquisição e processamento de imagens ICON ou Gama Câmara marca Siemens, modelo E.CAM, com dois detectores, acoplada a um computador com programa de aquisição e processamento de imagens E.SOFT. A reprodução de imagens foi feita através de filmes laser no aparelho Micro Dot Laser Siemens. Os pacientes receberam, via endovenosa, a dose de 30 mCi (miliCuri) de ^{99m}Tc -MDP e após 3 horas, foram obtidas as imagens de captação do radiofármaco, com os pacientes posicionados em decúbito dorsal horizontal, projeção anterior e posterior do corpo inteiro, na Gama Câmara Orbiter - ICON, com imagens realizadas por projeções locais de 300.000 a 1.000.000 de contagens/projeção, ou Gama Câmara E.CAM, com imagens de varredura do corpo anterior e posterior, com velocidade de 18 cm/min.

As radiografias foram realizadas no Serviço de Radiologia do IOT-HC-FMUSP, em aparelho de Raios X com potência de 500 mA. Foram obtidas com o paciente em decúbito dorso-horizontal e com a distância foco-filme de 1 m. Os raios foram verticais no sentido ântero-posterior, estando os quadris em rotação interna. O tamanho padrão do filme para as radiografias dos quadris foi 30 cm x 40 cm. Todas as radiografias foram avaliadas por observador cego.

O critério para o diagnóstico de OH foi a positividade de, no mínimo um dos exames:

1. imagens radiográficas;
2. cintilografia óssea.

3.3 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

Dos 19 pacientes estudados, 15 eram homens (78,9%) e quatro eram mulheres (21,1%), com média de idade de 30,4 anos \pm 10,8 (19 a 58 anos). A causa predominante da lesão medular foi acidente de trânsito (42,1%), seguida por queda (26,3%), ferimento por projétil de arma de fogo (21,1%), mergulho (5,3%) e queda de objeto sobre a coluna (5,3%). Dez pacientes eram tetraplégicos (52,6%) e nove eram paraplégicos (47,4%); apresentavam lesão medular completa 73,7% dos pacientes e lesão incompleta, 26,3% dos pacientes.

As características clínicas de cada grupo foram comparadas e apresentadas nas tabelas seguintes.

TABELA 1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA IDADE (ANO) DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL.

IDADE (ANOS)	GRUPOS		
	Estudo	Controle	Total
M	34,1	27,2	30,4
DP	12,1	8,8	10,8
EPM	4,0	2,8	2,4
MAX	58	45	58
MIN	19	19	19
N	9	10	19
Teste t	t= 1,43	GL= 17	p= 0,171

TABELA 2 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GÊNERO DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER ($\alpha = 0,05$)

GÊNERO	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Masculino	8	88,9	7	70,0	15	78,9
Feminino	1	11,1	3	30,0	4	21,1
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0
Fisher	p = 0,582					

TABELA 3 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DA ETIOLOGIA DE LESÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL.

ETIOLOGIA DE LESÃO	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Acidente de trânsito	4	44,4	4	40,0	8	42,1
Ferimentos por arma de fogo	1	11,2	3	30,0	4	21,0
Mergulho	0	0	1	10,0	1	5,3
Queda	4	44,4	1	10,0	5	26,3
Queda de objeto sobre as costas	0	0	1	10,0	1	5,3
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0

TABELA 4 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO NÍVEL DE LESÃO MEDULAR DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER

NÍVEL DE LESÃO MEDULAR	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Tetraplegia	2	22,2	8	80,0	10	52,6
Paraplegia	7	77,8	2	20,0	9	47,4
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0
Fisher	$p = 0,023$ *					

TABELA 5 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GRAU DE COMPROMETIMENTO INICIAL DA MEDULA DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER ($\alpha = 0,05$)

GRAU DE COMPROMETIMENTO INICIAL DA MEDULA	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
	Completa	7	77,8	7	70,0	14
Incompleta	2	22,2	3	30,0	5	26,3
TOTAL	9	100,0	10,0	100,0	19	100,0
Fisher	p = 1,000					

TABELA 6 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DA ESPASTICIDADE, CONSIDERANDO A ESCALA DE ASHWORTH, LEVE (GRAUS 1 E 2) E GRAVE: (GRAUS 3 E 4) DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE QUI-QUADRADO COM CORREÇÃO DE CONTINUIDADE ($\alpha = 0,05$)

ESPASTICIDA DE	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Ausente	5	55,6	1	10,0	6	31,6
Leve	2	22,2	4	40,0	6	31,6
Grave	2	22,2	5	50,0	7	36,8
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0
Qui- quadrado	$\chi^2 = 2,297$		GL = 2		p = 0,317	

TABELA 7 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DA PRESENÇA COMPROMETIMENTO ARTICULAR DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER ($\alpha = 0,05$)

COMPROMETI MENTO ARTICULAR	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Presente	0	0,0	2	20,0	2	10,5
Ausente	9	100,0	8	80,0	17	89,5
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0
Fisher	p = 0,474					

TABELA 8 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DA PRESENÇA DE ÚLCERAS DE PRESSÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER

ÚLCERAS DE PRESSÃO	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Presente	4	44,4	6	60,0	10	52,6
Ausente	5	55,6	4	40,0	9	47,4
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0
Fisher	p = 0,656					

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados enumerativos (atributos), realizou-se a distribuição de frequência, absoluta (N) e relativa (%), das características nominais (qualitativas).

As frequências, absoluta (N) e relativa (%), da ocorrência de cada atributo (qualidade) de acordo com os Grupos Estudo e Controle, e Total (geral) foram apresentadas em tabelas de contingência (Tabelas de 2 a 8). Utilizaram-se os testes de Fisher e Qui-quadrado com correção de continuidade para verificar a homogeneidade dos grupos com relação a estes atributos.

O teste exato de Fisher foi empregado para comparar a frequência do desenvolvimento de ossificação heterotópica entre os pacientes dos Grupos Estudo e Controle, cujos resultados são mostrados na Tabela 9.

A Tabela 10 apresenta a distribuição de frequência absoluta (N) e compara, por meio do teste exato de Fisher, as proporções entre os pacientes em relação às variáveis estudadas, segundo a presença ou ausência da ossificação heterotópica, nos Grupos Estudo e Controle.

Para a análise da idade, realizou-se a estatística descritiva: média (M), desvio padrão (DP), erro padrão da média (EPM), valores máximo (MAX) e mínimo (MIN) e número de casos (N). A estatística descritiva da idade de acordo com os Grupos Estudo e Controle foi apresentada em tabela estatística (Tabela 1).

Adotou-se o nível de confiança de 5% ($\alpha = 0,05$).

Utilizou-se o arredondamento científico, e assim os resultados foram apresentados com até uma casa após a vírgula nas tabelas de contingência e estatística, e com até três casas ou até o primeiro número significativo, nos resultados dos testes estatísticos.

As Tabelas de 1 a 8 descrevem a casuística e demonstram a equivalência entre os grupos. As Tabelas 9 e 10 descrevem os resultados do efeito da radioterapia no desenvolvimento da OH.

4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

A Tabela 9 mostra a distribuição de frequência do desenvolvimento de ossificação heterotópica no grupo submetido à radioterapia (Grupo-Estudo) e no Grupo-Controle. A Tabela 10 mostra a distribuição de frequência dos pacientes de acordo com o nível de lesão medular (tetraplegia e paraplegia), grau de comprometimento medular (completa e incompleta), comprometimento articular (presente e ausente), úlcera de pressão (presente ou ausente) segundo a presença ou ausência da ossificação heterotópica, nos Grupos Estudo e Controle.

TABELA 9 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO DESENVOLVIMENTO DE OSSIFICAÇÃO HETEROTÓPICA NOS PACIENTES SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE, E TOTAL. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER

OSSIFICAÇÃO HETEROTÓPICA	GRUPOS					
	Estudo		Controle		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Ausente	8	88,9	5	50,0	13	68,4
Presente	1	11,1	5	50,0	6	31,6
TOTAL	9	100,0	10	100,0	19	100,0
Fisher	p = 0,141					

TABELA 10

DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA ABSOLUTA (N) DOS PACIENTES DE ACORDO COM O NÍVEL DE LESÃO MEDULAR (TETRAPLEGIA E PARAPLEGIA), GRAU DE COMPROMETIMENTO MEDULAR (COMPLETA E INCOMPLETA), COMPROMETIMENTO ARTICULAR (PRESENTE E AUSENTE), ÚLCERA DE PRESSÃO (PRESENTE OU AUSENTE) SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA OSSIFICAÇÃO HETEROTÓPICA, NOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE FISHER

VARIÁVEIS	GRUPO				Comparação	
	Estudo		Controle		Teste	P
	Ossificação		Ossificação			
	presente	ausente	presente	ausente		
Tetraplegia	1	1	5	3	Fisher	1,000
Paraplegia	0	7	0	2	*	---
LM completa	1	6	4	3	Fisher	0,266
LM incompleta	0	2	1	2	Fisher	1,000
CA presente	0	0	2	0	**	---
CA ausente	1	8	3	5	Fisher	0,294
UP presente	1	3	3	3	Fisher	0,571
UP ausente	0	5	2	2	Fisher	0,167

* teste não realizado, pois não houve desenvolvimento de OH nos pacientes paraplégicos.

** teste não realizado, pois não houve paciente com comprometimento no Grupo Estudo.

LEGENDA

LM completa	Lesão medular completa
LM incompleta	Lesão medular incompleta
CA presente	Comprometimento articular presente
CA ausente	Comprometimento articular ausente
UP presente	Úlcera de pressão presente
UP ausente	Úlcera de pressão ausente

5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A ossificação heterotópica é uma complicação freqüente que ocorre após a lesão da medula espinal. As primeiras citações encontradas datam de 1918, feitas por Madame Dejerine e André Ceillier, que descrevem a OH nos soldados da Primeira Guerra Mundial, com lesão medular. Este tema, recorrente na literatura, sempre preocupou os pesquisadores pela sua evolução e graves conseqüências.

Com sinais clínicos que variam de incipientes até a formação de uma grande massa óssea que pode levar à anquilose da articulação acometida, a OH pode surpreender o paciente e a equipe de reabilitação, já nos primeiros meses após a lesão medular.

Ainda de etiopatogenia desconhecida, o diagnóstico e o tratamento precoces da OH são os procedimentos mais recomendados, tentando-se evitar a progressão para um quadro altamente incapacitante, com acentuado comprometimento articular. Diante desta situação dramática, a instituição de um método profilático eficaz, exequível e de custo-benefício razoável deve ser buscada.

Uma vez diagnosticada a OH, é importante o início precoce do tratamento. Atualmente, as três opções terapêuticas disponíveis são: o etidronato de sódio, os antiinflamatórios não hormonais (AINH) e a radioterapia.

As duas drogas atuam na fase inicial do processo de ossificação e são ineficazes quando já ocorreu a calcificação da matriz óssea. Devem ser utilizadas por períodos prolongados e podem causar graves efeitos colaterais.

O etidronato de sódio age apenas na fase de mineralização da matriz osteóide, não atua na massa óssea já formada, portanto a instituição do tratamento precisa ser precoce (**Plasmans et al., 1978 e Garland, 1991**). A droga deve ser usada por um período de seis meses (**Banovac et al., 1993 e Banovac e Gonzalez, 1997**) e pode causar vários efeitos colaterais gastrintestinais além de osteomalácia, hiperfosfatemia e fraturas (**Puzas et al., 1989**). A interrupção do tratamento pode desencadear o efeito-rebote (**van Kuijk et al., 2002**). Outra desvantagem é que o etidronato de sódio não é vendido de forma industrializada no Brasil.

Os AINH agem na supressão da proliferação das células mesenquimais e inibem a formação da matriz óssea. A indometacina é a droga mais utilizada. Os efeitos colaterais (dispepsia, epigastralgia e confusão mental) são indicativos da suspensão do tratamento (**Kjærsgaard-Andersen e Schmidt, 1991**), porém sua interrupção também pode causar efeito-rebote. **Banovac et al. (2001) e Banovac et al. (2004)** referem que a indometacina e o rofecoxib são drogas efetivas na prevenção da OH após lesão medular. Em ambos os estudos, o diagnóstico de OH é feito a partir de alterações clínicas como edema e hiperemia local e diminuição de amplitude de movimento articular, confirmado posteriormente, com cintilografia óssea. Os autores não fazem referência quanto ao tempo de seguimento dos pacientes. Ainda que não tenha havido descontinuidade do tratamento por efeitos colaterais, os AINH são de uso restrito pela alta incidência de sintomatologia gastrintestinal e contra-indicações na insuficiência hepática, renal e cardiopatias graves. No Brasil, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) suspendeu o comércio do rofecoxib desde 2004. **Rosenthal (1998)** refere abandono do tratamento com AINH em 36% dos pacientes pelo aparecimento de efeitos colaterais, mostrando a baixa tolerância ao uso prolongado desses medicamentos.

A radioterapia em dose única e de baixa intensidade (10 Gy) foi primariamente utilizada nos pacientes submetidos à ATQ (**Ayers et al., 1991**) e mostrou bons resultados, com maior efeito nos tecidos moles, boa acurácia, tolerância

e efetividade, podendo ser indicada para a prevenção de OH no pós-operatório imediato de ATQ. Outros autores confirmam esses resultados e ressaltam as facilidades de manejo e transporte do paciente na fase pré-operatória (**Pellegrini e Gregoritch, 1996**).

Schaeffer e Sosner (1995) referem melhora da dor e ganho funcional após algumas sessões de radioterapia em pacientes com OH neurogênica, demonstrando que o tratamento é efetivo, mesmo na presença de osso já formado.

Sautter-Bihl et al. (2000) mostram que a aplicação única de 7 a 8 Gy deve ser a primeira opção terapêutica na fase inflamatória da OH neurogênica e mostram vantagem custo-benefício em relação ao etidronato de sódio.

A falta de tratamentos efetivos e seguros para a OH neurogênica e os bons resultados descritos na literatura com a aplicação de radioterapia em dose única de baixa intensidade motivou-nos para a realização deste estudo. A pergunta que se impôs desde a concepção do trabalho foi: poder-se-ia utilizar a radioterapia na prevenção primária da OH? As principais justificativas para se pensar em prevenção primária foram: a alta incidência da OH incapacitante no TRM e as dificuldades de se fazer o diagnóstico em tempo hábil para se instituir um tratamento medicamentoso eficiente. Igualmente importantes foram os aspectos socioeconômicos dos nossos pacientes que, após permanecerem internados por 30 a 45 dias na enfermaria da Unidade de Coluna do IOT-HCFMUSP, não conseguiam, na maioria dos casos, dar continuidade ao programa de reabilitação de forma imediata, muitas vezes, aguardando vaga nos centros de reabilitação por vários meses. Pelo desenvolvimento precoce da OH no TRM, muitos pacientes, quando eram reavaliados, já apresentavam um quadro muito avançado para o tratamento medicamentoso. Todos os fatores acima citados, associados à falta de dados na literatura sobre prevenção, motivaram este trabalho com o objetivo de avaliar se a radioterapia em dose única de baixa

intensidade, utilizada ainda na fase aguda do TRM seria eficaz para prevenir a formação da OH na articulação do quadril, escolhida por ser a mais comumente afetada (**Garland 1991, Bravo-Payno et al. 1992, Wittenberg 1992 e Sautter-Bihl 2000**). Foram incluídos no presente estudo os pacientes com lesão mais grave, pelo maior risco de desenvolvimento da alteração (**Castro et. al, 2003**).

A cintilografia óssea foi o exame escolhido para o diagnóstico precoce de OH, por ser considerado padrão-ouro pela maioria dos autores (**Freed et al., 1982; Orzel e Rudd, 1985; Garland, 1991**). Foram consideradas as imagens da fase III, como indicam **Garland (1991) e Banovac e Gonzalez (1997)**, pela maior especificidade da captação do radiofármaco em tecidos ósseos maduros e em formação, e pela menor manipulação do paciente. Nas fases I e II, arterial e venosa respectivamente, as imagens refletem processos inflamatórios, com alta sensibilidade e baixa especificidade. Todos os pacientes que fizeram parte da nossa pesquisa realizaram a primeira cintilografia óssea dentro de um período de 30 dias após o TRM. Apenas os que mostraram resultados negativos foram incluídos no estudo. Este critério de inclusão mostrou-se muito rigoroso, pois de 56 pacientes que preencheram os critérios clínicos iniciais, 36 já mostravam sinais de OH na cintilografia óssea. O cuidado no estabelecimento do diagnóstico da OH e a inclusão apenas dos pacientes com cintilografia óssea negativa são os aspectos metodológicos distintos do presente estudo em relação aos demais que avaliaram a profilaxia da OH. Os estudos sobre a profilaxia da OH neurogênica com AINH (**Banovac et al., 2001 e Banovac et al., 2004**), warfarina (**Buschbacher et al., 1992**) e radioterapia na ATQ (**Ayers et al., 1991**) não utilizaram nenhum tipo de exame inicial de imagem para diagnosticar OH, considerando apenas a ausência de sinais clínicos.

Na seleção da nossa casuística foram avaliados 316 pacientes com TRM, internados na Unidade de Coluna do IOT-HCFMUSP, no período de maio de 2000 a setembro de 2006. Deste universo inicial, 260 pacientes não preencheram os critérios de inclusão: 46 pacientes estavam fora da faixa etária, sete tinham lesão não

traumática da medula espinal, 132 pacientes apresentavam lesão medular de nível lombar, ou foram classificados como Frankel C ou D, ou tinham mais que 30 dias de lesão espinal (por internação tardia, permanência prolongada na UTI ou complicações pós-operatórias). Outros motivos para não inclusão foram: não-concordância na participação; moradores de outras cidades e dificuldades socioeconômicas para o seguimento.

Todos os 56 pacientes que preencheram os itens 1, 2, 3 e 4 dos critérios de inclusão foram submetidos à cintilografia óssea e 36 pacientes (64,2% da amostra selecionada) já tinham sinais de OH, desenvolvida dentro dos primeiros 30 dias de TRM. Estes pacientes foram tratados com radioterapia ou indometacina. A escolha terapêutica baseou-se na possibilidade de o paciente ser transportado para a radioterapia e ter condições clínicas para receber a dose de 25 mg de indometacina, três vezes ao dia durante três semanas. Nestes pacientes, sempre que possível, a radioterapia foi o tratamento de escolha.

Os 20 pacientes incluídos foram randomizados em dois grupos: com e sem intervenção. Pela maior incidência, a articulação dos quadris foi escolhida e a técnica de aplicação em dose única de 8 Gy foi baseada nos resultados de **Ayers et al. (1991)**, **Pellegrini e Gregoritch (1996)**, **Rosenthal (1998)** e **Sautter-Bihl et al. (2000)**, e no protocolo estabelecido pelo Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP, para prevenção e tratamento de OH após ATQ. Houve a exclusão de um dos pacientes do Grupo-Estudo pelo abandono do seguimento.

Foram estabelecidos limites etários para aumentar a homogeneidade da amostra e prevenir vieses: acima de 18 anos, para que o crescimento ósseo não interferisse na avaliação da OH (**Garland et al., 1990**; **Cope et al., 1990**) e abaixo de 60 anos para que os processos degenerativos osteoarticulares não interferissem na avaliação, principalmente da amplitude de movimento articular. A faixa etária (Tabela

1) e a distribuição por gênero (Tabela 2) são semelhantes nos dois grupos e seguem os padrões de incidência do TRM, que acomete, preferencialmente, adultos jovens do gênero masculino. A etiologia (Tabela 3) mais encontrada nos dois grupos foi o acidente de trânsito, seguido por quedas no Grupo-Estudo e ferimento por projétil de arma de fogo no Grupo-Controle, resultados semelhantes aos descritos por **Daud et al. (1993)** e **Liyang (1998)**.

A distribuição pelo nível de lesão (Tabela 4) mostrou 10 pacientes tetraplégicos (52,6%) e nove paraplégicos (47,4%). Após a randomização, porém, o Grupo-Estudo ficou constituído por dois pacientes tetraplégicos (22,2%) e sete paraplégicos (77,8%) e o Grupo-Controle por oito tetraplégicos e dois paraplégicos, com diferença estatística entre eles. Não consideramos esta diferença um fator de interferência nos resultados, pois **Hernandez et al. (1978)**, **Lal et al. (1989)**, **Wittenberg et al. (1992)** e **Castro et al. (2003)** mostram que o nível da lesão medular não é fator de risco para OH. As correlações entre os níveis de lesão (tetraplegia e paraplegia) e a ocorrência de OH nos Grupos Estudo e Controle (Tabela 10) não foram estatisticamente significativas.

Durante a fase inicial, 14 pacientes (73,3%) apresentavam lesão medular completa (Frankel A), sendo sete pacientes do Grupo-Estudo e sete do Grupo-Controle (Tabela 5). Os cinco pacientes (27,7%) com lesão incompleta foram distribuídos entre os dois grupos (Tabela 5). Após seis meses, os sete pacientes do Grupo-Estudo permaneceram Frankel A, um paciente manteve-se Frankel B e um evoluiu para Frankel C. No Grupo-Controle, seis pacientes continuaram com lesão medular completa (Frankel A) e um evoluiu para Frankel B; dos pacientes com lesões incompletas, um permaneceu Frankel B, um evoluiu para Frankel C e um para Frankel D (Anexo C). No Grupo-Estudo, o único paciente que evoluiu com OH (nº 13, Anexo C) era tetraplégico, Frankel A nas avaliações inicial e final. No Grupo-Controle, todos os pacientes que apresentaram OH eram tetraplégicos, sendo quatro Frankel A inicial e final e um Frankel B inicial e final. Esta distribuição é semelhante à encontrada na

literatura, que aponta, de forma unânime, a lesão medular completa um dos mais importantes fatores de risco para OH (**Dejerine e Ceillier, 1991; Hernandez et al., 1978; Lal et al., 1989; Bravo-Payno et al., 1992; Wittenberg et al., 1992; Castro, 2003**).

A espasticidade (Tabela 6) e as úlceras de pressão (Tabela 8) tiveram distribuição de forma semelhante nos dois grupos e não interferiram no aparecimento da OH (Tabela 10), mas refletem a necessidade de cuidados especiais com a pele e posicionamento dos pacientes com lesão medular.

A radiografia é um bom método para o diagnóstico, localização, mensuração e seguimento da OH, além da alta especificidade e baixo custo (**Dejerine e Ceillier, 1991; Garland, 1991**), por isso foi escolhida para o seguimento mensal dos nossos pacientes. Nos casos em que se fez o diagnóstico da OH, durante o seguimento, aplicamos a radioterapia, dose única de 8 Gy em ambos os quadris. A maioria dos casos de OH foi diagnosticada no segundo e terceiro mês após a lesão medular. No final da pesquisa, todas as radiografias foram submetidas à avaliação cega de um radiologista, para confirmação e classificação dos exames positivos, usando a classificação de Brooker (**Brooker et al., 1973**). Esta avaliação pode ser vista no Anexo C. As radiografias, ainda que de alta especificidade, precisam ser analisadas criteriosamente, pois na sobreposição de imagens, uma pequena massa de OH no músculo reto femoral sobre o fêmur, por exemplo, pode não ser percebida e prejudicar o diagnóstico. Processos iniciais, com pequena quantidade de tecido ósseo mineralizado, também podem não ser diagnosticados pela radiografia simples.

A ultra-sonografia é considerada um bom exame para o diagnóstico precoce de OH (**Bodley, 1993; Cassar-Pullicino et al., 1993; Snoecx et al., 1995; Maier, 2005**). Em nosso estudo não foi usada, porque nem todos os pacientes conseguiram realizar os exames mensalmente, por dificuldades operacionais e sociais.

A dosagem de fosfatase alcalina, cálcio e fósforo séricos e a velocidade de hemossedimentação foram realizadas semanalmente durante o período de internação hospitalar e depois mensalmente durante as reavaliações. Também foram feitas as dosagens de alanina aminotransferase (AST /TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO) e gama-glutamiltanspeptidase (GGT). Foi estabelecida a correlação entre o aumento da fosfatase alcalina e das enzimas hepáticas, com a intenção de identificar, indiretamente, o aumento da fração óssea da fosfatase alcalina, mas sem resultados consistentes. Alguns pacientes tinham fosfatase alcalina normal e diagnóstico positivo para OH, feito pela cintilografia óssea. Decidimos não considerar os exames laboratoriais para o diagnóstico de OH, pelas controvérsias e falta de resultados homogêneos e confiáveis (**Orzel e Rudd, 1985; Garland, 1991; Banovac et al., 1993**). Valores normais de fosfatase alcalina não excluem OH, como observado por **Kim et al. (1990)** e valores elevados nem sempre estão relacionados com OH, mas com alterações no metabolismo hepático (**van Kuijk et al., 2002**).

Após seis meses de seguimento, todos os pacientes, exceto um, realizaram nova cintilografia óssea. Apenas um paciente (nº 1, Anexo C) teve cintilografia óssea positiva, possivelmente porque todos os pacientes com diagnóstico radiográfico positivo para OH, durante os seis meses da pesquisa, receberam tratamento com radioterapia. O paciente que não realizou a segunda cintilografia (nº 3, Anexo C) mostrou resultado positivo para OH nas radiografias simples dos quadris e foi dispensado do segundo exame, devido às complicações clínicas das úlceras de pressão.

Os resultados mostraram a presença de OH em 50% dos pacientes do Grupo-Controle. Já no grupo que recebeu radioterapia, somente um paciente (11,1%) evoluiu com OH (Tabela 9). Quando os resultados são comparados, sem se fazer uma análise estatística, a radioterapia parece ser um bom método para a profilaxia da OH. Na comparação estatística, no entanto, não se observa diferença entre os grupos, o que pode estar relacionado ao tamanho da amostra. O fato de termos tido um grande rigor

com relação ao diagnóstico de OH na inclusão dos pacientes tirou deste estudo todos os indivíduos com cintilografia positiva, que também fizeram radioterapia. Considerando todos os casos, com e sem cintilografia óssea positiva para OH, poder-se-ia dizer que a radioterapia, quando realizada precocemente, é muito eficiente para conter a progressão e incapacidades decorrentes da OH. Também é importante ressaltar que os dois grupos estudados foram bem homogêneos em relação às características clínicas e à presença de complicações, deixando evidente que estes fatores não interferiram no aparecimento da OH (Tabela 10).

Na avaliação clínica da amplitude de movimento articular, nos graus máximos da flexão, abdução e rotação interna e externa dos quadris, nenhum dos pacientes do Grupo-Estudo apresentou comprometimento articular, mesmo o paciente que desenvolveu OH. O movimento articular foi considerado comprometido quando havia perda de 50% da amplitude, prejudicando a sedestação, higiene e posição de repouso em decúbito dorsal. O único paciente com OH tinha uma pequena massa de osso ectópico, considerada como classe 1 de Brooker (**Brooker et al., 1973**), e que não interferia na amplitude articular, permitindo posicionamento e movimentação passiva normal, sem perda funcional. No Grupo-Controle, dos cinco pacientes com OH, dois deles evoluíram com grande comprometimento articular: um apresentava ambos os quadris envolvidos e classificados como Brooker 4; o outro, classe 2 no quadril esquerdo. Os outros três pacientes apresentaram radiografias com OH classe 1, sem comprometimento articular (Anexo C). Todos os pacientes foram tratados com radioterapia tão logo se fez o diagnóstico, havendo, assim, interferência na evolução natural do processo, por isso possivelmente não apresentaram massas ósseas mais desenvolvidas. A avaliação destes resultados permite-nos inferir, com razoável segurança, que a radioterapia, ainda que não tenha prevenido o aparecimento da OH, foi eficiente para impedir, no único caso que desenvolveu o processo, o comprometimento funcional da articulação do quadril.

A alta incidência relativa da OH, que varia de 10% a 81%, segundo **Bravo-Payno et al. (1992)**, **Colachis e Clinchot (1993)**, **Renfree et al. (1994)** e **van Kuijk et al. (2002)** e que, no nosso estudo, afetou 36 (64,2%) dos 56 pacientes inicialmente selecionados para serem avaliados, é um forte argumento para o uso precoce da radioterapia, ainda mais quando se considera a realidade socioeconômica e as dificuldades para o acesso aos recursos terapêuticos da maioria dos nossos pacientes após a alta hospitalar. A não-intervenção em tempo hábil pode resultar em grave perda funcional e comprometimento do resultado final do programa de reabilitação. No Grupo-Controle, cinco pacientes (50%) evoluíram com OH, mostrando, mais uma vez, a necessidade de uma vigilância estreita, pelo grande risco relativo do aparecimento deste tipo de complicação no TRM. Nem sempre é possível fazer o seguimento adequado dos pacientes, além disso, a aplicação de uma dose única de radioterapia de baixa intensidade, ainda na fase inicial do TRM, nos pacientes com maior risco para OH, pode ser justificada. A radioterapia profilática pode ser usada em pacientes com lesão medular completa, de condições socioeconômicas precárias, para quem a prevenção de complicações e incapacidades secundárias (deformidades, úlceras de pressão e infecções) é ainda mais importante.

Assim, em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde os recursos de saúde são precários e insuficientes, e as condições sócio-econômicas dificultam os retornos frequentes aos serviços de saúde para que o diagnóstico e tratamento da OH sejam feitos em tempo hábil, a radioterapia profilática deve ser considerada como uma alternativa válida. Há grandes dificuldades para se manter a adesão ao tratamento medicamentoso (etidronato de sódio ou AINH) quer pelo tempo prolongado de uso, quer pelos custos, quer pelos efeitos colaterais indesejáveis, fazendo com que ocorram muitos abandonos e a recidiva do processo de formação da OH.

Ainda que a radioterapia seja um tratamento agressivo para uso profilático, o risco relativo fica pequeno, quando comparada com a gravidade do

comprometimento funcional e qualidade de vida dos pacientes com TRM e OH, e com a reduzida morbidade da dose única de baixa intensidade.

Embora a radioterapia não tenha se mostrado estatisticamente eficaz na prevenção da OH em pacientes com lesão medular, reduz sua incidência (11,1% contra 50% no Grupo-Controle) e controla seu desenvolvimento, prevenindo o comprometimento articular e mantendo boas condições de posicionamento para sedestação, ortostatismo e higiene. Além disso, devemos considerar outras vantagens da radioterapia profilática: a aplicação única, evitando transporte e deslocamentos desnecessários do paciente e abandono do tratamento; redução de gastos, dispensando a realização de exames de alto custo como a cintilografia óssea; aplicação local, sem efeitos sistêmicos e baixo índice de complicações.

Ainda que o tamanho da amostra possa ter contribuído para a falta de comprovação estatística, o estudo mostrou forte tendência para provar a eficácia da radioterapia como método profilático para o desenvolvimento e comprometimento funcional da OH após o TRM. A avaliação dos fatores clínicos e condições socioeconômicas de cada paciente com TRM pode indicar a prescrição de radioterapia em dose única e baixa intensidade como método profilático da OH nos quadris.

Esses resultados estimulam novas pesquisas, com amostras maiores, pois é de fundamental importância a redução do impacto biológico, psicológico e socioeconômico do traumatismo raquimedular e suas conseqüências.

6 CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Com o número de pacientes estudados, não foi possível comprovar cientificamente a eficácia da radioterapia, na dose de 8 Gy, como método profilático para o desenvolvimento da ossificação heterotópica em indivíduos com lesão medular traumática.

7 ANEXOS

ANEXO A

PADRONIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO NEUROLÓGICA DA LESÃO MEDULAR

MOTOR MÚSCULO-CHAVE		ESTIMULAÇÃO				SENSITIVO PONTO-CHAVE da SENSIBILIDADE	
D	E	TOUQUE LEVE		AGULHA		D	E
C2							
C3							
C4							
C5							
C6							
C7							
C8							
T1							
T2							
T3							
T4							
T5							
T6							
T7							
T8							
T9							
T10							
T11							
T12							
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							
S1							
S2							
S3							
S4-5							

0 = PARALISIA TOTAL	1 = CONTRAÇÃO VISÍVEL OU PALPÁVEL
2 = MOVIMENTO ATIVO SEM OPOSIÇÃO DA FORÇA DE GRAVIDADE	3 = MOVIMENTO ATIVO CONTRA A FORÇA DE GRAVIDADE
4 = MOVIMENTO ATIVO CONTRA ALGUMA RESISTÊNCIA	5 = MOVIMENTO ATIVO CONTRA GRANDE RESISTÊNCIA
NT = NÃO TESTÁVEL	

0 = AUSENTE	1 = COMPROMETIDO	2 = NORMAL	NT = NÃO TESTÁVEL
-------------	------------------	------------	-------------------

Qualquer sensibilidade anal (sim/não)
 Qualquer sensibilidade anal (sim/não)

TOTAIS + = **ÍNDICE MOTOR**
 (MÁXIMO) (50) (50) (100)

TOTAIS + = **ÍNDICE ESTIMULAÇÃO COM AGULHA** (max: 112)
 (MÁXIMO) (56) (56) (112)

TOTAIS + = **ÍNDICE ESTIMULAÇÃO COM TOUQUE LEVE** (max: 112)
 (MÁXIMO) (56) (56) (112)

NÍVEIS NEUROLÓGICOS	SENSITIVO	D	E	COMPLETA OU INCOMPLETA?	ZONA DE PRESERVAÇÃO PARCIAL	SENSITIVO	D	E
Últimos segmentos com função normal	MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Segmento parcialmente innervados	MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Incompleta = presença de qualquer função sensitiva ou motora no segmento sacral mais inferior

Bios Comunicação & Editora - Tel.: (011) 63 4866

Este esquema pode ser livremente copiado, mas não deve ser alterado sem permissão da Associação Americana de Lesão Medular e da Associação Médica Internacional de Paraplegia.

ANEXO B



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

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

Pesquisa será realizada em vários pacientes

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
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 (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "ESTUDO DO EFEITO DA RADIOTERAPIA COMO PROFILAXIA DA CALCIFICAÇÃO HETEROTÓPICA NO PACIENTE COM LESÃO MEDULAR"

2. PESQUISADOR: ANITA WEIGAND DE CASTRO
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA FISIATRA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N.º 62.303 .
UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DO ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: dois anos (início em janeiro de 2000, término em dezembro de 2001)

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Gostaríamos de pedir sua permissão para a aplicação de uma sessão de radioterapia, de baixa intensidade, na região dos quadris direito e esquerdo. A aplicação é indolor, única e sem efeitos colaterais. O objetivo desta aplicação é a prevenção da calcificação heterotópica, que é o endurecimento da articulação do quadril, o que dificulta sentar, deitar e ficar em pé, e pode acontecer com algumas pessoas com lesão medular. Até o presente momento não se conhece outra forma de prevenção da calcificação heterotópica.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. ANITA WEIGAND DE CASTRO
-Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC-FMUSP
End.- Rua Ovídio Pires de Campos, 333 , fone: 3069-6423 , 3069-6941

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anita Weigand de Castro

ANEXO C

RELAÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS											
Nº	INICIAIS PAC.	GÊNERO	IDADE	DATA DA LESÃO MEDULAR	ETIOLOGIA	NÍVEL	CO INICIAL	CO FINAL	DATA RT	FRANKEL INICIAL	FRANKEL FINAL
GRUPO CONTROLE											
1	DS	M	34	04/09/00	AC. TRANS.	C 4	03/10/00	13/02/01		B	B
2	GNB	M	22	10/08/00	AC. TRANS.	T 9	30/08/00	06/03/01		B	C
3	JMO	M	37	29/09/06	PESO SB	C 5	16/10/06	---		A	A
4	LCF	M	29	15/12/03	MERGULHO	C 7	13/01/04	02/06/04		A	B
5	MCCR	F	45	24/02/01	QUEDA	T 10	15/03/01	04/06/02		A	A
6	MIRB	F	19	26/05/00	AC. TRANS.	C 6	20/06/00	13/12/00		A	A
7	OCS	M	24	13/05/00	AC. TRANS.	C 6	05/06/00	29/12/00		B	D
8	PAS	M	19	14/07/01	FPAF	C 6	08/08/01	30/04/02		A	A
9	RFF	M	23	31/03/02	FPAF	C 6	18/04/02	15/10/02		A	A
10	VC	F	20	04/08/00	FPAF	C 7	15/08/00	06/02/01		A	A
GRUPO ESTUDO											
11	AFS	M	35	14/07/2000	AC. TRANS.	C 7	01/08/00	12/12/00	07/08/00	A	A
12	DRS	M	25	02/05/2001	FPAF	T 6	23/05/01	13/12/01	31/05/01	B	C
13	JÁ	M	58	25/10/2000	QUEDA	C 7	17/11/00	15/05/01	16/11/00	A	A
14	JAP	M	37	26/11/2000	QUEDA	T 12	18/12/00	07/06/01	26/12/00	A	A
15	MAAF	M	31	19/08/2000	AC. TRANS.	T 12	11/09/00	14/02/01	13/09/00	A	A
16	PLB	M	44	10/05/2001	QUEDA	T 12	31/05/01	13/03/02	08/06/01	A	A
17	RPSS	M	19	07/05/2004	AC. TRANS.	T 12	28/05/04	18/11/04	25/05/04	A	A
18	RAPS	F	21	27/08/2000	QUEDA	T 12	15/09/00	07/02/01	20/09/00	B	B
19	VJS	M	37	20/09/2004	AC. TRANS.	T 4	21/10/04	28/02/05	26/10/04	A	A
20	VPS	M	25	13/11/2000	FPAF	T 11	30/11/00	N.C.	05/12/00	A	N.C.

continua

ANEXO C

RELAÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS							
Nº	ESPASTIC.	ÚLCERA DE PRESSÃO	COMPROMET. ARTICULAR	OH	CO	RX	BROOKER
GRUPO CONTROLE							
1	GRAVE	SIM	SIM	SIM	+	+	4
2	GRAVE	NÃO	NÃO	NÃO	-	-	0
3	GRAVE	SIM	SIM	SIM	Não fez	+	2
4	GRAVE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
5	LEVE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
6	GRAVE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
7	LEVE	NÃO	NÃO	SIM	-	+	1
8	LEVE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
9	AUSENTE	NÃO	NÃO	SIM		+	1
10	LEVE	NÃO	NÃO	SIM	-	+	1
GRUPO ESTUDO							
11	LEVE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
12	GRAVE	NÃO	NÃO	NÃO	-	-	0
13	LEVE	SIM	NÃO	SIM	-	+	1
14	AUSENTE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
15	AUSENTE	NÃO	NÃO	NÃO	-	-	0
16	AUSENTE	NÃO	NÃO	NÃO	-	-	0
17	AUSENTE	NÃO	NÃO	NÃO	-	-	0
18	AUSENTE	NÃO	NÃO	NÃO	-	-	0
19	GRAVE	SIM	NÃO	NÃO	-	-	0
20	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

continuação

M	MASCULINO
F	FEMININO
AC. TRANS	ACIDENTE DE TRÂNSITO
FPAF	FERIMENTO POR PROJÉTIL DE ARMA DE FOGO
PESO SB	QUEDA DE OBJETO SOBRE AS COSTAS
C	CERVICAL
T	TORÁCICA
N.C.	NÃO COMPLETOU



8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ayers DC, Pellegrini Jr. VD, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin. Orthop.* 1991; 263: 87-93.

Ahrengart L. Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty: risk factors and consequences. *Clin Orthop.* 1991; 263: 49-58.

Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1997; 35: 58-62.

Banovac K, Gonzalez F, Wade N, Bowker JJ. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia.* 1993; 31: 660-6.

Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indometacin. *Spinal Cord.* 2001; 39: 370-74.

Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Levi A. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal Cord.* 2004; 42: 707-10.

Barros Filho TEP, Oliveira P, Kallil EM, Prada FS. Normas para a classificação neurológica e funcional das lesões da medula espinal; revisada em 1992. *Rev. Bras. Ortop.* 1994; 29(3):99-106.

- Biering-Sørensen F, Tøndevold E. Indomethacin and disodium etidronate for the prevention of recurrence of heterotopic ossification after surgical resection. Two case reports. *Paraplegia*. 1993; 31: 513-5.
- Bodley R, Jamous A, Short D. Ultrasound in the early diagnosis of heterotopic ossification in patients with spinal injuries. *Paraplegia*. 1993; 31: 500-6.
- Bravo-Payno P, Esclarin A, Arzoz T, Arroyo O, Labarta C. Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury. *Paraplegia*. 1992; 30: 740-5.
- Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley Jr. LH. Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55: 1629-32.
- Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, Devaney CW, Coplin B. Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992; 71: 86-91.
- Cassar-Pullicino VN, McClelland M, Badwan DAH, McCall IW, Pringle RG, El Masry W. Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal injury patients. *Paraplegia*. 1993; 31: 40-50.
- Castro AW. Ossificação heterotópica em pacientes com lesão medular traumática: associação com antígenos HLA [mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

- Castro AW, Greve JMD. Ossificação heterotópica em pacientes com lesão medular traumática: associação com antígenos do sistema HLA. *Acta Ortop Bras.* 2003; 11(2):102-9.
- Chantraine A, Nusgens B, Lapiere CM. Biochemical analysis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Paraplegia.* 1995; 33: 398-401.
- Colachis SC, Clinchot DM. The association between deep venous thrombosis and heterotopic ossification in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Paraplegia.* 1993; 31: 507-12.
- Colachis SC, Clinchot DM, Venesy D. Neurovascular complications of heterotopic ossification following spinal cord injury. *Paraplegia.* 1993; 31: 51-7.
- Cope R. Heterotopic ossification. *South. Med. J.* 1990; 83: 1058-63.
- Dalyan M, Sherman A, Cardenas DD. Factors associated with contractures in acute spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1998; 36: 405-8.
- Daud O, Sett P, Burr RG, Silver JR. The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients. *Disabil. Rehabil.* 1993; 15: 114-8.
- Dejerine A, Ceillier A. Paraosteoarthropathies of paraplegic patients by spinal cord lesion. Clinical and roentgenographic study. *Clin. Orthop.* 1991; 263: 3-12.
- Evans EB. Heterotopic bone formation in thermal burns. *Clin. Orthop.* 1991; 263: 94-101.

- Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. Musculoskeletal system. In: Fajardo L F, Berthrong M, Anderson RE. *Radiation Pathology*. New York: Oxford University Press; 2001. p.365-74.
- Freebourn TM, Barber DB, Able AC. The treatment of immature heterotopic ossification in spinal cord injury with combination surgery, radiation therapy and NSAID. *Spinal Cord*. 1999; 37: 50-3.
- Freed JH, Hahn H, Menter R, Dillon T. The use of the three-phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification (HO) and in the evaluation of didronel therapy. *Paraplegia*. 1982; 20: 208-16.
- Garland DE A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin. Orthop*. 1991; 263: 13-29.
- Garland DE, Alday B, Venos KG. Heterotopic ossification and HLA antigens. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 1984; 65: 531-2.
- Garland DE, Alday B, Venos KG, Vogt JC. Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Clin. Orthop*. 1983; 176: 197-200.
- Garland DE, Shimoyama ST, Lugo C, Barras D, Gilgoff I. Spinal cord insults and heterotopic ossification in the pediatric population. *Clin. Orthop*. 1989; 245: 303-10.
- Goodman TA, Merkel PA, Perlmutter G, Doyle MK, Krane SM, Polisson RP. Heterotopic ossification in the setting of neuromuscular blockade. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1619-27.

Greve JMA, Castro AW. Alterações cardiocirculatórias no paciente lesado medular agudo. In: Greve JMA, Casalis MEP, Barros Filho TEP, editores. *Diagnóstico e tratamento da lesão da medula espinal*. São Paulo: Roca; 2001a. p.57-64.

Greve JMA, Castro AW. Avaliação clínica e funcional da lesão medular – índices motores, sensitivos e funcionais utilizados. In: Greve JMA, Casalis MEP, Barros Filho TEP, editores. *Diagnóstico e tratamento da lesão da medula espinal*. São Paulo: Roca; 2001b. p.65-74.

Gutknecht DR. Heterotopic ossification and deep venous thrombosis: concurrence (?), bleeding complications, and caval interruption. *South. Med. J.* 1992; 85: 1244-6.

Hernandez AM, Forner JV, De La Fuente T, Gonzalez C, Miro R. The par-articular ossifications in our paraplegics and tetraplegics: a survey of 704 patients. *Paraplegia*. 1978; 16: 272-5.

Kim SW, Charter RA, Chai, CJ, Kim SK, Kim ES. Serum alkaline phosphatase and inorganic phosphorus values in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia*. 1990; 28: 441-7.

Kim SW, Wu SY, Kim RC. Computerized quantitative radionuclide assessment of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Paraplegia*. 1992; 30: 803-7.

Kjærsgaard-Andersen P, Schmidt SA. Total hip arthroplasty. The role of antiinflammatory medications in the prevention of heterotopic ossification. *Clin. Orthop.* 1991; 263: 78-86.

- Lal S, Hamilton BB, Heinemann A, Betts HB. Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1989; 70: 387-90.
- Larson JM, Michalski JP, Collacott EA, Eltorai D, McCombs CC, Madorsky JB. Increased prevalence of HLA-B27 in patients with ectopic ossification following traumatic spinal cord injury. *Rheumatol. Rehabil.* 1981; 20: 193-7.
- Liyang D. Heterotopic ossification of the hip after spinal cord injury. *Chin. Med. J.* 1998; 111: 1099-101.
- Lotta S, Scelsi L, Scelsi R. Microvascular changes in the lower extremities of paraplegics with heterotopic ossification. *Spinal Cord*, 2001; 39: 595-8.
- Lynch C, Pont A, Weingarden SI. Heterotopic ossification in the hand of a patient with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1981; 62: 291-3.
- Maier D. Heterotope Ossifikationen bei Querschnittlähmung. Management zur Frühdiagnose und Therapie. *Orthopäde*, 2005; 2: 120-7.
- Mattingly PC, Mowat AG. HLA antigens in patients with ectopic ossification after total hip replacement. *J. Rheumatol.* 1980; 7: 582.
- Minaire P, Betuel H, Girard R, Pilonchery G. Neurological injuries, paraosteoarthritis, and human leukocyte antigens. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1980; 61: 214-5.
- Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin.Orthop.* 1991; 263: 30-48.

- Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J. Nucl. Med.* 1985; 26: 125-32.
- Otfinowski J. Heterotopic induction of osteogenesis in the course of neural injury. *Patol. Pol.* 1993; 44: 133-68.
- Pellegrini VD Jr, Gregoritch SJ. Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.[Am]*. 1996; 78: 870-81.
- Perkash A, Sullivan G, Thoth L, Bradleigh LH, Linder SH, Perkash I. Persistent hypercoagulation associated with heterotopic ossification in patients with spinal cord injury long after injury has occurred. *Paraplegia.* 1993; 31: 653-9.
- Plasmans CM, Kuypers W, Slooff TJ. The effect of ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonic acid (EHDP) on matrix induced ectopic bone formation. *Clin. Orthop.* 1978; 132: 233-43.
- Puzas JE, Miller MD, Rosier RN. Pathologic bone formation. *Clin. Orthop.* 1989; 245: 269-81.
- Renfree KJ, Banovac K, Hornicek FJ, Lebwohl NH, Villanueva PA, Nedd KJ. Evaluation of serum osteoblast mitogenic activity in spinal cord and head injury patients with acute heterotopic ossification. *Spine.* 1994; 19: 740-6.
- Rosenthal SA. Benign Diseases. In: Leibel SA, Phillips TL. Editors. *Textbook of Radiation Oncology*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. p.1203-1211.

- Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2000; 38: 33-6.
- Schaeffer MA, Sosner J. Heterotopic ossification: treatment of established bone with radiation therapy. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 1995; 76: 264-6.
- Serber W, Dzeda MF, Hoppe RT. Radiation treatment of benign disease. In: Peres CA, Brady LW. editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.2167-77.
- Silver JR. Heterotopic ossification. A clinical study of its possible relationship to trauma. *Paraplegia*. 1969; 7: 220-30.
- Silver JR. Letter to the Editor [Letter]. *Paraplegia*. 1994; 32: 128-129.
- Snoecx M, De Muynck M, Van Laere M. Association between muscle trauma and heterotopic ossification in spinal cord injured patients: reflections on their causal relationship and the diagnostic value of ultrasonography. *Paraplegia*. 1995; 33: 464-8.
- Taly AB, Nair KP, Kumar MV, Jayakumar PN, Vasudev MK, Ravishankar D, Kalaivant PL, Padankatty BS, Murali T. Heterotopic ossification in non-traumatic myelopathies. *Spinal Cord*. 1999; 37: 47-9.
- Tow AP, Kong KH. Prolonged fever and heterotopic ossification in a C4 tetraplegic patient. Case report. *Paraplegia*. 1995; 33: 170-4.

- Van Kuijk AA, Geurts ACH, van Kuppevelt HJM. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2002; 40: 313-26.
- Varghese G, Williams K, Desmet A, Redford JB. Nonarticular complication of heterotopic ossification: a clinical review. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 1991; 72: 1009-13.
- Weiss S, Grosswasser Z, Ohri A, Mizrachi Y, Orgad S, Efer T, Gazit E. Histocompatibility (HLA) antigens in heterotopic ossification associated with neurological injury. *J. Rheumatol*. 1979; 6: 88-91.
- Wharton GE, Morgan TH. Ankylosis in the paralyzed patient. *J. Bone Joint Surg.[Am]*. 1970; 52: 105-12.
- Wittenberg RH, Peschke U, Bötel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J. Bone Joint Surg.[Br]*. 1992; 24: 215-18.