

ARTIGO ORIGINAL

Uso da radioterapia na ossificação heterotópica imatura em pacientes com lesão medular

Use of radiotherapy in immature heterotopic ossification in patients with spinal cord injury

Luciana Delboni Taricco¹, Isolda Ferreira de Araujo¹, Yara Juliano², Marcelo de Jesus Justino Ares³, Adriana Rosa Lovisotto Cristante³

RESUMO

A incidência de ossificação heterotópica (OH) nos pacientes adultos com lesão raquimedular é de aproximadamente 20%. A OH costuma ter evolução benigna, mas pode causar redução da amplitude do movimento articular e dificultar o processo de reabilitação. Existem poucos estudos que mostram o uso da radioterapia no tratamento da OH em pacientes com lesão medular. O objetivo deste estudo é avaliar se há progressão da ossificação imatura em pacientes com lesão medular submetidos à radioterapia como tratamento primário. Foram selecionados os prontuários de pacientes da clínica de lesão medular da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) que apresentaram OH imatura e que receberam tratamento com radioterapia, sendo este o único tratamento em todos os casos. É um estudo tipo coorte histórico. Para análise da evolução da ossificação foram utilizados como parâmetros a comparação da amplitude de movimento da articulação afetada, medida com goniômetro, e a imagem radiográfica, graduando a ossificação de acordo com a classificação proposta por Brooker et al. O tempo de seguimento do estudo foi de 23,3 meses. Quatorze das 15 articulações estudadas não apresentaram piora clínica ou progressão da ossificação heterotópica. Não foram observados efeitos colaterais à radioterapia. Concluímos que os pacientes tratados precocemente com radioterapia não apresentaram progressão significativa da OH e que a radioterapia é um método seguro e de fácil aplicação.

PALAVRAS-CHAVE

ossificação heterotópica, traumatismos da medula espinal, radioterapia

ABSTRACT

The incidence of heterotopic ossification (HO) in adult patients with spinal cord injuries is roughly 20%. HO usually has a benign development, but can reduce the range of joint motion and hinder the rehabilitation process. Few studies have shown the use of radiotherapy in the treatment of HO in patients with spinal cord injuries. The objective of this study is to assess whether immature heterotopic ossification progresses in patients with spinal cord injuries submitted to radiotherapy as the primary treatment. The medical records of patients attending the spinal cord injury clinic of AACD (Associação de Assistência à Criança Deficiente) with immature HO and who were treated exclusively with radiotherapy were selected. This is a historical cohort-type study. Ossification progress was determined by analysis of the range of motion of the affected joint, measurements with a goniometer and radiographic image. Ossification was classified according to the classification proposed by Brooker et al. The study follow-up period was 23.3 months. Fourteen of the 15 studied joints did not worsen clinically, nor did the HO progress. None of the patients had side effects from radiotherapy. We conclude that patients treated early with radiotherapy do not present significant HO development and that radiotherapy is a safe and easy-to-use method.

KEYWORDS

ossification, heterotopic, spinal cord injuries, radiotherapy

1 Médica Residente de Fisioterapia, Associação de Assistência à Criança Deficiente - AACD / SP

2 Professora Titular da Disciplina de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da UNISA / SP

3 Médico Fisiatra, Clínica de Lesão Medular da Associação de Assistência à Criança Deficiente - AACD / SP

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Luciana Delboni Taricco

E-mail: lutaricco@yahoo.com

INTRODUÇÃO

A ossificação heterotópica (OH) pode ser definida como a formação de osso em tecidos que não têm propriedade de ossificação, como em músculos e tecido conjuntivo da região periarticular, sem invasão da cápsula.^{1,2}

A incidência de OH nos pacientes adultos com lesão raquimedular varia de 10-53%,^{3,6} conforme o método diagnóstico empregado, sendo mais freqüente na lesão medular completa 3 e menos freqüente em crianças.⁵

Na maior parte dos casos, a OH tem um curso benigno.^{2,3,6} Entretanto, a OH pode causar restrição da amplitude de movimento articular (ADM) e levar à limitação funcional, o que dificulta o processo de reabilitação. Os casos mais graves podem evoluir com anquilose da articulação.⁷ A OH também está relacionada à compressão de estruturas vasculares e nervosas^{2,8,9} e maior incidência de úlcera de pressão e trombose venosa profunda.^{3,10}

O processo de ossificação pode estar presente desde as primeiras semanas até vários meses após a lesão neurológica, com pico de incidência ao redor de dois meses após a lesão.^{6,11,12}

Na fase aguda podem estar presentes sinais flogísticos no local e redução da ADM ao exame físico. Deve ser feito diagnóstico diferencial com trombose venosa profunda, celulite, osteomielite, tumor e fratura.^{2,11}

As articulações acometidas com maior freqüência são quadril, cotovelo, ombro e joelho.^{2,12-14} Pode envolver uma ou mais articulações no mesmo doente e nestes geralmente o acometimento é bilateral.¹¹

Devido à fosfatase alcalina sérica ser um marcador bioquímico da atividade do osteoblasto, a sua dosagem tem sido utilizada como rastreamento, uma vez que o seu aumento precede as manifestações clínicas.^{1,2,6} Deve-se ter cuidado na interpretação dos níveis de FA, pois seu aumento também é encontrado na presença de fraturas e doenças hepáticas.¹

A radiografia simples auxilia no diagnóstico. Geralmente os sinais radiográficos são evidenciados uma a 10 semanas após as primeiras manifestações clínicas de ossificação.^{6,7,15}

O primeiro sinal radiográfico é o aumento da densidade periarticular em partes moles que gradualmente vai se tornando uma imagem floculada (OH imatura) seguida do processo de maturação onde há a formação de tecido ósseo (Figura 1).⁶



Figura 1
Imagem de OH imatura à radiografia simples de bacia.

A ultrassonografia pode ser utilizada para diagnóstico precoce e acompanhamento, no entanto, depende da experiência do examinador. Na fase inicial pode ser confundido com tumor de partes moles, abscesso, hematoma ou laceração óssea. O ultrasson-doppler também pode ser útil para fazer diagnóstico diferencial com TVP.¹⁶⁻¹⁸

A tomografia computadorizada auxilia no diagnóstico, acompanhamento e orienta o plano cirúrgico. Os primeiros sinais observados são atenuação de partes moles ou edema muscular e conforme vai ocorrendo à maturação, a estrutura óssea passa a ser evidenciada.²

Cintilografia de três fases com tecnécio é o método que auxilia o diagnóstico precoce e o acompanhamento até a fase de maturação.¹⁵ Os sinais de OH neste exame precedem os achados radiográficos em quatro a seis semanas. É mais sensível, porém menos específico, que a radiografia simples, pois não distingue OH de outros processos inflamatórios e degenerativos, fraturas, traumas ou tumores.^{15,16}

Os tratamentos clínicos propostos para OH são: os anti-inflamatórios não hormonais, como indometacina e inibidores seletivos da COX-2;^{19,20} os bifosfonados como o etidronato;^{19,21-23} e a radioterapia que pode ser usada como tratamento na fase aguda, ou seja, na OH imatura, ou associada à cirurgia para diminuir a recidiva no pós-operatório.^{13,14,18,24,25}

A radioterapia surgiu como opção efetiva na prevenção da OH após cirurgias de quadril e com menos efeitos colaterais do que os AINH e os bifosfonados.^{15,19,22,23} Há poucos estudos que mostram a eficácia da radioterapia também no tratamento da OH em pacientes com lesão medular.^{13,14,18,25}

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar se há progressão da OH imatura em pacientes com lesão medular submetidos à radioterapia como tratamento primário. É um estudo tipo coorte histórico.

MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pela comissão de ética da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD).

Foram avaliados 1.574 prontuários de pacientes que passaram na triagem da clínica de lesão medular da Associação de Assistência à Criança Deficiente no período de fevereiro de 2002 a dezembro de 2006. Destes, 59 (3,7%) apresentaram sinais de OH ao exame físico e tiveram o diagnóstico confirmado com radiografia simples.

Foram selecionados os prontuários dos pacientes que apresentaram OH imatura e que haviam sido encaminhados para tratamento com radioterapia, totalizando 21 casos. Onze pacientes foram excluídos por não terem comparecido às avaliações periódicas de rotina. Os 10 pacientes incluídos no trabalho apresentavam OH no quadril.

A radioterapia foi o único tratamento em todos os casos e a dose sugerida foi de 800 a 1000 cGys em aplicação única na articulação acometida.

Cinco pacientes eram paraplégicos e cinco eram tetraplégicos,

todos com nível completo de lesão (ASIA A). A média de idade foi 26,3 anos (variando de 17 a 39 anos), oito eram do sexo masculino.

Para análise da evolução da ossificação foram utilizados como parâmetros a comparação da amplitude de movimento da articulação afetada, medida com goniômetro, e a imagem radiográfica, graduando a ossificação de acordo com a classificação proposta por Brooker et al.²⁶

Tabela 1
Classificação proposta por Brooker et al.²⁶

| Grau I | Ilhas de ossificação ao redor do quadril |
|----------|--|
| Grau II | Projeção óssea da pelve ou fêmur proximal com pelo menos 1 cm de distância da superfície oposta |
| Grau III | Projeção óssea da pelve ou fêmur proximal reduzindo o espaço entre a superfície oposta a menos de 1 cm |
| Grau IV | Anquilose do quadril |

Para a análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes: teste de Wilcoxon (Siegel)²⁷ para comparar grau de flexão máxima do quadril no pré e pós tratamento, teste Kappa (concordância) e teste de McNemar (discordância) para avaliar a classificação da ossificação na radiografia antes e após o tratamento. Fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Todos os pacientes apresentavam OH no quadril, sendo cinco com comprometimento unilateral e cinco bilateral, totalizando 15 articulações.

O tempo entre a lesão medular e o diagnóstico de OH variou de 3 a 7 meses (média 4,9 meses), o tempo entre encaminhamento e realização da radioterapia variou de 1 a 30 dias, média de 11,5 dias. A média de seguimento foi de 23,3 meses, variando de 4 a 44 meses.

Foi realizada radioterapia com 800 cGys em dose única, porém em dois casos foram utilizadas doses maiores de 2.000 e 3.200 cGys. Não foi observado efeito adverso em nenhum paciente.

Na avaliação clínica, não houve piora da ADM em nenhum caso. Nove articulações mantiveram a ADM após o tratamento e seis apresentaram discreta melhora (Tabela 2).

Antes da radioterapia quatro articulações apresentavam OH classificadas como grau I, três como grau II, sete como grau III e uma como grau IV. Após a radioterapia houve progressão da OH em uma articulação, que passou de grau III para grau IV, as demais foram mantidas (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A OH ocorre em 10-53% dos portadores de lesão medular e pode tornar-se uma morbidade incapacitante na reabilitação desses pacientes.³⁻⁶ A incidência da OH varia de acordo com o método diagnóstico empregado, uma vez que a cintilografia detecta a ossificação numa fase mais precoce que a radiografia simples. Quanto mais precoce for o diagnóstico e a intervenção, menor será o impacto na qualidade de vida.

Tabela 2
Flexão máxima do quadril medida em graus antes e após tratamento.

| Articulações | Pré | Pós |
|--------------|-----|-----|
| 1 | 90 | 90 |
| 2 | 85 | 90 |
| 3 | 100 | 100 |
| 4 | 90 | 100 |
| 5 | 40 | 40 |
| 6 | 20 | 20 |
| 7 | 70 | 70 |
| 8 | 75 | 75 |
| 9 | 80 | 90 |
| 10 | 90 | 90 |
| 11 | 70 | 100 |
| 12 | 80 | 90 |
| 13 | 80 | 80 |
| 14 | 80 | 90 |
| 15 | 90 | 90 |
| X | 76 | 81 |
| Mi | 80 | 90 |

Tabela 3
Classificação radiográfica da OH antes e após tratamento.

| Pós | Pré | | | |
|-------|-----|----|-----|----|
| | I | II | III | IV |
| I | 4 | 0 | 0 | 0 |
| II | 0 | 3 | 0 | 0 |
| III | 0 | 0 | 6 | 0 |
| IV | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total | | | | 15 |

Teste Kappa Z calculado = 5,67 (p<0,001)

Teste de MacNemar X² = 1,00 NS

Concordância diagonal (inalterada) 93,3%

Concordância acima da diagonal (melhora) 0,0%

Concordância a baixo da diagonal (piora) 6,7%

Na anamnese é importante considerar o tempo de lesão medular, a queixa da limitação da ADM e o aparecimento dos sinais e sintomas de edema, calor, rubor e dor. No exame físico é medida a ADM e pode ser observado sinais flogísticos peri-articulares. Utilizamos à radiografia simples de bacia anteroposterior e perfil dos quadris para confirmar o diagnóstico. A cintilografia de três fases com tecnécio é o melhor método para o diagnóstico precoce da OH^{15,16} porém, é um exame pouco disponível na rede pública em nosso país e podemos realizar a radiografia já na primeira avaliação do paciente.

Talvez estejamos subdiagnosticando a OH na fase assintomática e por isso a incidência em nosso estudo foi menor do que a descrita na literatura.³⁻⁵ No entanto, a busca ativa por novos casos é realizada em todas as consultas subsequentes, principalmente no primeiro ano de lesão. Dessa forma, os pacientes que não foram diagnosticados na triagem ainda podem ser tratados.

Geralmente, o processo de OH tem início ao redor de dois meses

após a lesão medular.^{6,11,12} Neste trabalho, a média do tempo entre a lesão medular e o diagnóstico da ossificação foi de 4,9 meses. Tal diferença na nossa casuística em relação aos demais autores pode ser explicada pelo tempo que o paciente leva para chegar ao nosso centro de reabilitação, que é em média de 6 meses. Conseqüente a este intervalo de tempo, temos um número maior de OH madura, onde o tratamento é expectante, indicando-se a ressecção cirúrgica nos casos mais graves com o objetivo de aumentar a ADM.

A articulação mais acometida foi a do quadril, concordando com a observação feita por outros autores.^{2,6,11-14,24} Tivemos um caso de OH no cotovelo e dois no joelho, porém todas já estruturadas e por isso a radioterapia não foi indicada. Como todas as articulações com OH imatura estudadas foram do quadril, utilizamos o critério de classificação proposto por Brooker et al²⁶ que foi idealizado para graduar a gravidade do aspecto radiográfico da OH após artroplastia total do quadril. A OH considerada imatura era aquela que apresentava imagem algodoadosa na radiografia simples; quando a OH está estruturada, a imagem torna-se semelhante ao osso, com a mesma densidade e com bordas bem delimitadas.

A escolha pela radioterapia como tratamento primário deve-se à facilidade da aplicação em dose única e pela ausência de efeitos colaterais descritos até o momento na dose recomendada.^{13,14,18,24,25} No passado, utilizamos outras opções de tratamento como a indometacina e o etidronato. Porém essas drogas eram administradas por períodos longos, com duração de semanas a meses, e foram observados diversos efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais, além do alto custo para o paciente. Houve grande incidência de abandono do tratamento e com a interrupção do etidronato foi notada progressão da ossificação em alguns casos – tal observação foi descrita por outros autores.⁶

A radioterapia surgiu como modalidade efetiva na prevenção da ossificação heterotópica nas cirurgias ortopédicas de prótese de quadril.²⁴ Existem poucos estudos^{13,14,18, 25} que mostram o uso da radioterapia no tratamento primário da OH em pacientes com lesão medular. A dose utilizada é de 800 a 1.000 cGy, é uma dose baixa e com efeito anti-inflamatório.

O tempo de seguimento do nosso estudo foi de 23,3 meses (variando de 4 a 44 meses). Durante este período não ocorreu piora clínica em nenhum paciente e não foi observado efeito colateral com o tratamento proposto.

Quatorze das 15 articulações não apresentaram piora ou novos focos de ossificação, uma articulação apresentou progressão com a ossificação passando de III para IV, conforme a classificação de Brooker et al,²⁶ mas a ADM manteve-se a mesma. No caso mais grave onde o paciente apresentava grande redução da ADM e OH classificada como IV a radioterapia foi empregada com o objetivo de estabilizar a ossificação para posterior ressecção cirúrgica.

Não houve piora da ADM em nenhum caso e em nove articulações foi notado melhora discreta da amplitude. Desde o início do acompanhamento os pacientes eram orientados a manter cinesioterapia passiva e sem movimentos bruscos para evitar microtraumatismo na tentativa de preservar a ADM. Acreditamos que a melhora da ADM deve-se também ao processo de reabilitação e não somente ao uso da radioterapia.

Não houve melhora da imagem radiográfica em nenhum caso. Nos dois estudos realizados por Sautter-Bihl et al^{13,14} também não foi evidenciado regressão.

CONCLUSÃO

Concluimos que os pacientes tratados precocemente com radioterapia não apresentaram progressão significativa da OH e que a radioterapia é um método seguro e de fácil aplicação. Estudos prospectivos randomizados comparando a eficácia e custo benefício da radioterapia e outras formas de tratamento para OH pós lesão medular são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Pape HC, Marsh S, Morley JR, Krettek C, Giannoudis PV. Current concepts in the development of heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(6):783-7.
2. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med.* 2002;43(3):346-53.
3. Wittenberg RH, Peschke U, Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(2):215-8.
4. Garland DE. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(233):86-101.
5. Garland DE, Shimoyama ST, Lugo C, Barras D, Gilgoff I. Spinal cord insults and heterotopic ossification in the pediatric population. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(245):303-10.
6. van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2002;40(7):313-26.
7. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(263):13-29.
8. Colachis SC 3rd, Clinchot DM, Venesy D. Neurovascular complications of heterotopic ossification following spinal cord injury. *Paraplegia.* 1993;31(1):51-7.
9. Paul SM, Hammerman A, Stoddard E. Heterotopic ossification causing extrinsic compression of the deep venous system of the lower extremity (abstract). *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69:760.
10. Riklin C, Baumberger M, Wick L, Michel D, Sauter B, Knecht H. Deep vein thrombosis and heterotopic ossification in spinal cord injury: a 3 year experience at the Swiss Paraplegic Centre Nottwil. *Spinal Cord.* 2003;41(3):192-8.
11. Wick L, Berger M, Knecht H, Glücker T, Ledermann HP. Magnetic resonance signal alterations in the acute onset of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Eur Radiol.* 2005;15(9):1867-75.
12. Kluger G, Kochs A, Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence. *J Child Neurol.* 2000;15(6):406-13.
13. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2000;38(1):33-6.
14. Sautter-Bihl ML, Hültenschmidt B, Liebermeister E, Nanassy A. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase-I/II study. *Strahlenther Onkol.* 2001;177(4):200-5.
15. Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1997;35(3):158-62.
16. Snoecx M, De Muyck 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(8):464-8.
17. Bodley R, Jamous A, Short D. Ultrasound in the early diagnosis of heterotopic ossification in patients with spinal injuries. *Paraplegia.* 1993;31(8):500-6.
18. Maier D. Heterotopic ossification spinal cord injury. Management through early diagnosis and therapy. *Orthopade.* 2005;34(2):120-7.

19. 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(12):707-10.
20. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord*. 2001;39(7):370-4.
21. Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. *Spinal Cord*. 2005;43(10):604-10.
22. Garland DE, Alday B, Venos KG, Vogt JC. Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;(176):197-200.
23. Banovac K, Gonzalez F, Wade N, Bowker JJ. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia*. 1993;31(10):660-6.
24. Balboni TA, Gobezie R, Mamon HJ. Heterotopic ossification: Pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1289-99.
25. Schaeffer MA, Sosner J. Heterotopic ossification: treatment of established bone with radiation therapy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76(3):284-6.
26. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am*. 1973;55(8):1629-32.
27. Siegel S, Castellan NJ Jr. *Nonparametric statistics*. 2.ed. New York: McGraw-Hill; 1988.