Eficácia do ibuprofeno após artroplastia total de quadril para prevenção de ossificação heterotópica: Revisão sistemática e metanálise*

Efficacy of Ibuprofen after Total Hip Arthroplasty to Prevent Heterotopic Ossification: Systematic Review and Meta-Analysis

Muhammad Ali Tariq[1] Bilal Ahmed[1] Shehryar Shaikh[1] Hamza Amin[2] Syed Uzair Ali[1]

[1] Departamento de Cirurgia Ortopédica, Dow International Medical College, Karachi, Paquistão
[2] Departamento de Cirurgia Ortopédica, Dr. Ruth K. M. Pfau Civil Hospital, Karachi, Paquistão

Endereço para correspondência Muhammad Ali Tariq, M.B.B.S., Department of Orthopaedic Surgery, Dow International Medical College, Suparco Road, Karachi, Paquistão (e-mail: m.alitariqpk@gmail.com).

Rev Bras Ortop 2023;58(3):378–387.

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados (ECRs) relevantes para determinar o papel do ibuprofeno, sua dose ideal, e a duração do tratamento na prevenção de ossificação heterotópica (OH) após a artroplastia total primária do quadril (ATQ). Uma pesquisa bibliográfica foi feita nos bancos de dados PubMed/MEDLINE e Cochrane Library para a obtenção de ECRs que comparassem o uso de ibuprofeno e de placebo como profilaxia para OH em pacientes submetidos à ATQ. Os principais desfechos deste estudo foram ocorrência geral de OH, classificação de Brooker da OH, e complicações gastrintestinais. No total, 27 artigos foram identificados nos bancos de dados e 4 estudos, com 1.153 pacientes, foram incluídos na análise final. Em comparação ao placebo, o uso de ibuprofeno reduziu a incidência de OH aos 3 e 12 meses de acompanhamento e a incidência de OH Brooker II e III ($p < 0,05$). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos que receberam ibuprofeno e placebo em termos de interrupção do tratamento devido a complicações gastrintestinais ou da incidência de OH Brooker I e IV ($p > 0,05$). Os dados existentes indicam que o ibuprofeno é seguro e eficaz na redução da incidência total de OH e de OH Brooker II e III durante o acompanhamento. No entanto, as conclusões são limitadas devido ao pequeno número de estudos; logo, mais estudos

Palavras-chave
- artroplastia de quadril
- ossificação heterotópica
- ibuprofeno
- metanálise

* *Estudo desenvolvido no Departamento de Cirurgia Ortopédica, Dow International Medical College, Karachi, Paquistão*

recebido
01 de Setembro de 2021
aceito
14 de Março de 2022

DOI https://doi.org/10.1055/s-0042-1748947.
ISSN 0102-3616.

© 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

clínicos de alta qualidade são necessários para o desenvolvimento de diretrizes em relação à dose e duração ideal da terapia.

Abstract

The objective of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of relevant randomized control trials (RCTs) to determine the role of ibuprofen, as well as the optimum dose and duration of therapy, in preventing the incidence of heterotopic ossification (HO) after primary total hip arthroplasty (THA). A literature search was performed using the PubMed/MEDLINE and Cochrane Library databases for RCTs that compared the use of ibuprofen versus placebo as prophylaxis for HO in patients after THA. The main outcomes for this study were overall occurrence of HO, occurrence according to the Brooker classification, and gastrointestinal complications. A total of 27 potential articles were identified from the database. Eventually, four trials with 1,153 patients were included in the final analysis. When compared with placebo, the use of ibuprofen is associated with a reduction in the incidence of HO at the 3- and 12-month follow-up appointments, as well as the incidence of Brooker II and III HO ($p < 0.05$). However, there was no significant difference between the ibuprofen and placebo groups in terms of treatment discontinuation due to gastrointestinal complications or the incidence of Brooker I and IV HO ($p > 0.05$). The existing data indicates that ibuprofen is safe and efficacious in reducing the total incidence of HO along with Brooker II and III HO at follow-up. However, due to the small number of studies, the conclusions are limited; therefore, more high-quality clinical trials are required to develop guidelines for optimal dose and duration of therapy.

Keywords

- arthroplasty, replacement, hip
- ossification heterotopic
- ibuprofen
- meta-analysis

Introdução

A artroplastia total do quadril (ATQ) é considerada um dos procedimentos mais eficazes e bem-sucedidos no campo da ortopedia.[1] É uma cirurgia comumente realizada para o tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide, necrose avascular, displasia do desenvolvimento e diversas outras doenças do quadril. O deslocamento do implante, feridas ou infecções da articulação do quadril, fraturas intraoperatórias e periprotéticas são complicações comuns da ATQ.[2,3] Outra possível complicação bem conhecida da ATQ é a ossificação heterotópica (OH), definida como o desenvolvimento de osso ectópico na estrutura de tecido mole. De modo geral, a OH não tem manifestações clínicas, mas os casos sintomáticos são clinicamente caracterizados por limitações de mobilidade por redução da amplitude de movimento, dor intensa, edema em membros inferiores, rigidez e, em casos graves, mas raros, anquilose completa no período pós-operatório.[4] O sistema de classificação de Brooker (graus I–IV) é bastante utilizado para a avaliação e estratificação da gravidade da OH em pacientes submetidos à ATQ.[5]

Uma metanálise relatou que a incidência média de OH é de 30%.[6] Além de fatores de risco bem conhecidos, como sexo masculino, histórico de cirurgia de quadril, e desenvolvimento de OH, o risco da doença é maior em associação a algumas patologias sistêmicas, como hiperostose esquelética idiopática difusa, doença de Paget, espondilite anquilosante, e osteoartropatia hipertrófica.[3,7,8] Além desses fatores, a incidência de OH também depende da abordagem cirúrgica utilizada para ATQ; a abordagem lateral direta e anterior direta são associadas a um maior risco em comparação à abordagem posterior.[9,10] Hoje, radioterapia e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os dois métodos aceitos para a prevenção da OH no pós-operatório.[11] A radioterapia inibe a formação de OH por diminuir a velocidade de divisão das células osteoprogenitoras e inibir a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos maduros. No entanto, seu uso é restrito devido ao aumento do custo do tratamento e ao maior risco de desenvolvimento de neoplasia de tecidos moles.[12,13] Os AINEs inibem a enzima cicloxigenase (COX), limitando a formação de prostaglandinas, em especial prostaglandina E_2. Os AINEs são benéficos na prevenção de OH após a ATQ, e diversos fármacos dessa classe são comumente usados na profilaxia da OH.[14]

Embora o ibuprofeno, um AINE não seletivo, tenha sido muito empregado na prevenção da OH, ainda não há metanálises relevantes sobre seu uso como agente profilático da OH após a ATQ. O foco desta revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados (ECRs) é a avaliação da eficácia e segurança do ibuprofeno na profilaxia da OH após a cirurgia de quadril, especificamente ATQ primária.

Métodos

Pesquisa bibliográfica

Bancos de dados eletrônicos, inclusive PubMed/MEDLINE e Cochrane Library, foram pesquisados até 26 de abril de 2021 sem restrição de idioma das publicações. Formulamos uma estratégia de busca combinando palavras-chave e termos MeSH e o operador booleano AND/OR (E/OU). A ►**Tabela 1**

mostra a estratégia detalhada de pesquisa no PubMed/MEDLINE. Como este artigo é uma metanálise de trabalhos publicados, não houve necessidade de aprovação pelo comitê de ética ou conselho institucional de revisão científica. Além disso, as listas de referência dos artigos incluídos e publicados anteriormente foram pesquisadas para obtenção de mais estudos relevantes que atendessem aos critérios de elegibilidade. Esta revisão sistemática e metanálise seguiu as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).[15]

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram determinados de acordo com o princípio PICOS (População, Intervenção, Comparador, Desfechos [*Outcomes*, no original em inglês] e Delineamento Experimental [*Study Design*, no original em inglês]). 1) População: pacientes submetidos à artroplastia primária do quadril, 2) Intervenção: administração pós-operatória de ibuprofeno (em qualquer dose e duração do tratamento), 3) Comparador: placebo, 4) Desfecho: incidência de OH no acompanhamento radiológico, 5) Delineamento Experimental: Estudo controlado randomizado. Os estudos foram excluídos se fossem: (1) Estudos com dados incompletos para realização da análise; (2) Ensaios controlados não randomizados, estudos comparativos, ensaios quase randomizados, artigos editoriais, carta ao editor, estudos de coorte, artigo de revisão, metanálises, opinião de especialistas, artigos de conferências, ou livros; (3) Estudos em animais, cadáveres, e *in vitro*; (4) publicações repetidas ou sobrepostas do mesmo autor ou instituição.

Coleta de dados e medidas de desfecho

Dois autores participaram da extração dos seguintes dados de cada um dos estudos incluídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, país de origem do estudo, dados demográficos dos pacientes, esquema terapêutico de cada grupo, tamanho da amostra total do estudo e acompanhamentos radiológicos. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os desfechos desta metanálise são os seguintes: incidência geral de OH durante o acompanhamento, incidência de OH de acordo com a classificação de Brooker e interrupção do tratamento por complicações gastrintestinais

Avaliação de qualidade metodológica

Dois autores examinaram a qualidade dos estudos elegíveis e, em caso de discrepâncias, um terceiro autor foi consultado. A qualidade metodológica dos estudos que atenderam aos critérios de inclusão foi avaliada com a ferramenta Cochrane Collaboration de determinação de risco de viés no programa Review Manager, versão 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca).[16] Nesta análise, cada estudo foi avaliado quanto à alocação, randomização, cegamento de participante, cegamento da equipe, cegamento do avaliador, relato seletivo, dados incompletos e fonte desconhecida de viés.

Análise estatística

A metanálise foi conduzida no programa R versão 4.0.3 de RStudio Desktop versão 1.4 (R Foundation for Statistical Computing, Boston, MA, EUA). Os dados foram agrupados segundo o modelo de efeitos aleatórios DerSimonian-Laird e

Tabela 1 Estratégia de busca no PubMed

Número da estratégia	Pesquisa
#1	heterotopic ossification [MeSH Terms] *(ossificação heterotópica [Termos MeSH])*
#2	heterotopic ossification* [TIAB] OR heterotopic ossify* [TIAB] OR periarticular ossification* [TIAB] OR periarticular ossify* [TIAB] OR ectopic ossification* [TIAB] OR ectopic ossify* [TIAB] OR pathological ossification* [TIAB] OR pathological ossify* [TIAB] *(ossificação heterotópica* [TIAB] OU osso heterotópico* [TIAB] OU ossificação periarticular* [TIAB] OU osso periarticular* [TIAB] OU ossificação ectópica* [TIAB] OU osso ectópico* [TIAB] OU ossificação patológica* [TIAB] OU osso patológico [TIAB])*
#3	Arthroplasty [MeSH Terms] OR hip arthroplasty [MeSH Terms] hip prosthesis [MeSH Terms] OR hip replacement [MeSH Terms] *(artroplastia [Termos MeSH] OU artroplastia de quadril [Termos MeSH] OU prótese de quadril [Termos MeSH] OU artroplastia de quadril [Termos MeSH])*
#4	hip arthroplasty [TIAB] OR hip replacement* [TIAB] OR hip prosthesis [TIAB] OR hip prosthetic* [TIAB] *(artroplastia de quadril [TIAB] OU artroplastia de quadril* [TIAB] OU prótese de quadril [TIAB] OU quadril protético* [TIAB])*
#5	Ibuprofen [MeSH Terms] *(Ibuprofeno [Termos MeSH])*
#6	Ibuprofen [TIAB] OR Advil [ALL] OR Ibutab [ALL] OR Motrin [ALL] OR Brufen [ALL] OR Motrin [ALL] *(Ibuprofeno [TIAB] OU Advil [TODOS] OU Ibutab [TODOS] OU Motrin [TODOS] OU Brufen [TODOS] OU Motrin [TODOS])*
#7	#1 OR *(OU)* #2
#8	#3 OR *(OU)* #4
#9	#5 OR *(OU)* #6
#10	#7 AND *(E)* #8 AND *(E)* #9

riscos relativos (RRs) com intervalo de confiança (IC) de 95% (IC) foram calculados.[17] A heterogeneidade estatística foi determinada com o teste do qui-quadrado (x^2) e I^2. O valor de $I^2 > 75\%$ indicou alto nível de heterogeneidade, $I^2 > 50\%$ indicou nível moderado de heterogeneidade, e $I^2 < 50\%$ indicou baixo nível de heterogeneidade.[18] O gráfico em funil foi usado para detecção do viés de publicação. O significado estatístico foi de $p < 0{,}05$.

Resultados

Resultados da pesquisa e características do estudo

A ►**Fig. 1** resume o processo de seleção de estudos. A pesquisa nos bancos de dados identificou um total de 27 estudos. Após a remoção dos estudos duplicados, fizemos uma triagem dos artigos com base no título e resumo. Onze artigos com texto completo foram selecionados para avaliação segundo os critérios de inclusão. Por fim, quatro ECRs foram incluídos na metanálise.[19–22]

Características do estudo

Os 4 estudos publicados entre 1985 e 2006 representam um total de 1.153 pacientes, com amostras de 50 a 902 participantes. Três estudos foram realizados na Suécia e um ocorreu na Austrália e na Nova Zelândia. A idade dos participantes desses ensaios variou de 66 a 70 anos. A dose diária de ibuprofeno administrada variou de 1.200 mg a 1.500 mg por um período pós-operatório de 7 a 92 dias. A ►**Tabela 2** mostra as características gerais dos estudos incluídos.

Resultados da metanálise

Incidência de OH em 3 meses de acompanhamento

Dois estudos com 194 participantes relataram dados sobre a incidência de OH em 3 meses de acompanhamento.[20,22]

A incidência relatada de OH em 3 meses foi de 13,67% no grupo ibuprofeno e 43,10% no grupo controle. Os resultados agrupados indicam que o uso de ibuprofeno foi associado a uma redução significativa na ocorrência de OH 3 meses após

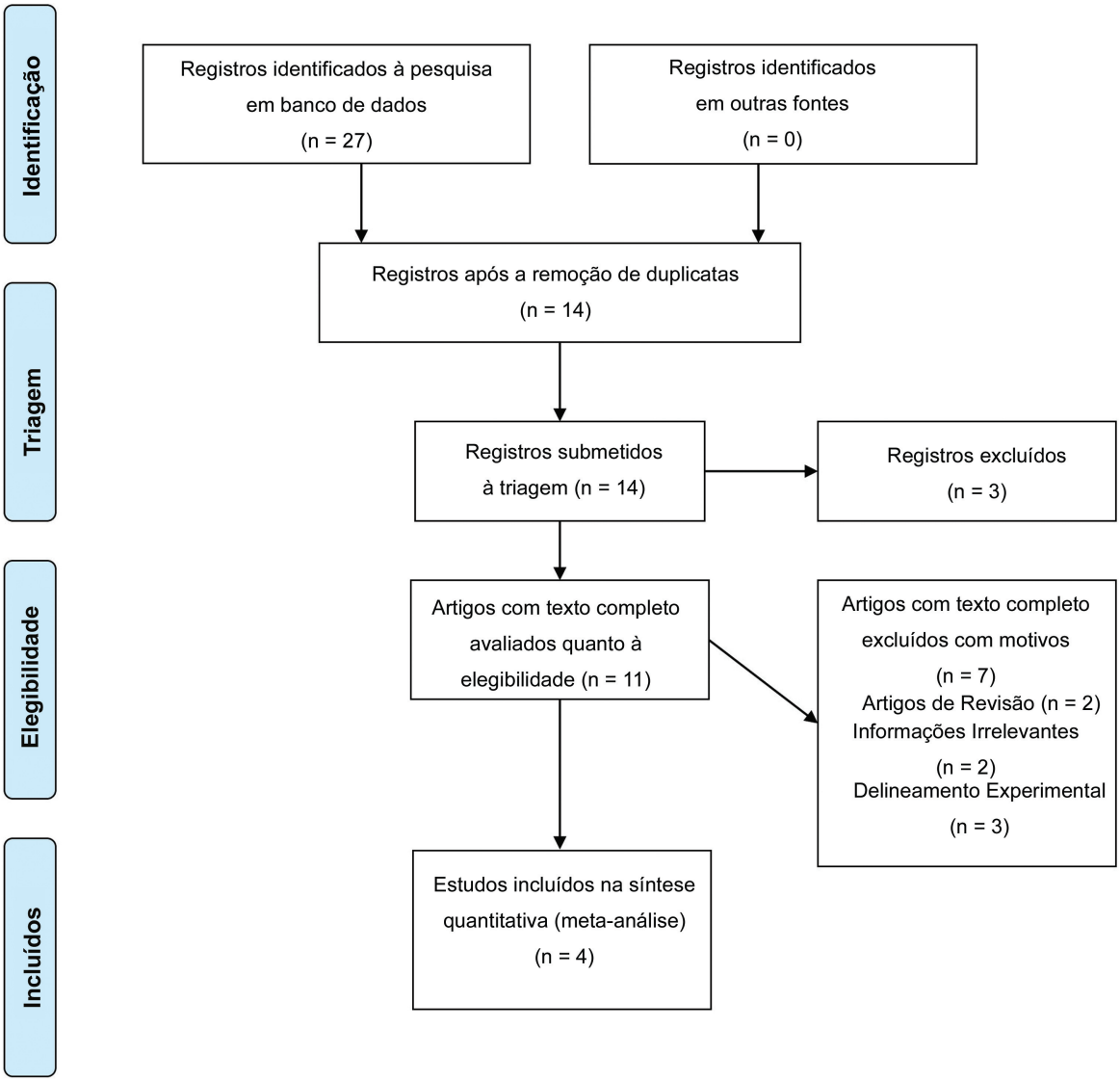

Fig. 1 Fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*) resumindo o processo de escolha dos estudos clínicos relevantes.

Tabela 2 Características gerais dos estudos incluídos

Autor	Ano	País	Tratamento				Pacientes			
			Delineamento experimental	Intervenção – dose diária (mg)	Controle	Duração (dias)	Acompanhamento radiológico (meses)	Homens (%)	Idade média (anos)	Amostra	Desistências
Elmstedt	1985	Suécia	ECR	Ibuprofeno, 1.200	Placebo	92	1.4, 3, 6, 12	53	70/70	50	7
Ahrengat	1994	Suécia	ECR	Ibuprofeno, 1.500	Placebo	10	2, 12	47	70/70	57	10
Persson	1998	Suécia	ECR	Ibuprofeno, 1.200	Placebo	21[(A)], 7[(B)]	3, 12	N/D	N/D	144	15
Fransen	2006	Austrália, Nova Zelândia	ECR	Ibuprofeno, 1.200	Placebo	14	12	54	66/67	902	49

Abreviaturas: ECR, estudo controlado randomizado; N/D, não declarado.
[A]Ibuprofeno por 21 dias.
[B]Ibuprofeno por 8 dias, e depois 2 semanas de placebo.

a cirurgia. (RR = 0,33 [IC 95%, 0,20–0,54]; $p < 0,01$; $I^2 = 0,0\%$) (►**Fig. 2A**).

Incidência de OH em 12 meses de acompanhamento

Todos os estudos, com o total de 1.153 pacientes, relataram dados sobre a incidência de OH em 12 meses de acompanhamento.[19–22]

A incidência relatada de OH em 12 meses foi de 27,89% no grupo ibuprofeno e 45,85% no grupo controle. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi moderada ($I^2 = 66\%$). Por isso, procedemos a uma análise de subgrupo da dose diária de ibuprofeno. A administração diária de 1.200 mg/dia de ibuprofeno reduziu significativamente a ocorrência de OH aos 12 meses de após a cirurgia (RR= 0,53 [IC 95%, 0,39–0,74]; $p < 0,01$) (►**Fig. 2B**).

Interrupção do tratamento por complicações gastrintestinais

Todos os quatro estudos, com o total de 1.153 pacientes, relataram dados sobre a interrupção do tratamento por complicações gastrintestinais.[19–22] A incidência relatada de interrupção do tratamento no grupo ibuprofeno foi de 11,71% e, no grupo controle, de 7,85%. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (RR = 1,40 [IC 95%, 0,97–2,01]; $p = 0,07$; $I^2 = 0,0\%$) (►**Fig. 2C**).

Incidência de OH Brooker I

Três estudos, com um total de 1.103 pacientes, relataram dados sobre a incidência de OH Brooker I.[19–21] A incidência relatada de OH Brooker I no grupo ibuprofeno foi de 19,9% e, no grupo controle, de 25,6%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na incidência de OH Brooker I (RR = 0,86 [IC 95%, 0,54–1,37]; $p = 0,52$; $I^2 = 49,0\%$) (►**Fig. 3A**)

Incidência de OH Brooker II

Três estudos, com um total de 1.103 pacientes, relataram dados sobre a incidência de OH Brooker II.[19–21] A incidência relatada foi de 6,71% no grupo ibuprofeno e 10,7% no grupo controle. Os resultados sugerem que houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos; o uso de ibuprofeno foi associado à redução de 36% na incidência de OH Brooker II (RR = 0,64 [IC 95%, 0,43–0,97]; $p = 0,04$; $I^2 = 0,0\%$) (►**Fig. 3B**).

Incidência de OH Brooker III

Três estudos, com um total de 1.103 pacientes, relataram dados sobre a incidência de OH Brooker III.[19–21] A incidência relatada foi de 2,37% no grupo ibuprofeno e 6,69% no grupo controle. Nossa análise indica que o ibuprofeno teve um impacto estatisticamente significativo na prevenção do desenvolvimento de OH Brooker III no período pós-operatório (RR = 0,38 [IC 95%, 0,20–0,73]; $p = < 0,01$; $I^2 = 0,0\%$) (►**Fig. 3C**).

Incidência de OH Brooker IV

Três estudos, com um total de 1.103 pacientes, relataram dados sobre a incidência de OH Brooker IV.[19–21] A incidência relatada foi de 0,39% no grupo ibuprofeno e 1,72% no grupo

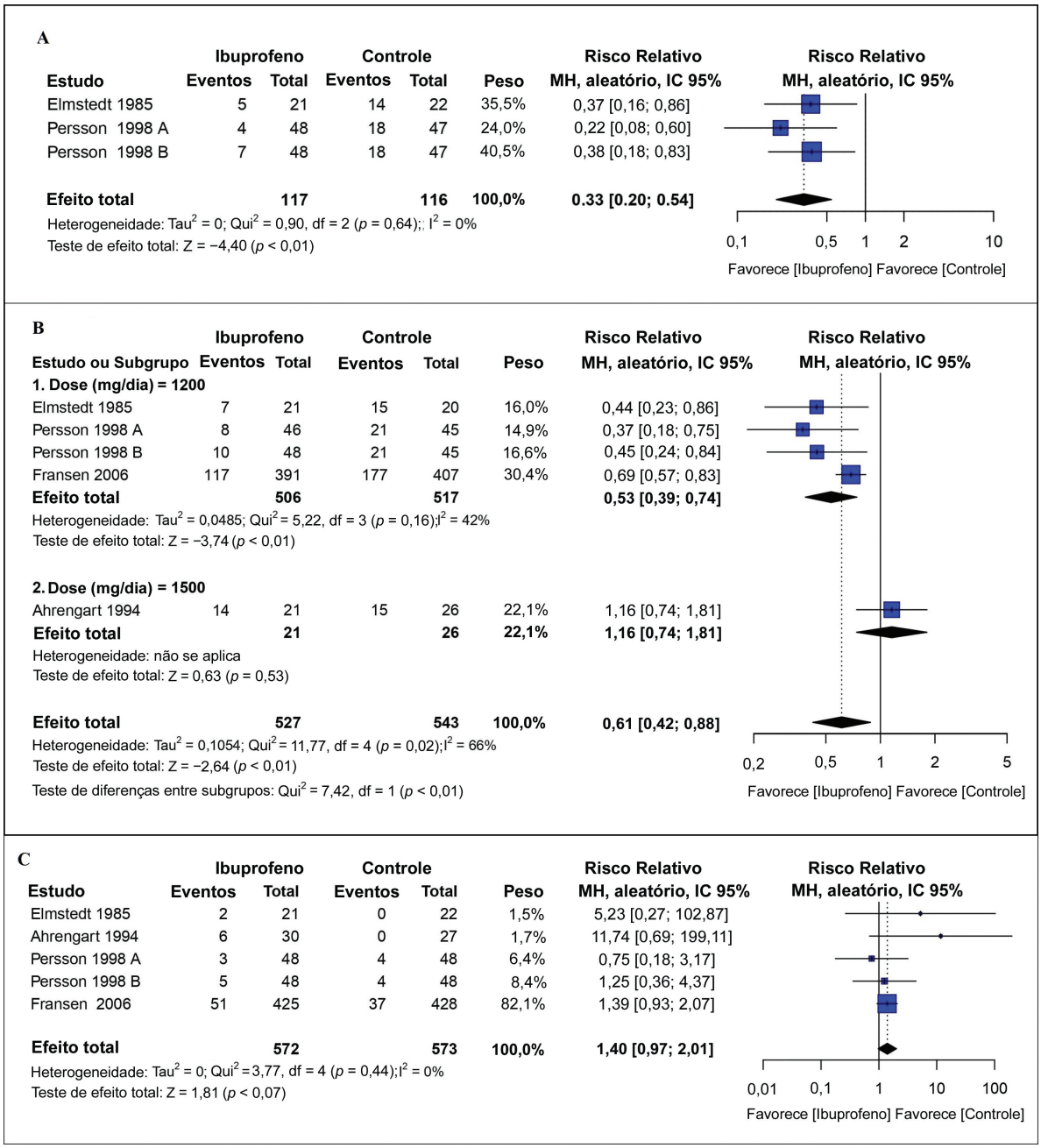

Fig. 2 **(A)** Gráfico em floresta (*forest plot*) em 3 meses de acompanhamento comparando a ocorrência de ossificação heterotópica (OH) entre os dois grupos. **(B)** Gráfico em floresta em 12 meses de acompanhamento comparando a ocorrência de OH entre os dois grupos. **(C)** Gráfico em floresta comparando a interrupção do tratamento por efeitos colaterais gastrintestinais entre os dois grupos. MH, Mantel-Haenszel; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; df, graus de liberdade.

controle. O resultado combinado indica que o uso de ibuprofeno não teve impacto significativo na prevenção do desenvolvimento de OH Brooker IV em comparação ao placebo (RR = 0,36 [IC 95%, 0,11–1,22]; $p = 0,10$; $I^2 = 0,0\%$) (►**Fig. 3D**).

Avaliação de qualidade metodológica e viés de publicação

A Fig. 4A resume a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos. Os quatro estudos incluídos foram descritos como ECRs. Três estudos relataram métodos adequados de randomização, e apenas um descreveu claramente o processo de ocultação de alocação. O cegamento dos participantes e da equipe foi realizado em todos os quatro estudos. O cegamento da avaliação de desfechos não foi relatado com clareza em três estudos. Todos os artigos incluídos apresentaram um baixo risco de viés de cegamento dos participantes, cegamento da equipe, dados incompletos e relato seletivo de desfechos. Três estudos apresentavam risco não esclarecido de outros vieses. A inspeção visual revela a assimetria no gráfico em funil de avaliação de publicação (►**Fig. 4B**). De modo geral, quando menos de 10 estudos são incluídos em uma metanálise, a assimetria do gráfico em funil é considerada não significativa.[23] Como apenas quatro estudos foram incluídos nesta

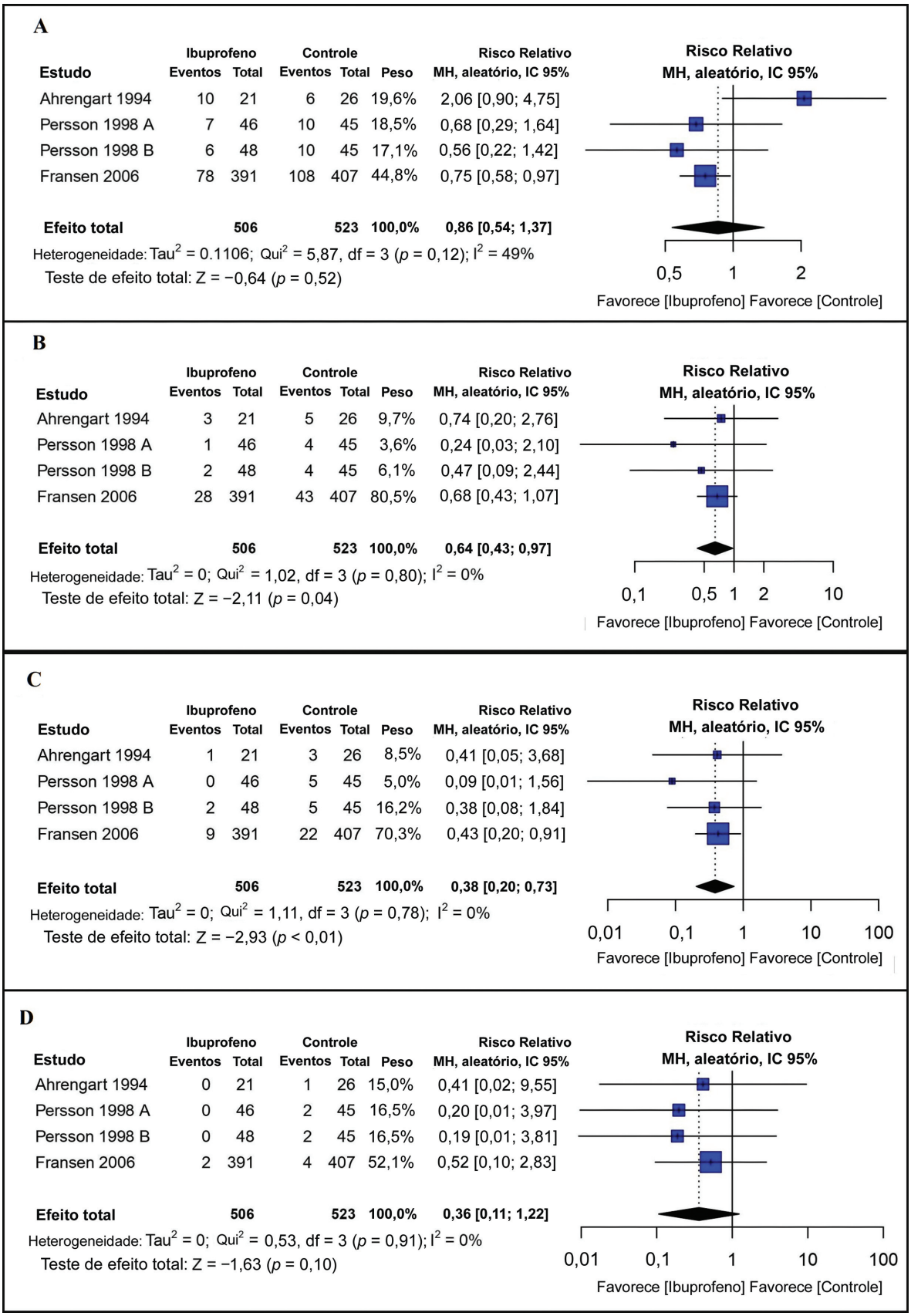

Fig. 3 **(A)** Gráfico em floresta (*forest plot*) da incidência de ossificação heterotópica (OH) Brooker I após a cirurgia entre os dois grupos. **(B)** Gráfico em floresta da incidência de OH Brooker II após a cirurgia entre os dois grupos. **(C)** Gráfico em floresta da incidência de OH Brooker III após a cirurgia entre os dois grupos. **(D)** Gráfico em floresta da incidência de OH Brooker IV após a cirurgia entre os dois grupos.

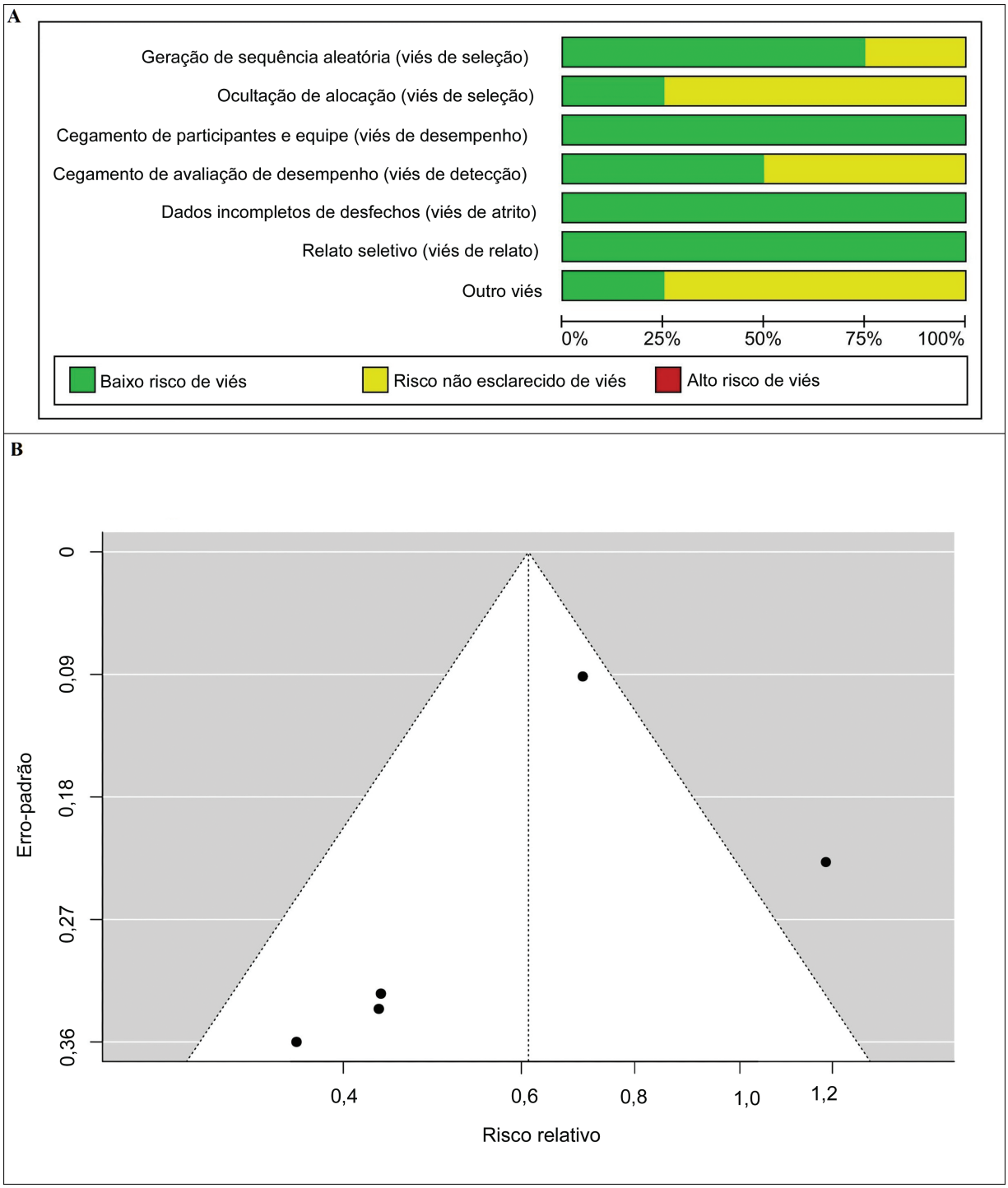

Fig. 4 **(A)** Gráfico de risco de viés: opiniões dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentadas como porcentagens, em todos os estudos incluídos. **(B)** O gráfico em funil ilustra a avaliação de viés de publicação.

metanálise, não realizamos o teste de regressão de Egger para avaliação estatística da assimetria.

Discussão

Até onde temos conhecimento, esta é a única metanálise até o momento que avalia a eficácia do ibuprofeno em comparação ao placebo na prevenção da OH após a artroplastia primária do quadril. Os principais achados indicam que o ibuprofeno foi bem-sucedido na redução da incidência de OH em 3 e 12 meses de acompanhamento. Além disso, não foi observada diferença na incidência de interrupção do tratamento por complicações gastrintestinais entre os dois grupos. A etiologia mais comum da OH é adquirida ou não genética, como complicações de cirurgias como artroplastias, reparos de fraturas, traumas neurogênicos e musculoesqueléticos; entretanto, também há causas genéticas raras.[24,25] Semelhante à consolidação de fraturas, o desenvolvimento de OH se deve a uma combinação

de ossificação intramembranosa e endocondral. A patogênese da OH é dependente desses três fatores: estímulos incitantes, ambiente permissivo e células precursoras osteogênicas.[24–26]

Anti-inflamatórios não-esteroides não seletivos (por exemplo, ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, naproxeno) ou seletivos (por exemplo, celecoxibe, meloxicam, rofecoxibe) são rotineiramente usados na profilaxia de OH após a cirurgia de quadril.[27–30] Uma metanálise recente de Shapira et al.[11] relatou que os AINEs não seletivos e seletivos são igualmente eficazes na prevenção da OH. Em nossa revisão, o estudo de Persson et al.[20] indicou que a administração de ibuprofeno por 7 ou 21 dias após a cirurgia foi igualmente eficaz na redução da incidência de OH. Um estudo semelhante avaliou a administração de indometacina por 3, 7 , ou 42 dias para prevenção da formação de OH; o uso de indometacina pelo período mais longo, ou seja, 42 dias, não teve resultados positivos, mas aumentou a incidência de complicações, enquanto o tratamento por 7 dias teve os resultados mais benéficos.[31] Portanto, mais investigações são recomendadas para determinar a eficácia do tratamento profilático mais curto, o que pode evitar os efeitos indesejáveis do ibuprofeno. O uso de AINEs não seletivos foi acompanhado por sintomas gastrintestinais devido ao bloqueio de cicloxigenase I (COX-I) e cicloxigenase II (COX-II); os AINEs inibidores seletivos de COX-II foram menos associados a efeitos colaterais gastrintestinais.[32] No entanto, os possíveis resultados positivos dos AINEs seletivos para COX-II ainda merecem cautela devido ao risco de complicações cardiovasculares, como observado por Macfarlane et al.[33] Estudos apontam que o AINE seletivo etoricoxibe tende a causar instabilidade da pressão arterial, enquanto o rofecoxibe foi retirado do mercado.[34,35] O grupo Cross Trial Safety realizou uma metanálise sobre o risco cardiovascular do celecoxibe e encontrou evidências de risco de eventos cardiovasculares relacionado à dose.[36] A decisão de administrar ou não a profilaxia com AINEs seletivos deve variar de acordo com o paciente, com base nos fatores de risco pré-existentes e na possibilidade de efeitos adversos.

A classificação de Brooker é a mais utilizada na OH e baseada principalmente em radiografias anteroposteriores (AP) da pelve.[37] Essa classificação também foi usada nos estudos que analisamos, exceto no estudo de Elmstedt et al.,[22] que utilizou a classificação de Rosendahl. O sistema de Brooker atribui quatro graus de gravidade à formação de OH após ATQ. O grau I é categorizado por pequenas regiões ósseas distintas nos tecidos moles ao redor do quadril, o grau 2 consiste em exófitos ósseos originários da pelve ou da extremidade proximal do fêmur, com 1 cm entre as superfícies ósseas opostas; no grau 3, os exófitos ósseos diminuem a separação entre as superfícies ósseas opostas para menos de 1 cm e o grau 4 é descrito como anquilose óssea entre a pelve e o fêmur proximal.[37,38] Nossa análise indica que o uso de ibuprofeno reduziu de forma significativa a OH com classificação de Brooker II e III no último acompanhamento. Pacientes com OH grave, como aqueles com diagnóstico radiológico de Brooker III e IV, são de grande relevância clínica devido à dor intensa e limitação de mobilidade e funcionalidade. No entanto, os estudos incluídos tinham evidências limitadas para quantificação desses sintomas com medidas de desfechos relatadas pelo paciente, como Pontuação do Quadril de Harris (*Harris Hip Score*, HHS) e Pontuação de Desfecho de Deficiência e Osteoartrite do Quadril (*Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score*, HOOS).[39] Assim, é difícil determinar o impacto dos dois grupos de tratamento sobre o desfecho funcional. Isso dificulta dizer se o uso de ibuprofeno é correlacionado a qualquer melhora nos desfechos clínicos.

Esta análise tem os seguintes pontos fortes: primeiro, usamos uma metodologia abrangente na identificação de artigos no PubMed e na Cochrane Library. Em segundo lugar, o delineamento experimental dos estudos incluídos foi limitado a ECRs, que têm resultados confiáveis. Terceiro, usamos a análise de subgrupo para melhorar a robustez de nossos achados. Esta metanálise também tem limitações. Primeiro, poucos estudos foram identificados durante a pesquisa bibliográfica. Apesar disso, o número de pacientes foi significativo, com 1.153 indivíduos analisados nesta revisão. Em segundo lugar, os ECRs incluídos tinham algumas fraquezas metodológicas. Terceiro, como o número de estudos incluídos foi inferior a 10, não pudemos realizar o teste de regressão de Egger para a avaliação estatística da assimetria do gráfico em funil. Por fim, não encontramos nenhum estudo mais recente na pesquisa bibliográfica e o estudo clínico mais novo foi publicado em 2006.

Futuros estudos nesta área devem dar maior atenção ao delineamento metodológico, sendo duplo-cegos e relatar claramente a ocultação de alocação e o método de randomização. Como diferentes doses de ibuprofeno, entre 1.200 mg e 1.500 mg, foram administradas por dia por períodos distintos, mais estudos são necessários para determinar a melhor dose e duração do tratamento. Além disso, estudos futuros precisam avaliar de forma abrangente a relevância clínica da OH nos pacientes, utilizando medidas autorrelatadas de desfecho em relação à função e aos sintomas do quadril.

Conclusão

Em conclusão, o ibuprofeno pode ser usado para prevenção da OH após a ATQ devido ao seu efeito significativo sem aumento do risco de complicações gastrintestinais em comparação ao placebo.

Porém, propomos que mais pesquisas são necessárias para determinar a dose e a duração ideal do tratamento com ibuprofeno como agente profilático após a ATQ para a prevenção da OH.

Suporte Financeiro
Este estudo não recebeu nenhum auxílio ou suporte financeiro.

Conflito de Interesses
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1 Varacallo M, Chakravarty R, Denehy K, Star A. Joint perception and patient perceived satisfaction after total hip and knee

arthroplasty in the American population. J Orthop 2018;15(02): 495–499
2 Hansson S, Bülow E, Garland A, Kärrholm J, Rogmark C. More hip complications after total hip arthroplasty than after hemi-arthroplasty as hip fracture treatment: analysis of 5,815 matched pairs in the Swedish Hip Arthroplasty Register. Acta Orthop 2020; 91(02):133–138
3 Healy WL, Iorio R, Clair AJ, Pellegrini VD, Della Valle CJ, Berend KR. Complications of Total Hip Arthroplasty: Standardized List, Definitions, and Stratification Developed by The Hip Society. Clin Orthop Relat Res 2016;474(02):357–364
4 Rosteius T, Rausch V, Pätzholz S, et al. Incidence and risk factors for heterotopic ossification following periprosthetic joint infection of the hip. Arch Orthop Trauma Surg 2019;139(09): 1307–1314
5 Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LHJ Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. J Bone Joint Surg Am 1973;55(08): 1629–1632
6 Zhu Y, Zhang F, Chen W, Zhang Q, Liu S, Zhang Y. Incidence and risk factors for heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg 2015;135(09):1307–1314
7 Manrique J, Alijanipour P, Heller S, Dove M, Parvizi J. Increased Risk of Heterotopic Ossification Following Revision Hip Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection. Arch Bone Jt Surg 2018;6 (06):486–491
8 Eggli S, Woo A. Risk factors for heterotopic ossification in total hip arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121(09):531–535
9 Rüdiger HA, Dittrich M, Robinson J, et al. The Impact of Heterotopic Ossification on Self-Reported Outcomes After Total Hip Arthroplasty Using the Direct Anterior Approach. J Bone Joint Surg Am 2020;102(Suppl 2):91–98
10 van Erp JHJ, Massier JRA, Truijen S, Bekkers JEJ, Snijders TE, de Gast A. Heterotopic ossification in primary total hip arthroplasty using the posterolateral compared to the direct lateral approach. Arch Orthop Trauma Surg 2021;141(07):1253–1259
11 Shapira J, Yelton MJ, Chen JW, et al. Efficacy of NSAIDs versus radiotherapy for heterotopic ossification prophylaxis following total hip arthroplasty in high-risk patients: a systematic review and meta-analysis. Hip Int 2021:1120700021991115
12 Rosenberg DM, Onderdonk B, Majeed NK, et al. Radiation-Induced Sarcoma After Heterotopic Ossification Prophylaxis: A Case Report. JBJS Case Connect 2019;9(04):e0146
13 Strauss JB, Chen SS, Shah AP, Coon AB, Dickler A. Cost of radiotherapy versus NSAID administration for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(05):1460–1464
14 Kan SL, Yang B, Ning GZ, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Prophylaxis for Heterotopic Ossification after Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(18):e828
15 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DGPRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535
16 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928
17 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(03):177–188
18 Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557–560
19 Fransen M, Anderson C, Douglas J, et al; HIPAID Collaborative Group. Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. BMJ 2006;333(7567):519
20 Persson PE, Sodemann B, Nilsson OS. Preventive effects of ibuprofen on periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A randomized double-blind prospective study of treatment time. Acta Orthop Scand 1998;69(02):111–115
21 Ahrengart L, Blomgren G, Törnkvist H. Short-term ibuprofen to prevent ossification after hip arthroplasty. No effects in a prospective randomized study of 47 arthrosis cases. Acta Orthop Scand 1994;65(02):139–141
22 Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Törnkvist H. Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. Acta Orthop Scand 1985;56(01):25–27
23 Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2011;343:d4002
24 Nauth A, Giles E, Potter BK, et al. Heterotopic ossification in orthopaedic trauma. J Orthop Trauma 2012;26(12):684–688
25 Meyers C, Lisiecki J, Miller S, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. JBMR Plus 2019;3(04):e10172
26 Firoozabadi R, Alton T, Sagi HC. Heterotopic Ossification in Acetabular Fracture Surgery. J Am Acad Orthop Surg 2017;25 (02):117–124
27 Gebuhr P, Soelberg M, Orsnes T, Wilbek H. Naproxen prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. A prospective control study of 55 patients. Acta Orthop Scand 1991;62(03): 226–229
28 Wahlström O, Risto O, Djerf K, Hammerby S. Heterotopic bone formation prevented by diclofenac. Prospective study of 100 hip arthroplasties. Acta Orthop Scand 1991;62(05):419–421
29 Grohs JG, Schmidt M, Wanivenhaus A. Selective COX-2 inhibitor versus indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after hip replacement: a double-blind randomized trial of 100 patients with 1-year follow-up. Acta Orthop 2007;78(01):95–98
30 Legenstein R, Bösch P, Ungersböck A. Indomethacin versus meloxicam for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 2003;123(2-3):91–94
31 Sagi HC, Jordan CJ, Barei DP, Serrano-Riera R, Steverson B. Indomethacin prophylaxis for heterotopic ossification after acetabular fracture surgery increases the risk for nonunion of the posterior wall. J Orthop Trauma 2014;28(07):377–383
32 Zhu XT, Chen L, Lin JH. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97(31):e11649
33 Macfarlane RJ, Ng BH, Gamie Z, et al. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip and acetabular surgery. Expert Opin Pharmacother 2008;9(05):767–786
34 Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. Int J Rheumatol 2018;2018:1302835
35 Sibbald B. Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market. CMAJ 2004;171(09):1027–1028
36 Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al; Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Circulation 2008; 117(16):2104–2113
37 Hug KT, Alton TB, Gee AO. Classifications in brief: Brooker classification of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2015;473(06):2154–2157
38 Mary Jiayi T, Linda P, Michael P, et al. Potential discrepancy between plain films and CT scans in Brooker classification of heterotopic ossification. Br J Radiol 2017;90(1080):20170263
39 Nilsdotter A, Bremander A. Measures of hip function and symptoms: Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Hip and Knee Questionnaire. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S200–S207