

Avaliação do efeito do ibandronato na consolidação de fratura: estudo experimental em coelhos*

Evaluation of ibandronate effects in bone healing: experimental study in rabbits

ROBERTO GUARNIERO¹, CARLOS EDUARDO SANCHES VAZ², PAULO JOSÉ DE SANTANA³, ÉDEN DAL MOLIN⁴, JULIANA BRAUN⁵, MARCEL SHUDI HARADA⁶

RESUMO

Objetivo: Determinar a presença de efeito favorável do ibandronato de sódio na consolidação óssea, contribuindo assim para estudos futuros visando sua utilização terapêutica no tratamento de fraturas e pseudartroses. **Métodos:** Vinte coelhos da raça Nova Zelândia Albino foram submetidos à osteotomia transversa mediodiafisária da fíbula direita e divididos aleatoriamente em dois grupos com 10 animais cada. Os animais do grupo I receberam 2ml de solução contendo ibandronato de sódio e água destilada; os animais do grupo II receberam somente água destilada (grupo controle). Os coelhos foram sacrificados após 30 dias. Os calos ósseos formados no local das osteotomias

foram avaliados por densitometria e histomorfometria. Utilizou-se na avaliação estatística dos resultados o teste *t* para a inferência sobre a diferença das médias de amostras paramétricas e a prova de Mann-Whitney para as amostras não paramétricas. Adotou-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** Observou-se que a quantidade relativa de osso foi maior e a quantidade relativa de fibrose foi menor nos calos ósseos formados no grupo medicado com ibandronato do que no grupo controle. Não houve diferença na quantidade relativa de cartilagem e na densidade mineral dos calos ósseos comparando-se os dois grupos. **Conclusão:** Neste experimento a administração do ibandronato de sódio favoreceu a consolidação de osteotomias da fíbula em coelhos, aumentando a quantidade relativa de osso nos calos ósseos formados e diminuindo a quantidade de fibrose.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR), Brasil.

1. Livre-Docente; Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.
2. Doutor; Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR), Brasil.
3. Doutor; Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR), Brasil.
4. Doutor; Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR), Brasil.
5. Residente do 3º Ano do Programa de Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia da Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR), Brasil.
6. Residente do 3º Ano do Programa de Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia da Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Carlos Eduardo Sanches Vaz, Rua Borba Gato, 1.078, Apto. 1202, Jardim das Américas – 86010-630 – Londrina, PR. E-mail: carlos.vaz@sercomtel.com.br

Recebido em 15/1/07. Aprovado para publicação em 24/7/07.
Copyright RBO2007

Descritores – Fraturas ósseas; Consolidação da fratura/efeitos de drogas; Osteogênese/efeitos de drogas; Calcificação fisiológica/efeitos de drogas; Calo ósseo/crescimento & desenvolvimento; Osteotomia/métodos; Fíbula; Bisfosfonatos/uso terapêutico; Coelhos

ABSTRACT

Objective: To determine the presence of a favorable sodium ibandronate effect in bone healing, thus contributing for future studies of its clinical use in the treatment of fractures and pseudoarthroses. **Methods:** 20 New Zealand white rabbits were submitted to transverse mid-diaphysis osteotomy of the right fibula and divided at random into two groups of 10 animals each. Animals in group I were given 2 ml of a solution containing sodium ibandronate and distilled water; animals in group II were given distilled water alone (control group). The rabbits were sacrificed after 30 days.

Bone calluses found at the osteotomy site were evaluated by densitometry and histomorphometry. Statistical analysis of the results was made with the "t" test to make inferences about the mean differences of the parametric samples, and the Mann-Whitney for non-parametric samples. The significance level adopted was 5%. Results: The relative amount of bone was greater and the relative amount of fibrosis was lesser in bone calluses formed in the group that was given sodium ibandronate than in the control group. There was no difference in the relative amount of cartilage and in mineral density of bone calluses between the two groups. Conclusion: In this experiment, the administration of sodium ibandronate favored the healing of fibula osteotomy in rabbits, as it increased the relative amount of bone in calluses formed and decreased the amount of fibrosis.

Keywords – Fractures, bone; Fracture healing/drug effects; Osteogenesis/drug effects; Calcification, physiologic/drug effects; Bony callus/growth & development; Osteotomy/methods; Fibula; Bisphosphonates/therapeutic use; Rabbits

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos implantes e de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas representou grande avanço no tratamento das fraturas nos últimos anos, melhorando sua evolução e resultando em recuperação funcional precoce. Apesar disso, algumas fraturas ainda consolidam irregularmente, outras apresentam atrasos de consolidação e algumas acabam em pseudartroses. Esse fato tem motivado pesquisas buscando medicamentos capazes de acelerar a consolidação de fraturas e melhorar a qualidade do calo ósseo. Uma classe de drogas que tem sido muito estudada é a dos bisfosfonatos⁽¹⁻³⁾.

Embora seja aceito na literatura que os bisfosfonatos atuam fundamentalmente suprimindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos⁽⁴⁻⁹⁾, estudos recentes sugerem que eles poderiam beneficiar a consolidação de fraturas⁽¹⁰⁻¹²⁾.

O objetivo deste estudo experimental é avaliar o efeito da administração do ibandronato de sódio⁽¹³⁻¹⁵⁾, bisfosfonato administrado por dose única mensal, na consolidação de osteotomias da fíbula em coelhos.

MÉTODOS

Os procedimentos descritos a seguir estão em conformidade com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of International Association for Assessment and Accreditation*

of Laboratory Animal Care (1996) e com a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979, que estabelece as normas para a prática didático-científica da vivisseção de animais. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Universidade Estadual de Londrina.

Delineamento do estudo

Foram utilizados 20 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) da raça Nova Zelândia Albino, machos, adultos, com peso médio de 3kg, que foram criados no Biotério do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Os animais foram previamente examinados por médico veterinário para confirmar as suas perfeitas condições de saúde e ficaram acondicionados em gaiolas metálicas individuais. A alimentação constou de ração industrial, balanceada e peletizada, e água *ad libitum*. O ambiente de experimentação permaneceu iluminado com luz artificial por 12 horas contínuas diárias. A temperatura, umidade e nível de ruído foram mantidos estáveis. Os animais foram randomicamente divididos em dois grupos com 10 cada. O grupo I recebeu dose única de 7,5mg de ibandronato de sódio diluídos em água destilada; os animais do grupo II receberam somente água destilada (grupo controle).

Procedimento cirúrgico

Utilizou-se o Protocolo de Anestesia preconizado pelo *Canadian Council of Animal Care*. Cada animal recebeu 1mg/kg de sulfato de atropina por via intramuscular, 10 minutos antes do início da anestesia, para diminuição do tônus vagal. A anestesia envolveu a aplicação intramuscular de solução contendo 40mg/kg de quetamina a 10%, associada a 5mg/kg de cloridrato de xilazina, na região proximal do membro pélvico. O tempo médio de indução anestésica com esta técnica foi de cinco a 10 minutos, proporcionando duração de aproximadamente 50 minutos. Quando necessário, a anestesia foi prolongada com a administração fracionada de 1mg/kg de cloridrato de xilazina, a cada 30 minutos. Os coelhos foram identificados com numeração tatuada na orelha, logo após a indução anestésica. Uma máscara com fluxo de oxigênio contínuo foi mantida durante todo o procedimento.

O animal permaneceu em decúbito dorsal em mesa operatória apropriada. Realizou-se tricotomia na região lateral do membro pélvico direito. A seguir, procedeu-se a assepsia e anti-sepsia adequadas. O campo cirúrgico foi montado com campos fenestrados estéreis, expondo-se somente a região a ser operada. Realizou-se via de acesso lateral no membro pélvico, com aproximadamente 2cm de extensão, na região da pele suprajacente ao terço médio da fíbula direita. Procedeu-

se então a dissecação por planos, abordando-se a pele, tecido celular subcutâneo e a fáscia dos músculos fibulares, os quais foram afastados, dissecando-se no plano intermuscular entre os compartimentos lateral e posterior da perna. A fíbula foi então exposta, evitando-se desnudar seu perióstio. Com o uso de um fio-serra de Gigli, foi realizada osteotomia transversa mediodiafisária completa da fíbula. Seguiu-se então o fechamento por planos da ferida operatória, utilizando-se fio de sutura mononáilon 4-0. A ferida operatória foi coberta com curativo estéril impermeável. Os animais do grupo I receberam, por sonda orogástrica, uma dose única de 4ml de uma solução contendo 150mg de ibandronato de sódio diluído em 80ml de água destilada, correspondendo assim a 7,5mg de ibandronato de sódio (correspondente à dose mensal recomendada para seres humanos). Os animais do grupo II receberam apenas 4ml de água destilada.

Após o término do procedimento cirúrgico, o animal foi acondicionado em caixa apropriada, aquecido e isolado dos demais. Administrou-se dose intramuscular de *Pencivet*[®] ppu, antibacteriano e antiinflamatório, contendo as benzilpenicilinas G benzatina e procaína, diidroestreptomicina e piroxicam. Após a recuperação anestésica total, o coelho foi devolvido a sua gaiola no biotério, recebendo água e ração à vontade. A carga total no membro operado foi permitida imediatamente, sem qualquer tipo de restrição ou imobilização. Ao final de uma semana, o curativo e os pontos cirúrgicos foram removidos.

A eutanásia foi realizada seguindo-se a resolução nº 714 do Conselho Federal de Medicina Veterinária de 2002, que estabelece normas sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais, sendo conduzida por médico veterinário habilitado. Os animais foram sacrificados 30 dias após a data da cirurgia. A eutanásia foi realizada em sala separada, longe dos outros animais. Optou-se pela eutanásia por agentes químicos, por ser menos traumática e indolor. Realizou-se anestesia com aplicação intramuscular, na região proximal do membro pélvico, de solução contendo 120mg/kg de quetamina a 10%, associada a 10mg/kg de cloridrato de xilazina, seguida da administração intracardíaca de solução de cloreto de potássio a 20%. As pernas dos animais foram desarticuladas no nível do joelho e do tornozelo. A seguir, foi realizada dissecação cuidadosa da peça, retirando-se todas as partes moles, com o cuidado de não se lesar o calo ósseo. As peças foram identificadas e colocadas em recipientes adequados com solução fixadora.

A avaliação dos resultados envolveu a utilização da densitometria óssea para mensuração da densidade mineral óssea e

histomorfometria para quantificação dos tipos de tecido formados nos calos das osteotomias.

Avaliou-se a densidade mineral do calo ósseo com densitometria óssea por DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*). Empregou-se densitômetro modelo *Lunar GE Medical System* com varredura padrão e *software* próprio para pequenos animais, resultando na medida da densidade mineral em g/cm².

A avaliação quantitativa dos tecidos formados no calo ósseo foi realizada comparando-se os cortes histológicos realizados a partir da fíbula dos animais do grupo I com os do grupo II. As lâminas histológicas foram coradas pela técnica do tricrômio de Masson, submetidas à imuno-histoquímica e analisadas com microscópio de luz *Zeiss*[®]. A avaliação quantitativa foi realizada com auxílio de sistema analisador de imagem (*Kontron Eletronic 300, Zeiss*[®]). Após aquisição da imagem por meio de câmera CCD, a área dos diferentes tecidos analisados (osso, cartilagem e fibrose) foi obtida pela delimitação do campo por meio de ferramenta de traço livre do programa analisador de imagem *Kontron*. Esta rotina semi-automatizada foi realizada em cada campo com objetiva de quatro aumentos e ocular de 10 aumentos. Os resultados obtidos em cada campo, correspondente à área dos diferentes tecidos analisados (osso, cartilagem e fibrose), foram arquivados em planilha *Excel* para posterior análise estatística.

Análise estatística

Para análise das grandezas específicas (variáveis), realizou-se a estatística descritiva das amostras ordinais (quantitativas): média (M), desvio-padrão (DP) e erro padrão da média (EPM).

A normalidade das distribuições foi testada pela prova de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para variáveis contínuas e pelo coeficiente de variação de Pearson (CVP). A distribuição de uma amostra foi considerada normal quando a prova de Kolmogorov-Smirnov apresentou $p \geq 0,05$ e o coeficiente de variação de Pearson, igual ou inferior a 30% ($CVP \leq 30\%$).

A estatística descritiva das grandezas (amostras) foi apresentada em tabelas estatísticas e gráficos: densidade mineral do calo ósseo (tabela 1 e gráfico 1), quantidades relativas de osso (tabela 2 e gráfico 2), cartilagem (tabela 3 e gráfico 3) e fibrose (tabela 4 e gráfico 4) no calo ósseo.

Nas comparações entre as fíbulas dos animais tratados com ibandronato e os controles, utilizou-se o teste *t* para a inferência sobre a diferença das médias de amostras paramétricas e a prova de Mann-Whitney para as amostras não paramétricas.

Utilizou-se o arredondamento científico. Nas tabelas, os valores das estatísticas descritivas, os resultados dos testes

estatísticos e a probabilidade (p) foram apresentados com duas casas após a vírgula ou até o primeiro número significativo.

As diferenças comprovadas estatisticamente foram evidenciadas por asteriscos (*) nas tabelas.

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

TABELA 1
Densidade mineral do calo ósseo

Coelhos	Densidade mineral óssea do calo ósseo (10^{-3} .g/cm ²)	
	Ibandronato	Controle
1	81	65
2	100	71
3	63	105
4	82	99
5	62	66
6	97	82
7	110	48
8	83	82
9	95	72
10	100	70
M	87,30	76,00
DP	16,01	16,75
EPM	5,06	5,30
CVP (%)	18,47	19,44
K-S	p > 0,10	p > 0,10
T	t = 1,54	p = 0,14

Densidade mineral óssea do calo ósseo formado na região mediodiafisária da fíbula submetida à osteotomia. Comparação entre o grupo I (ibandronato) e grupo II (controle) pelo teste t.

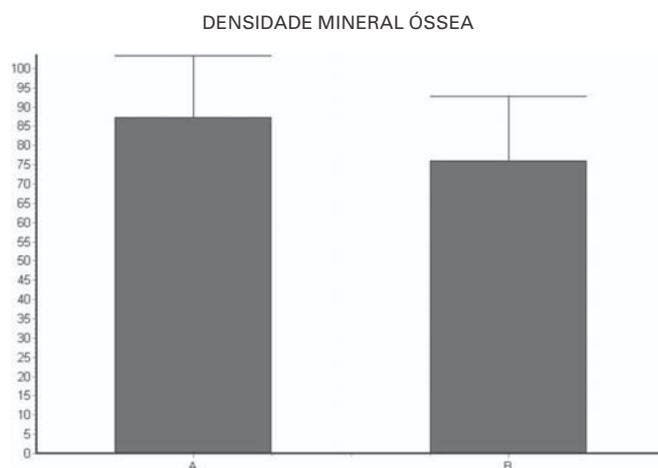


Gráfico 1 – Comparação das médias e desvio-padrão da densidade mineral óssea do grupo em que foi administrado o ibandronato (A) e grupo controle (B)

Adotaram-se testes bilaterais ou bicaudais ($H_0 = \mu_1 - \mu_2 = 0$).

Utilizou-se o programa estatístico *GraphPad Software, Inc.* (1996).

Graphpad Prism, versão 2.01.

TABELA 2
Quantidade relativa de osso no calo ósseo

Coelhos	Quantidade relativa de osso (%)	
	Ibandronato	Controle
1	93	18
2	100	50
3	83	66
4	71	69
5	79	38
6	100	67
7	61	87
8	94	67
9	83	50
10	86	68
M	85,00	58,00
DP	12,53	19,48
EPM	3,96	6,16
CVP (%)	13,85	25,93
K-S	p > 0,10	p > 0,05
T	t = 3,69	p = 0,0017*

Quantidade relativa de osso no calo ósseo formado na região mediodiafisária da fíbula submetida à osteotomia. Comparação entre o grupo I (ibandronato) e grupo II (controle) pelo teste t.

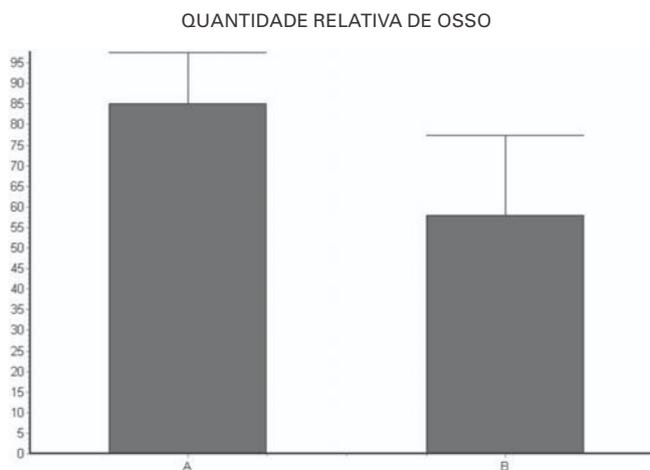


Gráfico 2 – Comparação das médias e desvio-padrão da quantidade relativa de osso nos calos formados no local das osteotomias do grupo em que foi administrado o ibandronato (A) e grupo controle (B)

RESULTADOS

A análise comparativa dos resultados da densitometria óssea dos calos formados nos locais das osteotomias dos coelhos do grupo I e II demonstrou não haver diferenças entre os mesmos (tabela 1 e gráfico 1).

TABELA 3

Quantidade relativa de cartilagem no calo ósseo

Coelhos	Quantidade relativa de cartilagem (%)	
	Ibandronato	Controle
1	0	3
2	0	27
3	4	15
4	17	15
5	21	17
6	0	12
7	33	9
8	0	17
9	17	25
10	9	10
M	10,10	15,00
DP	11,47	7,19
EPM	3,62	2,27
CVP (%)	21,06	19,05
K-S	p > 0,10	p > 0,10
T	t = 1,14	p = 0,26

Quantidade relativa de cartilagem no calo ósseo formado na região mediodiafisária da fíbula. Comparação entre o grupo I (ibandronato) e grupo II (controle) pelo teste t.

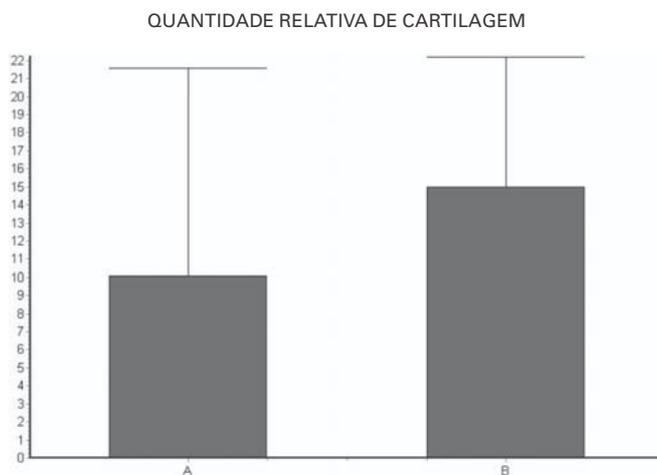


Gráfico 3 – Comparação das médias e desvio-padrão da quantidade relativa de cartilagem nos calos formados no local das osteotomias do grupo em que foi administrado o ibandronato (A) e grupo controle (B)

Na histomorfometria, foi observada maior percentagem de tecido ósseo (tabela 2 e gráfico 2) e menor percentagem de fibrose (tabela 4 e gráfico 4) nos coelhos que receberam ibandronato de sódio. Não houve diferença na percentagem de cartilagem formada (tabela 3 e gráfico 3).

TABELA 4

Quantidade relativa de fibrose no calo ósseo

Coelhos	Quantidade relativa de fibrose (%)	
	Ibandronato	Controle
1	7	79
2	0	23
3	13	19
4	12	16
5	0	45
6	0	21
7	6	4
8	6	16
9	0	25
10	5	22
M	4,90	27
DP	4,93	20,93
EPM	1,56	6,62
CVP (%)	23,98	33,80
K-S	p > 0,10	p > 0,0019
Mann-Whitney	U = 6,00	p = 0,0003*

Quantidade relativa de fibrose no calo ósseo formado na região mediodiafisária da fíbula. Comparação entre o grupo I (ibandronato) e grupo II (controle) pelo teste de Mann-Whitney.

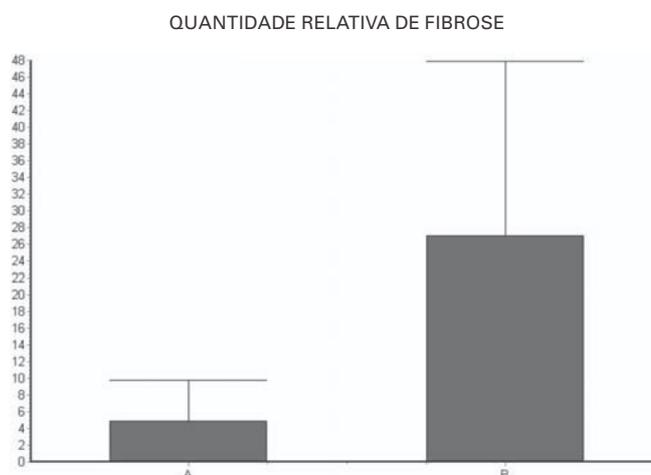


Gráfico 4 – Comparação das médias e desvio-padrão da quantidade relativa de fibrose nos calos formados no local das osteotomias do grupo em que foi administrado o ibandronato (A) e grupo controle (B)

DISCUSSÃO

As recentes descobertas relacionadas à biologia e metabolismo ósseos têm causado grande impacto na prática clínica ortopédica. Segundo Riggs *et al*⁽¹⁶⁾, o processo de consolidação óssea pode ser dividido em uma resposta anabólica (formação óssea) e uma resposta catabólica (reabsorção óssea). Como a resposta anabólica corresponde à seqüência que resulta na cobertura do foco de fratura por meio da formação de osso novo, tem recebido maior destaque na literatura. No entanto, a resposta catabólica é um componente fundamental na remodelação do osso durante os estágios mais tardios do reparo ósseo, pois um catabolismo excessivo ou desregulado pode por si só levar a um impedimento da consolidação óssea⁽¹⁷⁾.

Antes de ocorrer uma fratura, as respostas anabólica e catabólica permanecem em estado de equilíbrio, ocorrendo de forma lenta e gradual, de maneira que o processo de remodelação óssea é contínuo. Esse mecanismo renova o esqueleto e previne o acúmulo de microlesões. Tanto a falência da resposta anabólica quanto um excesso de resposta catabólica podem levar à formação de um calo insuficiente durante o reparo ósseo⁽¹⁸⁾.

Estes novos conceitos têm levado a uma evolução no tratamento das fraturas, fomentando pesquisas buscando agentes terapêuticos capazes de estimular a resposta anabólica, reduzir a resposta catabólica ou atuar em ambas as frentes. Idealmente, a abordagem terapêutica deve estimular ambas as respostas. Como exemplo, a terapia com células-tronco pode levar a importante ganho quando há deficiência celular local, porém poderá não surtir efeito quando, apesar da resposta anabólica ser adequada, o catabolismo estiver descontroladamente aumentado. Nestas circunstâncias, a associação de agentes anticatabólicos poderá aumentar a *chance* de consolidação óssea.

Os tratamentos anticatabólicos geralmente se baseiam na administração de agentes farmacológicos, dentre os quais os bisfosfonatos têm merecido destaque⁽¹⁹⁾. Em estudos experimentais, essa classe de drogas melhorou a homogeneidade e resistência de regenerados ósseos produzidos por distração osteogênica, devido principalmente a seu efeito bloqueador sobre a reabsorção excessiva de osso novo, que é intrínseca ao processo de regeneração⁽¹¹⁾.

Estudos recentes sugerem que o efeito anticatabólico dos bisfosfonatos reduz-se com o tempo, permitindo assim a remodelação óssea em resposta ao estímulo de carga mecânica sobre o osso em consolidação⁽²⁰⁻²¹⁾.

Amanat *et al*⁽²⁰⁾ estudaram experimentalmente o efeito do ácido zoledrônico na consolidação de fraturas fechadas, utilizando para isso o modelo de Bonnarens e Einhorn. Neste modelo as fraturas consolidam pela formação de um interme-

diário cartilaginoso, com calcificação, invasão vascular e ossificação endocondral, resultando em consolidação completa após seis semanas. Utilizando regimes de tratamento com dose única uma semana após a fratura ou semanalmente da semana um até a cinco (dose total de 0,1mg/kg), estes autores observaram não ocorrer diferença na consolidação das fraturas em relação à percentagem de calo formado por osso vascularizado ou cartilagem, significando que o reparo osteocartilaginoso não foi comprometido pelo uso dessas drogas. Em estudo subsequente em animais tratados com dose única de 0,1mg/kg, uma ou duas semanas após a fratura, demonstrou-se aumento significativo no conteúdo mineral ósseo, no volume do calo e na resistência mecânica, comparados com os de animais tratados com soro fisiológico. Assim, o atraso na reabsorção do calo ósseo periférico proporcionado pela terapia anticatabólica resulta na formação de calo mais resistente a refraturas. A tendência para melhores resultados quando a utilização do ácido zoledrônico foi iniciada após uma a duas semanas da fratura sugere que o período ótimo para se introduzir a terapia anticatabólica é após a formação óssea já ter começado.

Com relação ao método utilizado neste estudo, selecionamos o coelho como modelo experimental por este animal apresentar sistema esquelético semelhante ao humano, com sistemas de *havers* completos⁽²²⁾, o que não ocorre nos roedores, conforme demonstrado por Nunamaker⁽²³⁾. Segundo estes autores, os roedores não são modelos adequados nas pesquisas que envolvem estudo das propriedades estruturais do osso.

A realização da osteotomia na fíbula tem a vantagem de ser de fácil realização e apresentar boa reprodutibilidade. Além disso, permite a liberação de carga imediata sobre o membro operado, dispensando a necessidade de contenção dos animais.

Optamos pela utilização do ibandronato de sódio por ser este uma droga da família dos bisfosfonatos recentemente liberada para uso comercial, que tem a vantagem de ser administrado por dose única mensal, permitindo melhor tolerabilidade e facilidade na terapêutica.

Os resultados obtidos demonstram que a utilização do ibandronato de sódio não foi capaz de suscitar aumento da densidade mineral óssea nos calos formados, porém ocorreu sensível aumento na percentagem relativa de osso, o que sugere um efeito positivo para a consolidação óssea, pela melhora qualitativa nos calos ósseos. Estudos semelhantes com outras drogas correlacionam estes resultados com melhora das propriedades estruturais do calo ósseo, como aumento da densidade mineral óssea, do volume e da resistência do calo ósseo formado⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Com base na literatura e nos resultados deste estudo, pode-se inferir que o ibandronato de sódio tem efeito benéfico no processo de consolidação das fraturas, porém ainda existem controvérsias sobre o período ideal para iniciar sua administração e quanto à duração do tratamento, já que vários autores demonstraram haver inibição da consolidação óssea em pacientes em uso de bisfosfonatos a longo prazo⁽²⁶⁾. Assim, uma falha em nosso estudo foi justamente a de não se estabelecer um grupo comparativo com animais, em que o início da administração do ibandronato de sódio se iniciasse após um período de uma a duas semanas da data da osteotomia, talvez com isso permitindo formação óssea inicial mais satisfatória, conforme já discutido acima.

Estudos futuros analisando o período mais adequado para a introdução e a duração da terapêutica anticatabólica com bisfosfonatos poderão contribuir para a sua padronização no tratamento das fraturas, retardes de consolidação e pseudartroses.

CONCLUSÃO

Concluimos que a administração do ibandronato de sódio foi capaz de melhorar a qualidade dos calos ósseos em osteotomias experimentais na fíbula de coelhos, aumentando a porcentagem relativa de osso formado.

Os autores declaram que não existiram conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med*. 1997;29(1):55-62.
- Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC, et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest*. 1993;92(6):2577-86.
- Ott SM. Clinical effects of bisphosphonates in involutional osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1993;8(Suppl 2):S597-606.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des*. 2003;9(32):2643-58.
- Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*. 1991;88(6):2095-105.
- Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):2201-10.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296(2):235-42.
- Mühlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res*. 1991;6(9):1003-11.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80-100. Review.
- Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM, Villanueva AR. The long-term skeletal effects of EHDP in dogs. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1981;3(4-5):289-300.
- Takahashi M, Yukata K, Matsui Y, Abbaspour A, Takata S, Yasui N. Bisphosphonate modulates morphological and mechanical properties in distraction osteogenesis through inhibition of bone resorption. *Bone*. 2006;39(3):573-81.
- Toro J, Tomin E, Shore B, Sull A, Morr S, Myers E, et al. PTH and alendronate improve osteotomy healing in an osteoporotic rat model. *Eur Cells Mat*. 2007;13(Suppl 2):37-9.
- Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int*. 2004;15(6):423-33.
- Reginster JY, Felsenberg D, Cooper C, Stakkestad JA, Miller PD, Kendler DL, et al. A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int*. 2006;17(2):159-66.
- Bauss F, Lalla S, Endelev R, Hothorn LA. Effects of treatment with ibandronate on bone mass, architecture, biomechanical properties, and bone concentration of ibandronate in ovariectomized aged rats. *J Rheumatol*. 2002;29(10):2200-8.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res*. 2005;20(2):177-84.
- Deckers MM, Van Beek ER, Van Der Pluijm G, Wetterwald A, Van Der Wee-Pals L, Cecchini MG, et al. Dissociation of angiogenesis and osteoclastogenesis during endochondral bone formation in neonatal mice. *J Bone Miner Res*. 2002;17(6):998-1007.
- Kiely P, Ward K, Bellemore CM, Briody J, Cowell CT, Little DG. Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis: a case series. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(4):467-71.
- Grey A, Reid IR. Emerging and potential therapies for osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14(3):265-78.
- Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of bolus intravenous zoledronic acid in a rat fracture model. *Bone*. 2006;38(3 Suppl 1):S43.
- Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1235-43.
- Masoud I, Shapiro F, Kent R, Moses A. A longitudinal study of the growth of the New Zealand white rabbit: cumulative and biweekly incremental growth rates for body length, body weight, femoral length and tibial length. *J Orthop Res*. 1986;4(2):221-31.
- Nunamaker DM. Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;355(Suppl):S56-65.
- Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, et al. Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2003;18(7):1300-7.
- Smith EJ, McEvoy A, Little DG, Baldock PA, Eisman JA, Gardiner EM. Transient retention of endochondral cartilaginous matrix with bisphosphonate treatment in a long-term rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(10):1698-705.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1897-9.