



Artigo Original

Uso de risedronato na consolidação e formação do calo na fratura de Colles em mulheres na pós-menopausa – Estudo Solid



Lindomar Guimarães Oliveira^{a,*}, Sérgio Ragi Eis^{b,†}, Henrique Mota Neto^c, Frederico Barra de Moraes^d, Luiz Antônio Silveira Simões Pires^e e José Wanderley Vasconcelos^f

^a Clínica de Ortopedia e Fraturas, Goiânia, GO, Brasil

^b Clínica de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

^c Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^d Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^e Serviço de Ortopedia e Traumatologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica, Porto Alegre, RS, Brasil

^f Centro de Pesquisa SOS Trauma, São Luiz, MA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 3 de junho de 2014

Aceito em 25 de junho de 2014

On-line em 20 de setembro de 2014

Palavras-chave:

Consolidação da fratura

Fratura de Colles

Difosfonatos

RESUMO

Objetivo: Este estudo multicêntrico, randomizado, aberto, grupo paralelo avaliou a eficácia de Actonel[®] 35 mg mais cálcio/vitamina D versus cálcio/vitamina D isoladamente na preservação da densidade mineral óssea (DMO) em mulheres pós-menopausadas com fratura de Colles.

Métodos: Pacientes com fratura de Colles em sete dias foram aleatoriamente designadas para receber Actonel[®] 35 mg semanalmente mais cálcio/vitamina D (Grupo AO [GAO]) ou cálcio/vitamina D (grupo O [GO]) isoladamente. As pacientes foram avaliadas após 90 e 180 dias de tratamento.

Resultados: Completaram as avaliações 59 pacientes no GAO e 56 no OG. No fim do estudo, a DMO do rádio no local da fratura mostrou variação negativa no GO (32,8%) que foi discretamente menor no GAO (20,8%), assim como uma perda menor na DMO no GAO comparado com o OG. Houve diferença na proporção de paciente com perda da DMO no fim do estudo nos dois grupos de tratamento em favor do GAO, apesar de não estatisticamente significativa. Não houve diferença significativa na identificação radiológica da formação do calo entre os grupos de tratamento. Na maioria das pacientes a identificação radiológica do calo ocorreu depois de 90 dias.

* Autor para correspondência.

E-mail: Lindomar@terra.com.br (L.G. Oliveira).

† In memoriam.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2014.06.012>

0102-3616/© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Conclusão: Mulheres pós-menopausadas com fratura de Colles que receberam risedronato sódico, além do cálcio/vitamina D, comparado com cálcio/vitamina D não mostraram diferença significativa na perda da DMO na fratura do antebraço, com tendência de efeito protetor do risedronato na perda da DMO devido à imobilização. O tempo até a consolidação da fratura não foi afetado.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Use of risedronate for consolidation and callus formation in Colles fractures in postmenopausal women: SOLID study

A B S T R A C T

Keywords:

Fracture consolidation
Colles fracture
Bisphosphonates

Objective: This open, randomized and blinded parallel-group multicenter study evaluated the efficacy of Actonel® (35 mg) plus calcium/vitamin D versus calcium/vitamin D alone for preserving bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with Colles fractures.

Methods: Patients with a Colles fracture for seven days were randomized to receive either Actonel® (35 mg) once a week plus calcium/vitamin D (ACD group) or calcium/vitamin D alone (CD group). The patients were evaluated after 90 and 180 days of treatment.

Results: Completed all the evaluations 59 ACD patients and 56 CD patients. At the end of the study, the BMD of the radius at the fracture location showed a negative change in the CD group (32.8%). The loss of BMD in the ACD group (20.8%) was slightly less than in the CD group. There was a difference in the proportions of patients with BMD losses at the end of the study period in the two treatment groups, in favor of the ACD group, although this was not statistically significant. There was no significant difference in radiological identification of callus formation between the treatment groups. In the majority of the patients, the callus could be radiologically identified after 90 days.

Conclusion: Postmenopausal women with Colles fractures who received risedronate sodium plus calcium/vitamin D did not show any significant difference in BMD loss in forearm fractures, in comparison with those who received calcium/vitamin D alone. Risedronate presented a tendency towards a protective effect regarding BMD loss due to immobilization. The time taken for fracture consolidation to be achieved was unaffected.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O potencial para acelerar ou melhorar a formação do calo e prevenir a progressão das fraturas para pseudoartrose tem sido vinculado a procedimentos mecânicos de estabilização dos fragmentos ósseos, porém essa realidade mudou frente à comprovação da eficácia dos métodos físicos ou medicações.¹

Os bisfosfonatos (BFS) foram estudados quanto à possível influência positiva ou negativa na formação do calo ósseo e originaram questões do tipo como os BFSs podem interferir na consolidação óssea, qual sua influência na histologia, morfologia e biomecânica do calo, qual o melhor momento para iniciar a medicação após a fratura e se os BFS têm algum efeito na consolidação em pacientes que fizeram uso prévio, antes da fratura, e se todos os tipos de BFS agem da mesma forma na formação do calo ósseo.²⁻⁴

Em doses terapêuticas para osteoporose, os diferentes BFS não mostram efeitos negativos na consolidação óssea,

com melhoria dos aspectos biomecânicos do osso.⁵⁻⁹ Estudos experimentais com risedronato mostraram consolidação, sem alterar o tempo, porém calo ósseo de melhor qualidade histológica.^{10,11}

Os objetivos do estudo Solid foram: 1 – primário: avaliar a eficácia na preservação da densidade mineral óssea (DMO) proporcionada por Actonel® 35 mg no antebraço proximal (denominado região de interesse [RI 33%]) após 90 dias de tratamento, com base na diferença entre os tratamentos (risedronato sódico mais cálcio e vitamina D ou cálcio e vitamina D isoladamente); 2 – secundário: avaliar a eficácia na preservação da DMO proporcionada por Actonel® 35 mg no antebraço proximal ([RI 33%]) após 180 dias de tratamento; avaliar as diferenças na DMO ultradistal entre os grupos de tratamento, na região da formação do calo após 90 e 180 dias de tratamento; avaliar a identificação radiológica do calo, definida pela identificação de ponte óssea em três das quatro áreas corticais identificáveis nas incidências AP e lateral ao raios-X durante o acompanhamento; e avaliar a segurança.

Material e métodos

Desenho do estudo

Este estudo de Fase IV, multicêntrico, randomizado, aberto, de grupo paralelo, comparativo foi feito em seis centros de estudo no Brasil [Goiânia (um), Fortaleza (um), Niterói (um), São Luís do Maranhão (um) e São Paulo (dois)]. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética apropriados e as pacientes forneceram consentimento informado livre e esclarecido por escrito, antes de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo. Além disso, o estudo foi feito de acordo com a boa prática clínica e os princípios éticos originados na declaração de Helsinque.

Cada paciente foi avaliada durante 180 dias em sete visitas de avaliação: VO (basal): feita sete dias após a fratura de Colles; VR, Visita de randomização (dia 0), que ocorreu sete dias a partir do basal; e as visitas subsequentes ocorreram 15 (V1), 30 (V2), 45 (V3), 90 (V4) e 180 (V5) dias a partir da data da randomização. Entre as visitas era permitido um intervalo de três dias.

Pacientes

Mulheres pós-menopausadas havia pelo menos dois anos eram elegíveis para participar caso apresentassem uma fratura de Colles confirmada no prazo de sete dias antes da entrada no estudo. As pacientes foram estratificadas numa razão 1:1 por idade (<65 e ≥ 65 anos) e um escore $T \leq -2,0$ desvios padrão da coluna lombar (L1-L4 e/ou L2-L4) e/ou colo do fêmur e/ou fêmur total e/ou rádio 33%.

Os principais critérios de inclusão e exclusão foram:

Critérios de inclusão: pós-menopausa havia pelo menos dois anos; fratura de Colles confirmada com ocorrência sete dias antes da entrada no estudo; escore $T \leq -2,0$ desvios padrão na coluna lombar (L1-L4 e/ou L2-L4) e/ou colo do fêmur e/ou fêmur total e/ou rádio 33%.

Critérios de exclusão: fratura prévia no mesmo punho ou antebraço; fratura que, na opinião do cirurgião ortopedista/responsável, deveria ser tratada unicamente por cirurgia; fratura distal do rádio ou fratura de ossos contralaterais antes de, ou concomitante, que pudesse impedir a comparação das avaliações da DMO ao longo do estudo; uso de medicações concomitantes que pudessem afetar o metabolismo do cálcio; tratamento prévio com BFS por mais de 12 meses nos últimos 36 meses; uso de BFS por qualquer período de tempo nos últimos três meses; uso cumulativo de BFS por mais de 36 meses em qualquer ocasião; artrite reumatoide ou qualquer outra doença com envolvimento do punho; hiper ou hipotireoidismo conhecido instável tratado ou não; hipocalcemia, doença hepática, doença renal ou doenças reumáticas.

Tratamentos do estudo

Na visita de randomização as pacientes elegíveis foram designadas para receber um dos dois tratamentos do estudo: Grupo Actonel® + Oscal® (GAO): risedronato sódico 35 mg (uma vez por semana) mais cálcio 1.000 mg e vitamina D 400 UI seis dias por semana (exceto no dia destinado à tomada de

risedronato); ou Grupo Oscal® (GO): cálcio 1.000 mg e vitamina D 400UI (diariamente), sete dias por semana.

Avaliações de eficácia

A eficácia baseou-se nas alterações do Escore T na região proximal do antebraço (33% da região do rádio), do basal até a V4 (90 dias) e V5 (180 dias) após o tratamento e foi expressa em porcentagem para os dois braços (fraturado e não fraturado).

A diferença foi calculada da seguinte forma: Escore T na V4 menos Escore T no basal, dividido pelo Escore T no basal.

O mesmo cálculo foi usado na variação do Escore T entre V5 (180 dias) e basal, variação média no Escore T do antebraço proximal (33% da região do rádio) no basal, V4 e V5 nos dois braços (fraturado e não fraturado) e identificação radiológica da formação do calo por raios-X.

Densitometria mineral óssea (DMO): A DMO foi medida por absorptometria de dupla energia aos raios-X (DXA), com densitômetros GE/Lunar (DPXIQ, DPXNT, MD + Prodigy) ou Hologic (QDR2000, QDR200+, QDR4500, Delphi ou Discovery) na coluna lombar e fêmur proximal (colo do fêmur e quadril total) e região distal do antebraço (fraturado e não fraturado) no basal e depois de 90 e 180 dias. As medidas da DMO foram repetidas com DXA para a região distal do antebraço (fraturado e contralateral).

Raios-X: Imagens radiológicas do punho e braço fraturado e contralateral foram obtidas em duas incidências (póstero-anterior ou lateral), no basal, 15, 30, 45 e 180 dias após a fratura. Os principais parâmetros aos raios-X para controle da consolidação da fratura foram a formação e a visualização de pontes ósseas nas linhas de fratura existentes no córtex identificado em cada incidência. Consolidação da fratura foi definida como a presença de pontes ósseas em três de quatro imagens corticais avaliadas nessas incidências.

Procedimentos de controle de qualidade foram estabelecidos mediante treinamento e certificação da equipe envolvida no uso dos aparelhos de densitometria e raios-X, com análise central dos testes feita pelo centro coordenador (Centro de Pesquisa e Diagnóstico em Osteoporose – Cedoes). Os examinadores eram cegos para o tratamento do estudo atribuído.

Avaliações de segurança

A segurança foi avaliada de acordo com o tipo e a gravidade dos eventos adversos relatados pela paciente ou observados de outro modo pelo investigador.

Definição da população do estudo

Todas as pacientes randomizadas que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo foram incluídas na população intenção de tratar (ITT). A população intenção de tratar modificada (ITTm) foi formada pelas pacientes tratadas com alterações disponíveis no Escore T desde o basal. A população por protocolo (PP) consistiu das pacientes tratadas sem violações importantes ao protocolo que tinham pelo menos uma avaliação pela DMO da região proximal do antebraço (33% da região do rádio) no lado da fratura, no basal e na V4 (90 dias).

Tabela 1 – Demografia e características clínicas no basal

Demografia	GAO n = 71	GO n = 70	Valor de p (GAO vs GO ^a)
<i>Idade, anos</i>			
Média ± DP	67,1±10,9	64,9±10,4	0,224 ^a
Limites	44-90	44-92	
<i>Estrato de idade, n (%)</i>			
< 65 anos	33 (46,5)	34 (48,6)	
≥ 65 anos	38 (53,5)	36 (51,4)	
<i>Etnia</i>			
Branca	50 (70,4)	57 (81,4)	0,389 ^b
Negra	6 (8,5)	4 (5,7)	
Mista	15 (21,1)	9 (12,9)	
<i>Peso (Kg)</i>			
Média ± DP	58,5±11,5	61,3±12,0	0,1502 ^a
Limites	36-88	34-89	
<i>Altura (cm)</i>			
Média ± DP	150±6	152±6	0,0482 ^a
Limites	137-165	140-174	
<i>Tempo desde a menopausa (anos)</i>			
Média ± DP	19,8±12,1	18,3±9,8	0,4392 ^a
Limites	3-55	2-43	
<i>Tempo desde a fratura de Colles até o basal, dias</i>			
Média ± DP	3,5±1,7	3,4±1,8	0,580 ^a

^a Teste t para variáveis independentes.
^b Teste do qui-quadrado.

Plano estatístico

Todos os testes aplicados foram feitos com o SAS v 9.1 e foi adotado um nível de significância estatística de 5%.

O cálculo se baseou na comparação dos grupos quanto à média, expressa em porcentagem, da alteração da DMO após 90 dias de tratamento. Adotou-se um poder de 80%, um nível de significância de 5% e uma taxa de descontinuação de 10%. Assumiu-se um desvio-padrão de 0,08 e uma diferença de interesse de 4% entre os grupos (porcentagem média de alteração da DMO após 90 dias de tratamento). Portanto, o número total estimado para ser recrutado era de 140 pacientes (70 por grupo).

A variação percentual (%) na DMO após 90 dias (V4) e 180 dias de tratamento foi calculada da seguinte forma:

$$\text{Variação \% na V4} = \frac{[(\text{TscoreV4} - \text{TscoreV0}) / |\text{TscoreV0}|] * 100}{\text{Variação \% na V5} = \frac{[(\text{TscoreV5} - \text{TscoreV0}) / |\text{TscoreV0}|] * 100}$$

As variáveis demográficas de natureza contínua foram descritas separadamente para os dois grupos de tratamento pela média, desvio padrão e intervalo e a comparação dos grupos de tratamento foi indicada pelo valor do teste t de Student. As variáveis demográficas discretas foram resumidas nas tabelas de frequência e a comparação entre os grupos de tratamento foi baseada no valor de p do teste qui-quadrado ou do teste de Fisher, a depender da frequência dos eventos.

Tabela 2 – Variações no Escore T no antebraço proximal (33%) no lado fraturado, expresso em porcentagem, população ITT modificada

	V4	V5	Valor de p ^a
<i>GAO</i>			
Nº de pacientes	n = 59	n = 59	
Média ± DP	-25,7 ± 40,7	-20,8 ± 39,5	
Min./Mediana/Max.	-200/-15,2/27,8	-200/-9,1/15,4	0,727
<i>GO</i>			
Nº de pacientes	n = 57	n = 56	
Média ± DP	-31,9 ± 62,5	-32,8 ± 68,0	
Min./Mediana/Max.	-400/-21,4/75	-366,7/-18,9/90	0,769
Valor de p ^b (Grupos)	0,352	0,069	

^a Teste Wilcoxon *signed-rank*.
^b Teste de Mann-Whitney U.

Foi aplicado o teste U de Mann-Whitney (observações independentes) para a comparação entre os grupos de tratamento quanto a alterações de Escore T (%) desde a visita V0 até a visita V4 e da visita V0 até a visita V5.

Foi aplicado o teste de postos sinalizados de Wilcoxon (Wilcoxon signed rank test [observações dependentes]) para comparar as visitas (V4 e V5) quanto às alterações de Escore T (%), em cada grupo de tratamento. Para comparar os grupos de tratamento entre as visitas quanto à média do Escore T, aplicou-se um modelo de análise da variância (Anova), com os fatores de grupo de tratamento (Actonel + Oskal e Oskal), visitas (V0, V4 e V5) e a respectiva interação entre eles. Para comparar os grupos de tratamento quanto à identificação radiológica do calo, aplicou-se o teste qui-quadrado ou o teste F de Fisher, de acordo com a frequência dos eventos.

Resultados

Pacientes

A disposição das pacientes é apresentada na [figura 1](#). No fim do estudo 59 pacientes no GAO e 56 no OG completaram todas as avaliações conforme planejado. Um total de 137 pacientes (70 no GAO e 67 no GO) recebeu pelo menos uma dose do medicamento do estudo e foi avaliada para eficácia e segurança. Os grupos se mostraram homogêneos no basal quanto à demografia e às características clínicas ([tabela 1](#)).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao lado da fratura: 36/71 (50,7%) e 38/70 (54,3%) pacientes tiveram fratura de Colles no antebraço esquerdo no GAO e OG ($p = 0,670$), respectivamente. Para a maioria das pacientes, a classificação universal da fratura de Colles foi I ou II/IIa: 15/71 (21,1%) e 46/71 (64,8%), respectivamente, no GAO e 16/70 (22,9%) e 43/70 (61,4%) pacientes, respectivamente, no GO ($p = 0,917$).

A medida da DMO (avaliada pelo Escore T) não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento, no basal, no diagnóstico do antebraço com fratura, no antebraço sem fratura, na coluna lombar, no colo do fêmur e no fêmur total. A maioria das pacientes nos dois grupos de tratamento usou pelo menos 80% do número total de comprimidos planejados por visita.

Achados no lado do antebraço fraturado

No lado do antebraço fraturado foi observada uma redução na DMO (avaliada pelo % do Escore T) desde V0 até V4 (90 dias) e V5 (180 dias) nos dois grupos de tratamento, com variação de 20,8% a 32,8% ([tabela 2](#)).

Houve uma tendência de maior redução na DMO (avaliada pelo Escore T) nas pacientes do GO. Na V4 essa redução foi de aproximadamente 15% no GAO e de 21% no GO. Na V5 essa perda de DMO foi de aproximadamente 9% no GAO e de 19% no GO, sem atingir significância estatística entre os grupos em ambas as visitas, $p = 0,352$ e $0,069$ para V4 e V5, respectivamente ([tabela 2](#)). Da mesma forma, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes nas variações do Escore T quando foram comparadas V4 e V5 nos dois grupos ($p = 0,727$ e $0,769$ para GAO e GO, respectivamente).

Tabela 3 – Variações no Escore T no antebraço proximal (33%) no lado fraturado, expresso em porcentagem, população, população PP

Grupos	V4	Valor de p (grupos) ^a
GAO		
Nº de pacientes	n = 45	
Média ± DP	-24,6 ± 41,9	
Min./Mediana/Max.	-200/-15,2/ 27,8	
GO		
Nº de pacientes	n = 46	
Média ± DP	-27,4 ± 30,8	
Min./Mediana/Max.	-166,7/-23,0/20%	0,110

^a Teste de Mann-Whitney U.

A mesma tendência de reduções maiores na DMO foi observada na população per protocolo (PP) para o GO comparado com o GAO e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,110$) ([tabela 3](#)).

A partir da V0 até a V4 (Dia 90), a maior parte das pacientes nos dois grupos de tratamento teve uma perda da DMO, 46/63 (73,0%) no GAO e 46/60 (76,7%) no GO. A média ± DP da perda na DMO foi de -0,5 (0,4) no GAO e -0,7 (0,4) no GO. Comparando V0 a V5 (dia 180), foi possível observar uma perda da DMO em 39/59 (66,1%) pacientes no GAO e em 43/56 (76,8%) pacientes no GO. A média ± DP da diferença na DMO entre V5 e V0 foi de -0,5 (0,4) para GAO e -0,7 (0,4) para GO.

Achados no lado não fraturado

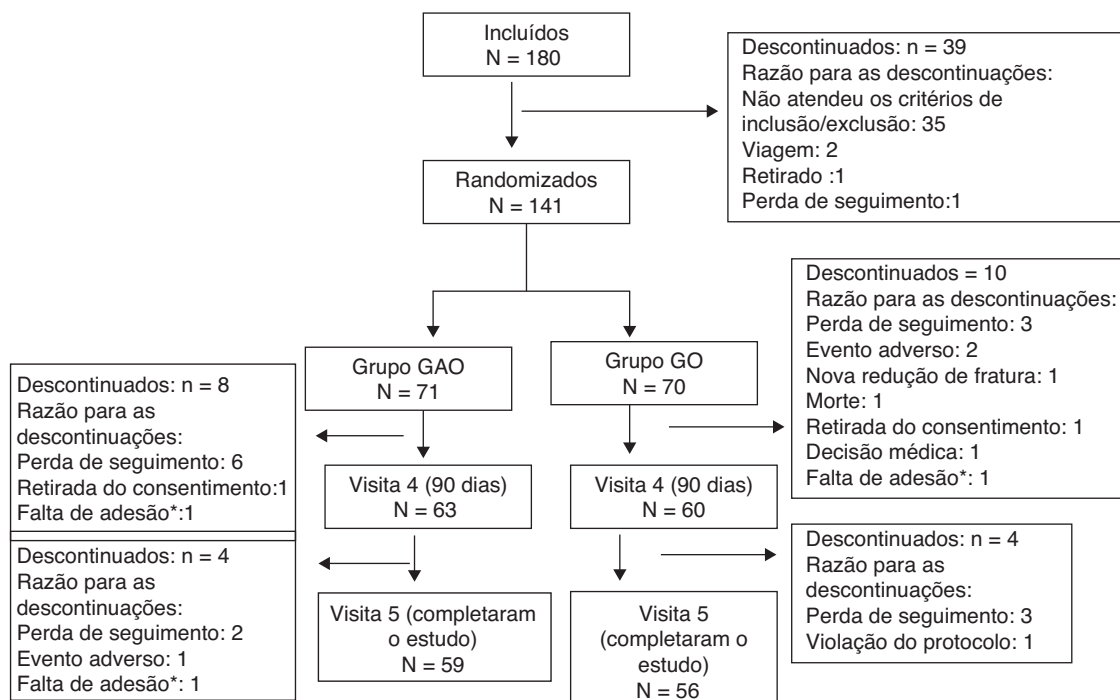
No antebraço não fraturado, a DMO avaliada pela variação no Escore T (%) desde V0 até as visitas V4 e V5 variou de 4,2% (um aumento desde a V0 até a V4 [dia 90]) até menos 6,0% (uma redução desde a V0 até a V5 [dia 180]) ([tabela 4](#)).

Na V4, houve um aumento maior na DMO (avaliada pelo Escore T) no GO (4,2%) do que no GAO (1,9%) e na V5 houve uma redução na DMO (avaliada pelo Escore T) nos dois grupos. Foi maior no GO (-5,7%) do que no AOG (-2,2%). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos de tratamento nas duas visitas e entre as visitas para os dois grupos de tratamento ([tabela 4](#)).

Ainda, aproximadamente 30% e 42% das pacientes nos dois grupos de tratamento mostraram perda da DMO desde o basal até a V4 (dia 90) e até a V5 (dia 180), respectivamente.

Em relação à proporção de pacientes com perda da DMO na V4, houve uma diferença estatisticamente significativa entre o lado fraturado e não fraturado nos dois grupos de tratamento (GAO e GO $p < 0,0001$ para ambos). Esse padrão diferente observado entre os lados do antebraço foi relacionado provavelmente à imobilização do lado fraturado ([tabela 5](#)).

O modelo Anova comparou a média do Escore T em ambos os grupos de tratamento entre as visitas, com o uso do grupo de tratamento (GAO ou GO) e as visitas (V0, V4 e V5) como fatores, bem como suas respectivas interações. Não houve evidência de interação significativa entre os fatores nem para o lado com a fratura ($p = 0,134$) nem para o lado não fraturado ($p = 0,982$). Isso sugere que ambos os grupos de tratamento tiveram um padrão semelhante ao longo do tempo ([figs. 2 e 3](#)).



* Uso de menos de 80% do medicamento do estudo

Figura 1 – Disposição das pacientes.

Tabela 4 – Variações no Escore T no antebraço proximal (33%) no lado não fraturado, expresso em porcentagem, população ITT modificada

	V4	V5	Valor de p ^a (Visitas)
GAO			
Nº de pacientes	n = 59	n = 59	
Média ± DP	1,9 ± 17,4	-2,2 ± 28,2	
Min./Mediana/Max.	-36,4/ 0/ 79,2	-133,3/ 0/ 75,5	0,223
GO			
Nº de pacientes	n = 57	n = 56	
Média ± DP	4,2 ± 37,4	-5,7 ± 29,8	
Min./Mediana/Max.	-142,9/3,8/ 150	-142,9/ 0/ 34,6	0,128
P value ^b (groups)	0,438	0,861	

^a Teste de Wilcoxon *singed-rank*.

^b Teste de Mann-Whitney U.

Tabela 5 – Perda da DMO no antebraço proximal (33% do rádio) entre as visitas V0 e V5 (Dia 180) – população ITT modificada

	GAO	GO
Fraturado		
n	59	56
Perda de DMO	39 (66,1%)	43 (76,8%)
Média ± DP	-0,5 (0,4)	-0,7 (0,4)
Não fraturado		
n	59	56
Perda de DMO	25 (42,4%)	24 (42,9%)
Média ± DP	-0,3 (0,3)	-0,3 (0,2)
Valor de p ^a	0,010	0,0003

^a Teste do qui-quadrado.

No lado com a fratura havia uma diferença estatisticamente significativa entre as visitas, com a média do Escore T significativamente menor na V4 e V5 a partir de V0 (p < 0,001), apesar de não ser encontrada diferença entre os grupos de tratamento (p = 0,825) (fig. 2). No lado com a fratura não houve evidência de qualquer variação estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,554) ou visitas (p = 0,081) (fig. 3).

Avaliação radiológica

Os resultados da identificação radiológica do calo ao longo das visitas não mostraram evidência de diferença significativa entre os grupos de tratamento entre as visitas V1 (p = 0,674), V2 (p = 0,755) e V3 (p = 0,749) na proporção de pacientes em que foi identificado o calo aos raios-X. Nas demais visitas, V4 e V5,

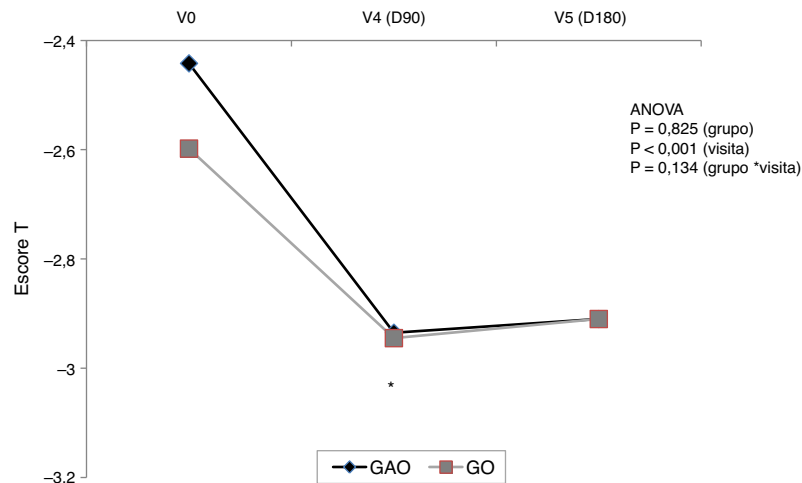


Figura 2 – Resultados do modelo Anova para o lado fraturado.

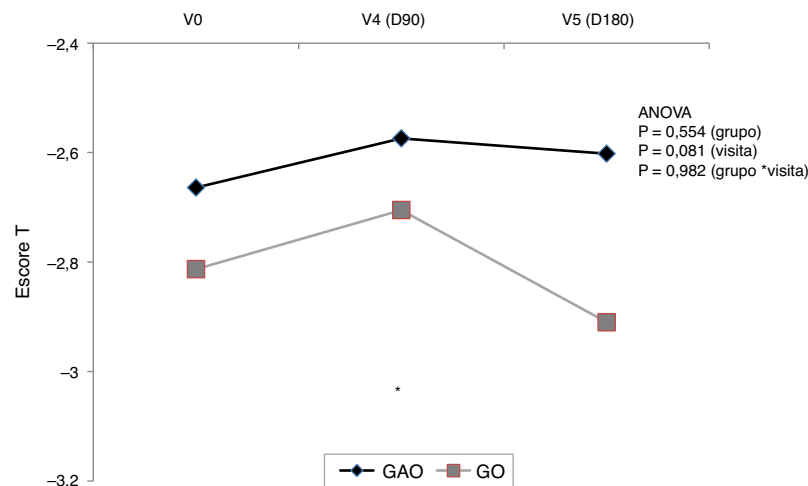


Figura 3 – Resultados do modelo Anova para o lado não fraturado.

a identificação do calo por raios-X foi vista em quase todas as pacientes, em ambos os grupos, e não foi feita qualquer comparação estatística.

Segurança

No GAO 23/71 (32,4%) pacientes randomizadas relataram pelo menos um evento adverso (EA) durante o período do estudo, num total de 34 EAs. No GO 23/70 (32,9%) pacientes randomizadas relataram EAs durante o período do estudo, num total de 41 EAs. Três eventos adversos foram considerados sérios pelo investigador. No GAO foi relatada uma refratura do punho. Essa foi considerada de intensidade moderada e precisou de hospitalização e cirurgia para fixação externa. Foi relatado que a paciente havia se recuperado. No GO, ocorreram dois EAs, foi relatada uma coleção hipoecoica na panturrilha direita. O evento foi considerado de intensidade moderada, precisou de hospitalização e a paciente estava se recuperando no momento desse relato. O segundo EAS foi uma parada cardiorrespiratória que ocorreu em casa, de intensidade grave que resultou em óbito.

Nenhum dos três EAs foi considerado relacionado ao medicamento do estudo pelo pesquisador. No GO ambos

os EAs levaram à interrupção do tratamento. Para as pacientes do GAO, o medicamento do estudo não foi imediatamente interrompido devido ao EAS, mas levou à descontinuação do estudo.

No geral, três pacientes descontinuaram o tratamento devido a evento adverso relacionado ao tratamento: 1/71 paciente (1,4%) no GAO apresentou gastrite aguda e no GO uma paciente (1,4%) apresentou queimação e desconforto epigástrico e outra paciente (1,4%) apresentou dor gástrica. Além disso, duas outras pacientes foram descontinuadas do estudo, mas não havia relação com o tratamento do estudo. No GO um caso de parada cardiorrespiratória foi relatado e outra paciente foi relatada como tendo um episódio psicótico e uma coleção hipoecoica na panturrilha direita.

Discussão

No presente estudo o uso de risendronato após 90 dias não mostrou uma variação significativa na perda da DMO no braço fraturado, assim como no braço não fraturado. O mesmo padrão foi observado após 180 dias de tratamento,

o que sugere um efeito protetor do risedronato devido à imobilização.

Diversos medicamentos estão sendo usados para melhorar a consolidação óssea, tanto no sentido de acelerar o processo como também melhorar a qualidade do calo ósseo (melhoria da microarquitetura, do volume do calo e de sua força biomecânica), entre eles o ranelato de estrôncio e drogas que atuam no sistema de sinalização Wnt, como a teriparatida e os anticorpos antiestrogenos e DKK-1.¹²⁻¹⁵ Alguns medicamentos são reconhecidamente prejudiciais à formação do calo, entre eles os corticoides, quimioterapia, antibióticos, anti-inflamatórios, anticoagulantes e anticonvulsivantes.¹⁶

Já os mais estudados são os BFN, que favorecem a formação de um calo mais volumoso e sua mineralização e o tornam mecanicamente mais competente, mas com ritmo mais lento de remodelação.¹⁷⁻²² Outro fator discutido na literatura é o tempo de início dos BFN após a fratura. Existem evidências a favor de se iniciar após 15 dias da fratura e outras de que, independentemente do tempo de administração, eles não interferem na consolidação óssea e tampouco no pós-operatório das fraturas osteoporóticas.^{23,24} O tempo de consolidação não está relacionado com a severidade da osteoporose ou com o tipo de fratura.²⁵ A terapia com BFN pode ser continuada após fratura do rádio distal sem efeitos clínicos deletérios na consolidação.²⁶

Quando usados por longos períodos os BFN podem aumentar as micro e macrofraturas em animais e humanos. Eles têm ainda predileção pelo sítio da fratura. Porém, são observados ganhos biomecânicos do calo ósseo (tamanho e diâmetro externo). Parece que o organismo compensa o efeito negativo do medicamento e modula a morfologia do calo para obter a melhor função biomecânica (*mecanostat*).²⁷

O risedronato foi também estudado quanto aos seus efeitos tanto na melhoria da densidade mineral óssea e na prevenção de fraturas em pacientes com osteoporose quanto no seu uso durante a consolidação óssea. O que se observou é que o risedronato não interfere de forma negativa na formação do calo ósseo e pode ser usado sem efeitos deletérios na consolidação. Pelo contrário, aumenta o volume do calo e sua resistência biomecânica.^{28,29}

A DMO do rádio 33% do lado fraturado no fim dos seis meses (V5) apresentou uma variação negativa de 32,8% no grupo Oscal e de apenas 20,8% no grupo Actonel + Oscal, o que demonstra uma tendência a um efeito protetor do risedronato à perda de DMO devido à imobilização pós-fratura ($p = 0,069$). Mesmo não havendo significância estatística entre os dois grupos, evidencia-se uma menor perda de DMO (avaliada pelo Escore T) no grupo tratado com Actonel + Oscal (diminuição média de -0,5) em relação ao grupo que usou o Oscal isoladamente (diminuição média de -0,7), conforme demonstrado na [tabela 5](#), possivelmente devido à grande variabilidade dos dados.

A DMO do rádio 33% do lado não fraturado no fim dos seis meses (V5) apresentou uma variação negativa de 5,7% no GO e de apenas 2,2% no GAO, com diferença de 3% a favor do risedronato. Não houve, entretanto, uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,861$) ([tabela 4](#)).

Como mostrado na [figura 2](#), a DMO inicial do rádio 33% no lado fraturado (medido pelo Escore T) diminuiu significativamente ($p < 0,001$) durante o tratamento (de V0 a V5), enquanto

no lado não fraturado não houve essa diferença. Isso demonstra a importante influência da imobilização de uma fratura para a perda óssea. Quanto à proporção de pacientes com perda de DMO na V5, houve uma diferença estatisticamente significativa entre o lado fraturado e o lado não fraturado para ambos os grupos de tratamento (GAO, valor de $p = 0,010$; GO, valor de $p = 0,0003$) ([tabela 5](#)). Esse padrão de diferença observado entre os grupos foi relacionado provavelmente à imobilização do lado fraturado ([tabela 5](#)). Esses dados mostram uma proteção de risedronato em relação à perda da densidade mineral óssea durante a imobilização de um membro (osteoporose de desuso), o que é discutido em outros trabalhos.³⁰

Não houve diferença significativa na identificação radiológica do calo ósseo durante as visitas (V1 a V5) nem entre os grupos de tratamento. Assim, o uso do risedronato em nosso trabalho não apresentou efeito clínico negativo sobre a consolidação óssea. Na maior parte das pacientes, a identificação radiológica do calo ocorreu na V3, com um padrão semelhante em ambos os grupos. Além disso, o perfil de segurança do risedronato se mostrou semelhante ao do grupo controle.

Limitações do estudo: Considerando o desenho do estudo sem comparação com placebo, os autores acreditam que poderia haver um efeito importante na DMO, pois os testes foram avaliados centralmente como descrito na metodologia. No entanto, com base nos efeitos colaterais bem estabelecidos, previamente descritos para essa classe de medicamentos, um efeito na interpretação dos dados de segurança não pode ser totalmente excluído.

Conclusões

Mulheres na pós-menopausa com fratura de Colles que recebem risedronato sódico em adição a cálcio/vitamina D comparado com cálcio/vitamina D não mostraram diferença significativa na perda de DMO no antebraço fraturado e no não fraturado após 90 dias (objetivo primário) e 180 dias (objetivo secundário). Foi demonstrada uma tendência de efeito protetor do risedronato na perda da DMO devido à imobilização. O tempo até a consolidação da fratura não foi afetado e ambos os grupos mostraram um padrão de segurança semelhante.

Conflitos de interesse

Dr. Lindomar G. Oliveira, Dr. Frederico Barra de Moraes, Dr. Luiz Antônio Silveira Simões Pires e Dr. José Wanderley Vasconcelos declararam não haver conflito de interesses. Dr. Henrique Mota Neto Júnior recebeu honorários da Novartis, Servier e GlaxoSmithKline e participou de estudos patrocinados por Servier Laboratories, Sanofi-Aventis, Lilly e Blau Farmacêutica.

Este estudo recebeu apoio financeiro e suporte da Sanofi para o desenho, a condução, a coleta, o gerenciamento, a análise e a interpretação dos dados, além de auxílio editorial para o manuscrito.

Agradecimentos

Nossos agradecimentos especiais aos Drs. Ben Hur Albergaria, Márcio Passini de Souza, Jorge dos Santos Silva e Edson Cerqueira Garcia de Freitas pela valiosa contribuição no desenho, na colaboração e na discussão deste projeto de pesquisa, bem como na elaboração do texto final deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16(3):437-40.
- Li J, Mori S, Kaji Y, Mashiba T, Kawanishi J, Norimatsu H. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones. *J Bone Miner Res.* 2001;14(3):969-79.
- Nyman MT, Paavolainen P, Lindholm TS. Clodronate increases the calcium content in fracture callus. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1994;112(5):228-31.
- Schenk RK. Biology of fracture repair. In: Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Traften PG, editors. *Skeletal trauma.* Philadelphia, PA: Saunders; 1998. p. 31-75.
- Barnes GL, Ksotenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res.* 1999;14(11):1805-15.
- Hyvönen PM, Karhi T, Kosma V-M, Liimola-Luoma L, Hanijärvi H. The influence of dichloromethylene bisphosphonate on the healing of a long bone fracture, composition of bone mineral and histology of bone in the rat. *Pharmacol Toxicol.* 1994;75(6):384-90.
- Goodship AE, Walker PC, McNally D, Chambers T, Green JR. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone. *Ann Oncol.* 1994;5(Suppl 7):S53-5.
- Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996;14(1):74-9.
- Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, Falch JA, Nordsletten L. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats. *Arch Orthop Scand.* 1998;69(5):532-6.
- Oliveira LAA, Guarnieiro R, Rodrigues CJ, Santana PJ, Batista MA. Avaliação do efeito do residronato sódico na consolidação de fraturas: estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2004;12(2):7-83.
- Colón-Emerich C, Nordsletten L, Olson S, Major N, Boonen S, Haentjens P, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011;22(8):2329-36.
- Pietrogrande L, Raimondo E, Fossali A, Zaolino C. Biological and pharmacological factor influencing the fracture healing. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(2 Suppl):65-8.
- Goldhahn J, Ferón JM, Kanis J, Papapoulos S, Reginster JY, Rizzili R, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an Esceo consensus paper. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(5):343-53.
- Bukata SU. Systematic administration of pharmacological agents and bone repair: what can we expect. *Injury.* 2011;42(6):605-8.
- Aspenberg P, Johansson T. Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. *Acta Orthop.* 2010;81(2):234-6.
- Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence. *Injury.* 2008;39(4):384-94.
- Matos MM, Tannuri U, Guarnieiro R. The effect of zoledronate during bone healing. *J Orthopaed Traumatol.* 2010;11(1):7-12.
- Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog ribs. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):613-20.
- Flora L, Hassing GS, Parfitt AM, Villanueva AR. Comparative skeletal effects of two diphosphonates in dogs. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1980;2:389-407.
- Li J, Mori S, Kaji Y, Kawanishi J, Akiyama T, Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res.* 2000;15(10):2042-51.
- Lenehan TM, Balligand M, Nunamaker DM, Wood JE Jr. Effect of EHDP on fracture healing in dogs. *J Orthop Res.* 1985;3(4):499-507.
- Kim TY, Há YC, Kang BJ, Lee YK, Koo KH. Does early administration of bisphosphonate affect fracture healing in patients with intertrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(7):956-60.
- Jorgensen NR, Schwarz P. Effects of anti-osteoporosis medications on fracture healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9(3):149-55.
- Aspenberg P, Wermelin K, Tengwall P, Fahlgren A. Additive effects of PTH and bisphosphonates on the bone healing response to metaphyseal implants in rats. *Acta Orthop.* 2008;79(1):111-5.
- Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(19):1729-36.
- Rozental TD, Vasquez MA, Chacko HT, Ayogu N, Bouxsein ML. Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and of bisphosphonate therapy. *J Hand Surg Am.* 2009;34(4):595-602.
- Little DG, Ramachandran M, Schindeler A. The anabolic and catabolic response in bone repair. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;9(4):425-33.
- Boyce RW, Paddock CL, Gleason JR, Sietsema WK, Eriksen EF. The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J Bone Miner Res.* 1995;10(2):211-5.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner D, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA.* 1999;14(14):1344-52.
- Maeda H, Kimmel DB, Lane N, Raab D. The musculoskeletal response to immobilization and recovery. *Bone.* 1993;14(2):153-9.