

Análise da resposta dos anti-inflamatórios não-esteroidais no reparo ósseo em pacientes submetidos à distração osteogênica



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.007-048>

Dayane da Silva Cardozo Teixeira

Acadêmica do curso de Medicina
Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR. —
PIVIC/UniCesumar.
E-mail: dayanecardozo11@gmail.com

Fernando Vieira de Barros

Médico Ortopedista especialista em Ortopedia
Pediátrica, Alongamento e Reconstrução Óssea —
HOSPITAL METROPOLITANO DE SARANDI.
E-mail: fernando_vbarros@yahoo.com.br

Cássio Vinícius Navas Rodrigues

Médico residente de Ortopedia e Traumatologia —
HOSPITAL METROPOLITANO DE SARANDI.
E-mail: cassio-navas@hotmail.com

Angel Antonio Morillo Rivero

Médico residente de Ortopedia e Traumatologia —
HOSPITAL METROPOLITANO DE SARANDI.
E-mail: drangelmorillo@gmail.com

Emilene Dias Fiuza Ferreira

Orientadora, Professora do Curso de Medicina do Centro
Universitário de Maringá UNICESUMAR.
E-mail: emilenedias2@gmail.com

RESUMO

A distração osteogênica é um procedimento cirúrgico que pode ser realizado com uso de fixador externo para promover regeneração e reparo ósseo em diferentes condições, como traumas graves e correção de deformidades. O processo de cicatrização óssea envolve fases de inflamação, que

são necessárias para a consolidação. As lesões traumáticas desencadeiam a produção de citocinas que estimulam a liberação de prostaglandinas, as quais auxiliam nesse processo de cicatrização. Este estudo teve como objetivo analisar a evolução de pacientes que foram submetidos à distração osteogênica sem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e apresentar estudos que abordam a relação do uso desses fármacos com o atraso na consolidação óssea. Os AINES, atuam inibindo as isoenzimas ciclooxigenases (COX) 1 e 2 e sua ação na COX 2 leva a diminuição de prostaglandinas diminuindo o processo inflamatório que consequentemente interfere nos mecanismos de osteogênese e cicatrização de fraturas. Um estudo prospectivo randomizado relatou que o uso de AINES em pacientes submetidos à artroplastia total após fraturas de quadril resultou em mais fraturas e complicações, demonstrando a possível desvantagem desses medicamentos na consolidação óssea. Neste estudo, a distração osteogênica sem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) mostrou bons resultados no reparo ósseo em pacientes com fraturas graves. Os pacientes submetidos a esse tratamento apresentaram um processo eficiente de cicatrização óssea e neoformação, o que resultou em uma menor duração do processo de distração. Conclui-se que a interferência desses medicamentos na resposta inflamatória pode prejudicar a consolidação óssea.

Palavras-chave: Regeneração óssea, Distração, Fixador, Consolidação, Prostaglandinas e anti-inflamatórios não esteroidais.

1 INTRODUÇÃO

A distração osteogênica é um procedimento cirúrgico que pode ser realizado com uso de fixador externo, o qual é frequentemente utilizado pela especialidade médica de ortopedia e visa promover regeneração e reparo ósseo. Essa técnica refere-se à separação gradual dos fragmentos ósseos vascularizados que desencadeiam uma neoformação óssea (NESI, 2001). É aplicada em casos como



traumas de alta energia com lesões graves (como atropelamentos, acidentes com veículos motorizados, quedas de grandes alturas), correção de deformidades ósseas, discrepância no comprimento dos membros ou ressecção de tumores malignos (SAIHAN, 1992).

O reparo ósseo é uma resposta do organismo para restaurar a continuidade do osso, sem aumentar o volume das células ósseas (TAY et al., 1998). Por outro lado, a regeneração óssea é um processo natural do organismo que leva a diferenciação de células osteoprogenitoras que dão origem a osteoblastos, resultando na formação de um novo osso e no aumento do volume das células ósseas (AL-AQL et al., 2008). Esse mecanismo orgânico pode ser estimulado por intervenção cirúrgica como a distração osteogênica (TAY et al., 1998).

O processo de cicatrização óssea envolve duas fases, a cicatrização óssea primária, na qual ocorre o curso da inflamação e a cicatrização óssea secundária na qual ocorre a formação do calo ósseo. Além disso, a secundária é subdividida em três fases: inflamatória, reparadora e remodeladora (DUTTON, 2012). Um dos sinais moleculares mais importantes para iniciar essas etapas, após uma lesão, é a liberação de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a angiogênese e aumentam a síntese de matriz extracelular (SFEIR et al. 2005).

As citocinas atuam em conjunto com fatores de crescimento estimulando a liberação de prostaglandinas (PGs), pelos osteoblastos, as quais têm funções importantes para a cicatrização de fraturas e desencadeiam a diferenciação de células-tronco mesenquimais (MSCs) em células condrogênicas e osteogênicas (EINHORN; GERSTENFELD, 2014). Essas PGs são estimuladas pelas isoenzimasciclooxigenases (COX) 1 e 2, principalmente a COX 2 envolvida na resposta inflamatória (CHEN, DRAGOO, 2013).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) inibem as enzimas COX, responsáveis pela hidrólise do ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (TXA-2), promovendo a diminuição do processo inflamatório e, conseqüentemente, da dor (PANCOTE, 2009). No entanto, a supressão da inflamação causada por esse fármaco pode afetar negativamente os mecanismos de osteogênese e da cicatrização de fraturas (CHIAKAZU et al., 2007). Portanto, esses medicamentos devem ser administrados em tratamentos pós-operatórios imediatos por períodos curtos (RIBEIRO et al., 2007).

Nesse contexto, nosso estudo teve como objetivo analisar a evolução de pacientes que foram submetidos à distração osteogênica sem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e apresentar estudos que abordam a relação do uso desses fármacos com o atraso na consolidação óssea.



2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma série de casos com análise descritiva, quantitativa e qualitativa dos prontuários de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de distração osteogênica, sem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) durante a fase de regeneração óssea.

Foram revisados os prontuários de seis pacientes residentes em Maringá, Paraná, que passaram pelo procedimento cirúrgico entre os anos de 2017 e 2023. A análise descritiva foi realizada com base em exames de imagem para avaliar a evolução da consolidação óssea, abrangendo desde a neoformação óssea até a consolidação efetiva.

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a tratamento cirúrgico com fixador externo para alongamento, transporte e correções de deformidades ósseas decorrentes de traumas. O procedimento cirúrgico realizado estimula a neoformação óssea por meio da distração osteogênica. É importante ressaltar que esses pacientes não fizeram uso de AINES durante a fase de regeneração óssea.

Os critérios de inclusão foram a aceitação dos pacientes em participar do estudo, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Indivíduos tabagistas, etilistas e com comorbidades como hipertensão, osteoporose e diabetes mellitus foram excluídos da pesquisa.

Foram utilizados estudos relevantes sobre o tema, provenientes de bases de dados como Scielo, Pubmed, LILACS, Google Acadêmico e Periódico CAPES, para embasar a pesquisa.

Os procedimentos de intervenção deste estudo foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICESUMAR, no do CAEE 66.710.423.0.0000.5539, número do parecer 5.590.121, consoante a resolução no 466/2012. Todos os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias de igual teor e forma, sendo lhes entregue uma via. Os dados coletados foram analisados na plataforma *Google Formse* posteriormente tabulados no *Microsoft Office Excel® 2013*, para interpretação dos dados foi utilizado estatística descritiva simples.

3 RESULTADOS

Este estudo analisou uma série de casos de pacientes submetidos ao procedimento de distração osteogênica para avaliar o reparo ósseo em indivíduos que não receberam tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) durante a fase de regeneração, momento em que ocorre a distração osteogênica até a consolidação efetiva.

Os pacientes analisados nesta seção encontravam-se na faixa etária de 23 a 27 anos e foram submetidos a um procedimento de distração osteogênica, com variação de 4 a 12 cm, durante um período de tratamento de 8 a 12 meses. É importante ressaltar que todos os pacientes não apresentavam fatores de risco, como etilismo e tabagismo, e também não possuíam comorbidades como hipertensão,



diabetes mellitus e osteoporose. Porém, foram identificadas fraturas graves e complicações prévias à distração, tais como osteomielite, pseudoartrose e deformidades ósseas.

A tabela (abaixo) apresenta informações relevantes para avaliar os resultados dos exames de radiografia de cada paciente.

Tabela 1 - Apresenta informações sobre os pacientes submetidos à distração osteogênica, incluindo o sexo, a idade, o tipo de fratura e a presença de complicações prévias ao procedimento. Os pacientes foram predominantemente do sexo masculino, com idades variando de 23 a 27 anos.

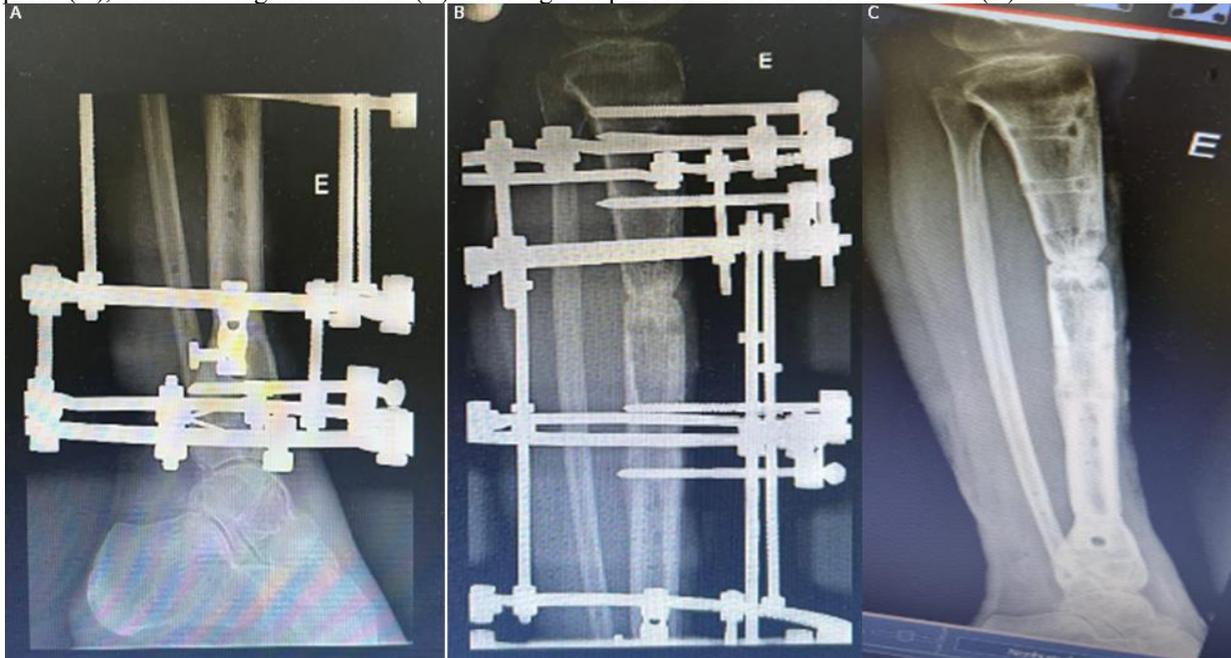
PACIENTES	SEXO	IDADE	TIPO DE FRATURA	COMPLICAÇÕES PRÉVIAS
Paciente 1	♀	26	Fratura exposta da tíbia e fibula esquerdas	Osteomielite
Paciente 2	♂	27	Fratura cominutiva na diáfise do fêmur direito	
Paciente 3	♂	26	Fratura exposta no fêmur distal direito	
Paciente 4	♂	23	Fratura fechada e cominutiva na diáfise do fêmur esquerdo	Osteomielite e trombose
Paciente 5	♂	26	Fratura exposta do antebraço direito	Osteomielite
Paciente 6	♂	24	Fratura de fêmur esquerdo	Osteomielite e pseudoartrose

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos resultados da pesquisa (2023).

No caso do **paciente 1**, trata-se de uma mulher de 26 anos que sofreu um acidente de alta energia envolvendo uma motocicleta e um automóvel. O acidente resultou em uma fratura exposta da tíbia e fibula esquerdas. Foi realizado uma fixação temporária da fratura com fixador externo tubo a tubo (12/07/21) logo após, para fixação definitiva, foi realizada a colocação de placas e parafusos. Durante a evolução do caso, a paciente desenvolveu osteomielite, o que levou à conversão da cirurgia para ressecção e transporte ósseo (distração osteogênica) com o uso do fixador Ilizarov (26/04/22) e suspensão do uso de AINES durante a fase de regeneração óssea.

Durante um período de aproximadamente 12 meses, foi realizada uma distração de aproximadamente 5 cm, evidenciando um progresso contínuo na consolidação e neoformação óssea, indicando um processo eficaz de cicatrização, que resultou na remoção do fixador (Imagem 1).

Imagem 1 - Sinais de consolidação óssea em fase final da distração osteogênica. Exame radiográfico dos ossos da perna em perfil (A), Exame radiográfico em AP (B) e Radiografia pós retirada do material de síntese (C).



Fonte: Acervo pessoal (2023).

No caso do **paciente 2**, um homem de 27 anos, ele sofreu um acidente de alta energia envolvendo duas motocicletas. O acidente resultou em uma fratura cominutiva na diáfise do fêmur direito. Foi realizado um procedimento cirúrgico com o uso de um fixador externo tubo a tubo (17/11/19), como fixação temporária. No dia 22/11/19, foi realizada uma ressecção óssea para iniciar o processo de transporte ósseo, utilizando uma haste intramedular em conjunto com um fixador externo linear (LRS - Sistema de Reconstrução de Membros). Essa etapa do tratamento durou aproximadamente 8 meses. No dia 17/07/20, ao final da distração óssea, o objetivo esperado de 6 cm foi alcançado. Nesse momento, os materiais de síntese foram removidos, encerrando o tratamento.

No caso do **paciente 3**, um homem de 26 anos, ele sofreu um acidente de alta energia envolvendo uma motocicleta e um veículo automotor. Como resultado, ele sofreu uma fratura exposta no fêmur distal direito. Foi realizado um procedimento cirúrgico com o uso de um fixador externo tubo a tubo (18/10/18) para fixação temporária. Em seguida (26/10/18) foi realizada ressecção óssea e colocação do fixador Ilizarov para iniciar o transporte ósseo.

Durante um período de aproximadamente 10 meses de distração óssea, o paciente apresentou melhora progressiva, com evidências de cicatrização óssea e formação de novo tecido, indicando uma resposta positiva ao tratamento. No total, foi alcançado um transporte ósseo de 5 cm. Posteriormente, o paciente passou por um procedimento de remoção do fixador Ilizarov em 13/12/19.

No caso do **paciente 4**, um homem de 23 anos, ele sofreu uma queda de moto que resultou em uma fratura fechada e cominutiva na diáfise do fêmur esquerdo. Foi submetido a colocação de uma haste de fêmur proximal (PFN) (22/06/19). Durante a evolução o paciente desenvolveu trombose e

osteomielite, sendo necessária a colocação de cimento ósseo com antibiótico no foco de infecção (26/07/19). No entanto, houve progressão da osteomielite sendo necessária a ressecção do fragmento ósseo e colocação de um fixador externo linear (LRS - Sistema de Reconstrução de Membros) para início da distração osteogênica sobre a haste em 15/09/19 (Imagem 2).

Durante um período de aproximadamente oito meses de distração osteogênica, foram observados sinais notáveis de regeneração óssea, indicando uma resposta positiva ao procedimento realizado. Houve um total de oito cm de transporte ósseo até o fragmento distal, sendo realizada a remoção do LRS em 29/05/20 (Imagem 2).

Imagem 2 - Ressecção do fragmento ósseo afetado e colocação de um fixador externo linear (LRS) (A) e Sinais de consolidação óssea após retirada do LRS (B).



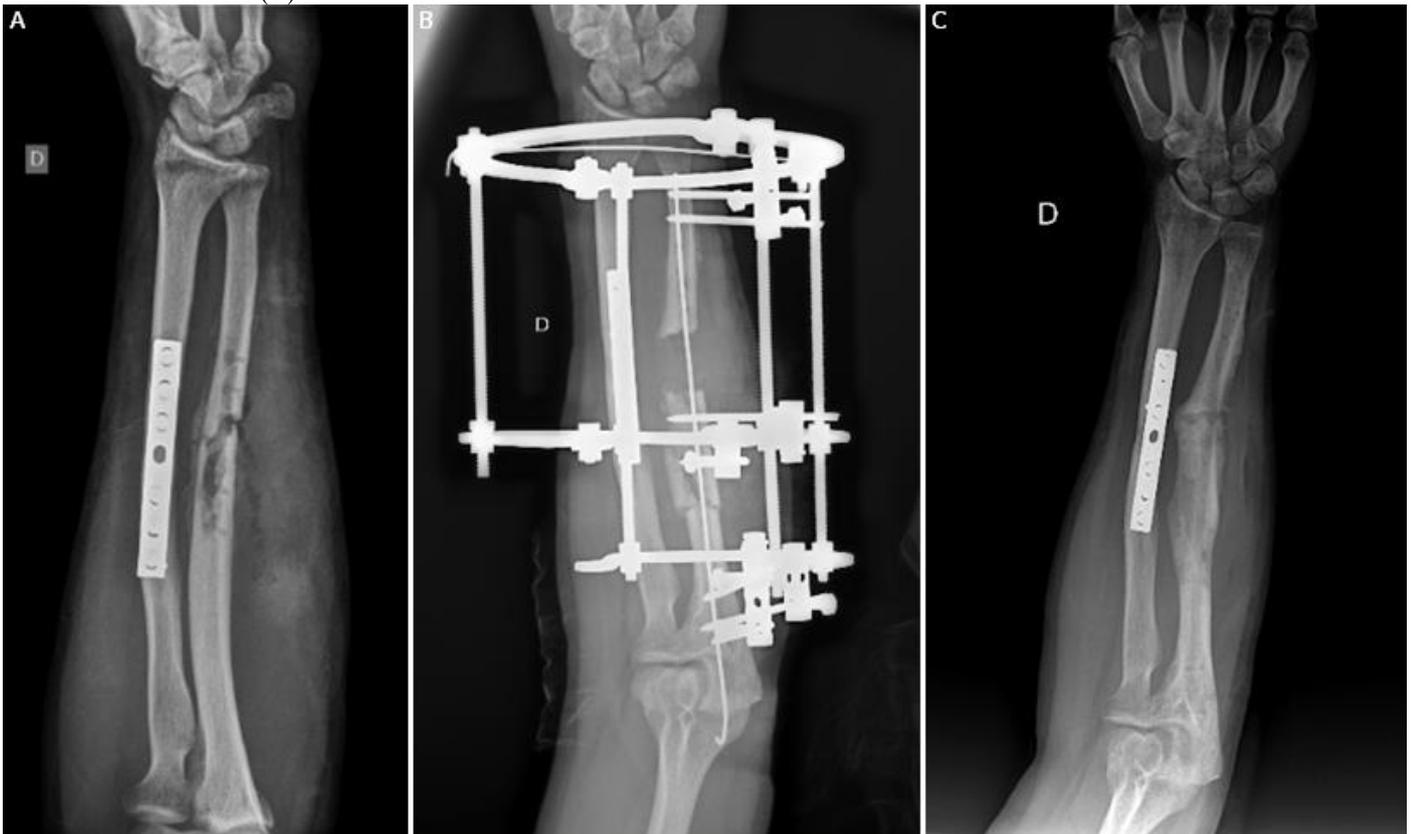
Fonte: Acervo pessoal (2023).

No caso do **paciente 5**, um homem de 26 anos, ele sofreu uma queda de mesmo nível durante a prática de esportes, resultando em uma fratura exposta do antebraço direito. Em 08/11/21, foi realizada a colocação de placa e parafusos para fixação da fratura. Durante o processo de recuperação, o paciente desenvolveu uma infecção óssea, conhecida como osteomielite (Imagem 3), o que levou à remoção do material de fixação e à ressecção do foco infeccioso em 14/02/22.

Em seguida, em 22/03/22, foi realizado um procedimento chamado Masquelet, que consiste em duas etapas: na primeira etapa, um espaçador contendo cimento ósseo e antibiótico foi inserido, e na segunda etapa, o espaço criado foi preenchido com enxerto ósseo retirado do osso íliaco. No entanto, ocorreu uma recorrência da infecção, o que exigiu a remoção do material de fixação e do enxerto, e o início do procedimento de transporte ósseo utilizando o método de Ilizarov e inserção de um fio de Kirschner intramedular como guia em 03/05/22 (Imagem 3)

Durante o período de acompanhamento, que durou cerca de 8 meses de transporte ósseo, o paciente mostrou uma melhora progressiva, com evidências visíveis de cicatrização óssea e formação de novo tecido, indicando uma resposta positiva ao tratamento. No total, foi realizada distração osteogênica de 4 cm. O fixador de Ilizarov foi removido em 30/01/23, seguido pela remoção dos fios em 03/02/23 (Imagem 3).

Imagem 3 - Evolução da fratura em 3 meses com sinais de pseudoartrose e osteomielite (A), Colocação do fixador externo circular ilizarov e do fio de Kirschner intramedular, para transporte ósseo (B) e Sinais de consolidação óssea após retirada dos materiais de síntese (C).



Fonte: Acervo pessoal (2023).

No caso do **paciente 6**, um homem de 24 anos, ele sofreu um trauma de alta energia em um acidente de moto com um veículo automotor, resultando em uma fratura de fêmur esquerdo devido ao alto impacto. A fratura foi tratada (19/11/15) por meio da colocação de uma haste intramedular. Durante o processo de tratamento, o paciente desenvolveu osteomielite (infecção óssea) e pseudoartrose (falta de consolidação óssea), levando à remoção do material de síntese e à aplicação de um fixador externo circular Ilizarov para auxiliar na compressão do foco de fratura em 07/08/17. No entanto, devido à persistência da osteomielite, foi necessário realizar a ressecção do foco infeccioso e iniciar o processo de transporte ósseo em 20/04/18.



Durante o período de acompanhamento, que durou cerca de 12 meses de distração osteogênica, foram observados sinais de consolidação óssea, resultando em um total de 12 cm de distração osteogênica. Essa evolução culminou na remoção do fixador em 26/04/19.

4 DISCUSSÃO

Os resultados das radiografias confirmam os achados gerais do estudo, demonstrando que a distração osteogênica promoveu a regeneração óssea com ganho de comprimento do osso. Além disso, foi observada uma consolidação eficiente, mesmo em pacientes com fraturas graves e complicações prévias. As radiografias desempenham um papel fundamental ao fornecer uma visão detalhada da evolução do processo de cicatrização em cada paciente.

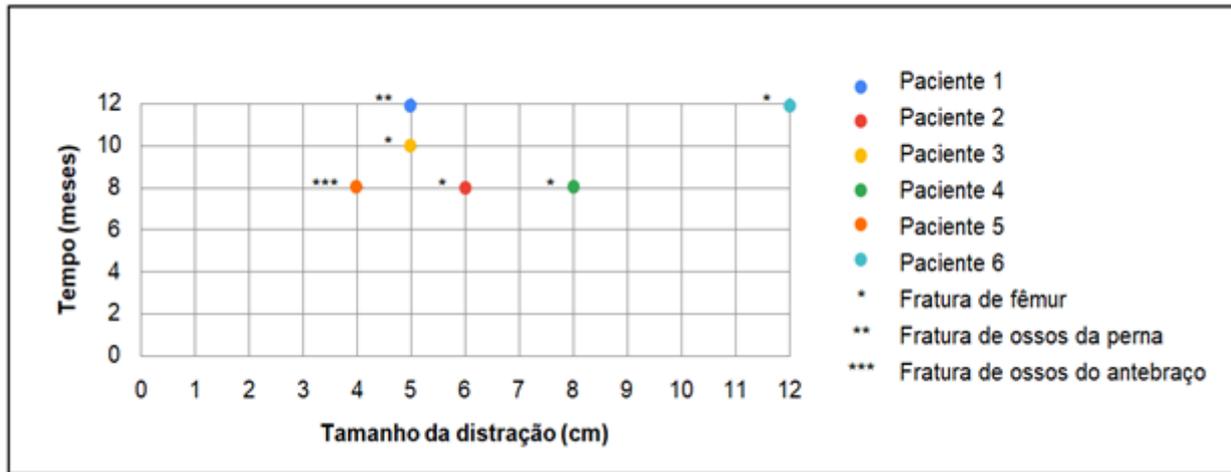
Esses exames reforçam a importância da exclusão dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) durante a fase de regeneração óssea, pois essa abordagem parece ter contribuído de maneira significativa para a obtenção de resultados mais favoráveis, refletidos na redução do tempo necessário para o processo de distração e na diminuição das complicações, como pseudoartrose e fraturas adicionais. A exclusão dos AINES pode ter desempenhado um papel significativo na melhora dos desfechos clínicos dos pacientes.

Em um estudo prospectivo randomizado foi realizado em pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico de artroplastia total, após fraturas de quadril, com o objetivo de prevenir a formação óssea em locais anormais, como músculos, por exemplo, (ossificação heterotópica). Essa amostra de pacientes foi dividida em dois grupos: um grupo que recebeu administração de AINES e o outro grupo controle sem esse tratamento. O estudo mostrou eficácia na redução do risco de ossificação anormal, mas o grupo tratado apresentou mais fraturas adicionais de ossos longos e complicações, como a pseudoartrose (não união óssea) e o resultado trouxe valores estatisticamente significativos relatando que esses anti-inflamatórios são prejudiciais à consolidação de fraturas (BURD, et al., 2003).

O gráfico abaixo ilustra a relação entre o tempo de distração necessário e o tamanho da distração alcançado em cada paciente.



Gráfico 1 - Relação entre tempo e tamanho da distração osteogênica



Cada ponto no gráfico representa um paciente específico. O eixo horizontal representa o tamanho da distração em centímetros, enquanto o eixo vertical representa o tempo de distração em meses. Para identificar o membro afetado pela fratura, são utilizados símbolos asterisco (*). Um asterisco indica fratura de fêmur, dois asteriscos indicam fratura de ossos da perna e três asteriscos indicam fratura de ossos do antebraço. Essa representação visual permite observar a variação do tempo de distração em relação ao tamanho da distração em diferentes pacientes, bem como identificar a associação com o membro afetado.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos resultados da pesquisa (2023).

É relevante destacar que os pacientes 1, 4, 5 e 6 enfrentaram complicações prévias à distração osteogênica, como a ocorrência de osteomielite. Além disso, o paciente 4 apresentou também trombose, enquanto o paciente 6 manifestou pseudoartrose antes do procedimento. Essas complicações podem ter tido uma influência significativa no tempo e no tamanho da distração óssea em cada um desses casos. Além disso, observamos (gráfico acima) que os pacientes exibem diferentes combinações de tempo e tamanho de distração, sugerindo que outros fatores individuais podem influenciar esses resultados. A presença de complicações prévias, como osteomielite e trombose, também pode ter impactado o tempo e o tamanho da distração em alguns pacientes.

A osteomielite é uma complicação comum que pode ter um efeito significativo na cicatrização óssea, retardando o processo de consolidação (BLICK, 1986). Essa condição é um processo inflamatório causado por infecção que afeta o osso e sua medula óssea. Existem duas formas principais de osteomielite: aguda e crônica. A forma aguda se manifesta precocemente com dor gradual e localizada ao longo de vários dias, acompanhada de sensibilidade, calor, eritema, inchaço e sintomas sistêmicos como febre e calafrios. Por outro lado, a forma crônica pode apresentar poucos sintomas ou sinais evidentes, com apresentação mais tardia, incluindo dor, eritema ou edema (OKIKE, 2006). Essas considerações enfatizam a complexidade e a individualidade do processo de cicatrização óssea em pacientes submetidos à distração osteogênica.

Embora o estudo não tenha avaliado especificamente o efeito dos AINES nesses pacientes, é importante considerar a influência desses medicamentos no processo de cicatrização óssea.



Estudos anteriores (Chiakazu et al., 2007) sugeriram que os AINES podem afetar negativamente os mecanismos de osteogênese e cicatrização de fraturas, pois o processo de regeneração óssea envolve diversas etapas, incluindo a resposta inflamatória, a formação do calo ósseo e a remodelação do osso. Durante essas etapas, as citocinas e as prostaglandinas liberadas pelas enzimas COX-1 e COX-2 desempenham um papel fundamental. Os AINES, ao inibirem essas enzimas, podem reduzir a inflamação e a dor, porém, há indícios de que essa supressão possa afetar negativamente a consolidação óssea.

Esses achados fornecem evidências preliminares de que a exclusão dos AINES pode ser uma abordagem benéfica no reparo e regeneração óssea em pacientes submetidos à distração osteogênica. Essas informações podem contribuir para uma melhor compreensão dos fatores que influenciam o processo de consolidação óssea e para a identificação de estratégias terapêuticas. Futuras investigações com amostras maiores e grupos de controle podem fornecer evidências mais robustas e corroborar a importância da não utilização prolongada de AINES nesses pacientes.

5 CONCLUSÃO

Com base na análise dos casos, é possível concluir que a abordagem de distração osteogênica sem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) apresentou resultados favoráveis no reparo e na regeneração óssea em pacientes com fraturas graves e complicações associadas. Os pacientes submetidos a esse tratamento mostraram um processo eficiente de cicatrização óssea e neoformação, o que resultou em uma menor duração do processo de distração.

Ao longo do processo de cicatrização óssea, uma das etapas críticas é a resposta inflamatória, cuja interferência pode afetar negativamente a consolidação óssea. O estudo demonstrou que a ausência de uso de AINES durante a fase de regeneração óssea contribuiu para os resultados positivos observados. A utilização desses medicamentos pode inibir a resposta inflamatória, afetando assim a eficiência da consolidação óssea. Foi constatado com base em estudos anteriores que os AINES podem afetar a osteogênese, inibindo as enzimas COX, responsáveis pela produção de prostaglandinas.

No entanto, é importante destacar algumas limitações deste estudo. Primeiramente, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, o que pode limitar a representatividade dos resultados. Além disso, a ausência de um grupo de controle com administração de AINES impossibilitou a comparação direta dos efeitos da não utilização desses medicamentos. Adicionalmente, a falta de acompanhamento a longo prazo dos pacientes também representa uma limitação, uma vez que impossibilitou uma análise abrangente de possíveis complicações tardias.

Portanto, são necessárias pesquisas futuras com amostras maiores, grupos de controle e acompanhamento prolongado para confirmar e expandir os achados deste estudo. Essas investigações adicionais podem ter implicações clínicas relevantes na ortopedia, fornecendo uma direção para



práticas mais adequadas e otimizadas para promover a consolidação óssea em pacientes submetidos a esse tipo de tratamento cirúrgico.



REFERÊNCIAS

- AL-AQL, Z. S. ALAGL, A. S. GRAVES, D. T. GERSTENFELD, L. C. EINHORN, T. A. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction. *Journal of Dental Research*, Washington, v. 87, n. 2, p.107-118, 2008.
- BLICK SS, BRUMBACK RJ, POKA A, ET AL. Compartment syndrome in open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am*, p. 68–1348, 1986.
- BURD, T. A. HUGHER, M.S. ANGLLEN, J.O. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br*, v. 85-B, p. 700–705, 2003.
- CHEN, M.R. DRAGOO, J.L. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on tissue healing. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc.* v.21, p. 540–9, 2013
- CHIAKAZU, D. TOMIZUKA, T. OGASAWARA, H. SAIJO, T. et al. Cyclooxygenase-2 activity is essential for osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac. Surg.* v. 36, p. 441-446, 2007.
- DUTTON, M. *Fisioterapia ortopédica, exame, avaliação e intervenção.2.* Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- EINHORN, T. A. e GERSTENFELD, L. C. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rheumatol*, v. 11, p. 45-54, set, 2014.
- FRANSEN, M. ANDERSON C, DOUGLAS J. et al. Segurança e eficácia do ibuprofeno pós-operatório de rotina para dor e incapacidade relacionada à formação óssea ectópica após cirurgia de substituição do quadril (HIPAID): um estudo controlado randomizado. *BMJ.* v.333, p. 519, 2016.
- NEISI, H. Distração osteogênica. UFSC [periódico na internet]. p. 1-14, 2001
- OKIKE K, BHATTACHARYYA T. Trends in the management of open fractures. A critical analysis. *J Bone Joint SurgAm*, p. 88-2739, 2006.
- PANCOTE, C. G. Planejamento, síntese e avaliação biológica de derivados pirrólicos com potencial atividade anti-inflamatória. Universidade de São Paulo Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo. 2009.
- RIBEIRO, F. V. Efeito do Meloxicam sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. 2007. 82 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, 2007
- SFEIR, C. H.O, L. DOLL, B. A. AZARI, K. HOLLINGER, J. O. Fracture Repair. In: LIEBERMAN, J. R. FRIEDLAENDER, G. E. *Bone Regeneration and Repair.* NJ: Humana Press, p. 21-44, 2005.
- TAY, B. K. LE, A. X. GOULD, S. E. HELMS, J. A. Histochemical and molecular analyses of distraction osteogenesis in a mouse model. *Journal of Orthopaedic Research*, New York, v. 16, p. 636-642, 1998.