

ULISSES FERNANDO LODI SALGADO

INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DO  
ANTIINFLAMATÓRIO CETOPROFENO NA EVOLUÇÃO DA  
DOENÇA PERIODONTAL INFLAMATÓRIA EM RATOS

*(Rattus norvegicus albinus)*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do grau de Mestre em Odontologia (Bases Farmacológicas para Terapêutica Medicamentosa).

PIRACICABA - SP

- 1982 -

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais

ULYSSES MONTEIRO SALGADO

e

MARIA LODI SALGADO

Aos grandes incentivos de minha vida

minha esposa

DALILA

meus filhos

FERNANDO

LUCIANA

FABIANA

minha profissão

Ao Prof. Dr. ANTONIO WILSON SALLUM, Professor Livre Docente da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, Orientador desta tese, o meu agradecimento pelo empenho e dedicação.

## A G R A D E C I M E N T O S

ã Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu Magnífico Reitor Prof. Dr. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI, pelo incentivo dispensado àqueles que se dedicam ao ensino e à pesquisa;

ã Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu Diretor Prof. Dr. LUIZ VALDRIGHI, e seu associado Prof. Dr. SIMONIDES CONSANI pela oportunidade que nos ofereceu para a realização deste trabalho;

ao Prof. Dr. ANTONIO CARLOS NEDER, Coordenador Geral das Faculdades da Universidade Estadual de Campinas, de quem sempre recebemos todo apoio;

ao Prof. Dr. SAMIR TUFIC ARBEX, Coordenador da Comissão de Põs-Graduação e do Curso de Põs-Graduação a nível de Mestrado em Odontologia na Área de Bases Farmacológicas para Terapêutica Medicamentosa da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual de Campinas, pelo incentivo na realização deste trabalho;

ao Prof. Dr. LOURENÇO BOZZO, Titular da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual de Campinas, pela valiosa colaboração na realização deste trabalho;

ao Prof. Dr. ALFEU ELOY BARI, Titular da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Mogi das Cruzes, pelo apoio e incentivo em nossa carreira universitária;

ã Sra. NEIDE CHIMIRRA DE FREITAS, Bioestatista, pela orientação e correção dos estudos estatísticos;

ã Sra. IVANY DO CARMO GUIDOLIN GEROLA, pela colaboração na revisão bibliográfica;

ao Sr. ANTONIO KERCHES DE CAMPOS, pela colaboração na parte técnica histológica;

ao Sr. MOYSES JOSÉ MARIA DA SILVA, pela colaboração na execução dos procedimentos experimentais;

ã Srta. TELMA MARIA DE OLIVEIRA e MARILUCE APARECIDA DE OLIVEIRA, pelas ilustrações;

ã Srta. MARIA APARECIDA NALIN, pelo trabalho de datilografia;  
ao Senhor SEBASTIÃO RODRIGUES DE BARROS, pelo trabalho  
de impressão;

ã todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram pa-  
ra a realização deste trabalho meus sinceros agradece-  
mentos.

## S U M Á R I O

	pág.
1 - INTRODUÇÃO .....	1
2 - REVISTA DA LITERATURA .....	6
3 - PROPOSIÇÃO .....	17
4 - MATERIAL E MÉTODOS .....	19
5 - RESULTADOS .....	29
5.1. RESULTADOS HISTOLÓGICOS .....	30
5.2. RESULTADOS ESTATÍSTICOS .....	43
6 - CONSIDERAÇÕES SOBRE OS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES .....	58
7 - DISCUSSÃO .....	61
8 - CONCLUSÕES .....	66
9 - SINÓPSE .....	68
10 - ABSTRACT .....	70
11 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72

## 1 - INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

A participação microbiana na origem das doenças periodontais tem sido objeto de numerosos estudos e embora os mecanismos ainda permaneçam obscuros, existe um consenso quase unânime de que sô há doença periodontal em presença de microorganismos (LÖE e col., 1965; LINDHE e col., 1975; ROVIN e col., 1966; ZACHRISSON, 1968).

Diante de tal afirmação muito se tem feito sob o aspecto preventivo do acúmulo de placa dental bacteriana, por meios químicos tais como o uso de clorehexedina ou de antibióticos (LÖE & RINDON, 1970; MITCHELL & HOLMES, 1965) ou ainda por meios mecânicos tais como a escovação eficiente, resultando na resolução da doença e na restauração da saúde gengival (HOOVER & ROBINSON, 1962; HEIN, 1954; AXELSON & LINDHE, 1974).

Na ausência da ação preventiva, a doença periodontal inflamatória se estende profundamente do sulco gengival até o tecido ósseo.

As principais alterações patológicas nos tecidos periodontais incluem inflamação, proliferação e migração do epitélio juncional e sua transformação em epitélio da bolsa, alterações imunopatológicas, alterações no tecido conjuntivo e reabsorção óssea (LINDHE & LÖE, 1975; PAGE & SCHROEDER, 1976).

O tecido conjuntivo do periodonto normal contém

vasos sanguíneos e linfáticos, fibroblastos, mastócitos e macrófagos, havendo transmigração contínua, embora de baixa intensidade de leucócitos (RAMFJORD & ASH, 1979; ATTSTROW, 1970).

Todas estas células e estruturas participam na reação de defesa do hospedeiro desde o início do acúmulo de placa dental bacteriana, e têm o potencial para participar do dano subsequente aos tecidos periodontais (LASCALA & MOUSSALI, 1980; RAMFJORD & ASH, 1970).

A microcirculação, que é constituída das arteríolas, capilares, vénulas pós-capilares e veias, é a sede da resposta inicial à injúria (ALLISON e col., 1978). As alterações na microcirculação e a formação de um exsudato inflamatório agudo são induzidas por substâncias químicas liberadas no local da injúria ou do agente agressor. Estas substâncias são os mediadores da resposta inflamatória, e a atividade das mesmas é avaliada experimentalmente pela medida de sua capacidade para induzir a quimiotaxia e aumentar a permeabilidade vascular (SCHLUGER e col., 1981).

Entre os vários mediadores da inflamação temos a histamina, as cininas, as anafilatoxinas e as prostaglandinas:

A histamina é um mediador potente da resposta inflamatória aguda. É produzida pelos mastócitos e é armazenada nas granulações destas células. O aumento da permeabilidade vascular induzido pela histamina manifesta-se inicialmente na vénula pós-capilar (RAMFJORD & ASH, 1979; SCHLUGER e col.,

1981).

As cininas, uma família de pequenos peptídeos, constituem um outro grupo de substâncias vasoativas liberadas durante a injúria com participação da fase aguda da inflamação, sendo a bradicinina a de maior importância (RAMFJORD & ASH, 1979; SCHLUGER e col., 1981).

A ativação do sistema complemento, que provavelmente ocorre no tecido gengival inflamado e no local da maioria das injúrias, resulta na formação de potentes peptídeos ativos. Destes, o C3a e o C5a são anafilatoxinas que promovem a degranulação dos mastócitos e conseqüentemente o aumento da permeabilidade vascular (RAMFJORD & ASH, 1979; SCHLUGER e col., 1981).

As prostaglandinas (PGs) constituem um outro grupo de substâncias vasoativas potentes, estando presentes na gengiva inflamada em concentração relativamente elevada (GOODSON e col., 1974). Constituem uma família de ácidos graxos quimicamente semelhantes, de peso molecular entre 300 e 400 dältons, e foram descritas pela primeira vez por VON EULER (1935).

Entre os diferentes tipos de prostaglandinas há evidências de que a PGE<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub> podem estar envolvidas na doença periodontal inflamatória crônica (GOODSON e col., 1974; ELATTAR & LIN, 1981).

A inibição da biossíntese das prostaglandinas tem sido objeto de pesquisa através de drogas não esteróides

tais como a aspirina (VANE, 1971), indometacina (YAMASAKI e col., 1980; NYMAN e col., 1979).

Diante do exposto, propusemo-nos a verificar, através de uma análise histológica e radiográfica, as reações inflamatórias periodontais em ratos provocadas por um agente irritante, bem como as modificações destas reações mediante a administração sistêmica do cetoprofeno.

2 - REVISTA DA LITERATURA

## 2. REVISTA DA LITERATURA

A inflamação pode ser definida como a resposta do corpo à lesão do tecido, envolvendo reações neurológicas, vasculares, humorais e celulares, dentro do local lesionado (ROBBINS, 1975).

CARRANZA & CARRARO (1978), consideram que o processo inflamatório pode ser iniciado tanto por mecanismo inespecífico, como por um específico, ou de imunidade adaptativa. Três fases são reconhecidas:

a) Fase imediata: que se inicia com a liberação de histamina, seguida pela formação de cininas, e é caracterizada por fenômenos vasculares e celulares;

b) Fase intermediária: caracterizada pela emigração de leucócitos polimorfonucleares, seguida de mononucleares, com a liberação de enzimas proteolíticas, proteínas e polipeptídeos originados da destruição destes elementos celulares;

c) Fase crônica: quando o estímulo inflamatório persiste por longo tempo, e o infiltrado inflamatório é caracterizado pela presença de linfócitos, plasmócitos e macrófagos.

PAGE & SCHROEDER (1976) analisando os aspectos histopatológicos e ultra-estruturais da doença periodontal in

flamatória subdividem-na em quatro fases: inicial, precoce, estabelecida e avançada.

O que foi exposto até aqui impõe uma inferência: o caráter básico da resposta inflamatória imediata é quase sempre o mesmo, independente do local ou da natureza do agente agressor (ROBBINS, 1975). A razão deste fato, reside em que são as mesmas estruturas ou elementos celulares que respondem aos vários mediadores químicos liberados durante a inflamação (WILHELM, 1962; SPECTOR & WILLOUGHBY, 1964; KELLERMEYER & GRAHAM, 1968; MULLER, 1968; MILES, 1969; DAVID & DAVID, 1972; MARCHESI & FLOREY, 1960).

As prostaglandinas (PGs) descritas pela primeira vez por VON EULER (1935) estão entre os vários mediadores químicos que participam do processo inflamatório, possuindo uma faixa muito ampla de atividades biológicas.

Encontramos nos trabalhos de SAMUELSON e col. (1967), FLOWER & VANE (1974), HINMAN (1972), WEEKS (1972), NICKANDER (1979), FERREIRA (1980) que as prostaglandinas são produzidas a partir do ácido araquidônico o qual é um constituinte normal dos fosfolípidos que constituem a membrana celular. Havendo uma injúria da membrana, ou uma acentuada atividade metabólica celular, ocorre a ativação de uma enzima, fosfolipase A<sub>2</sub>, associada à liberação do ácido araquidônico livre no citosol. Este ácido pode então ser metabolizado por duas vias de oxidação: a da cicloxigenase e da lipoxigenase.

A direção do processo de oxidação vai depender

do tipo celular envolvido. Mesmo o produto final do metabolismo do ácido araquidônico pela cicloxigenase vai também depender do tipo celular. Assim é que as células de vários tecidos têm a capacidade de gerar prostaglandina E<sub>2</sub> e F<sub>2α</sub> e, mas o endotélio vascular gera predominantemente prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e as plaquetas tromboxana. Isto porque estas células possuem em maior quantidade as enzimas que dirigem o processo para o metabolito predominante do ácido araquidônico. (Figura 1).

De acordo ainda com FERREIRA (1980) e NICKANDER (1979) o ácido araquidônico antes de ser metabolizado em prostaglandinas E<sub>2</sub> e F<sub>2α</sub>, prostaciclina ou tromboxana, passa por dois intermediários que são denominados endoperóxidos cíclicos ou PGH<sub>2</sub> e PGG<sub>2</sub>. A vida média destas substâncias em solução aquosa é pequena e se não houver a intervenção de tromboxana sintetase ou da prostaciclina sintetase haverá geração espontânea das prostaglandinas E<sub>2</sub> e F<sub>2α</sub>. (Figura 1).

Experiências realizadas com a infusão de prostaglandinas em peles de animais e de humanos, provocam a formação de um eritema prolongado com vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular e aumento da quimiotaxia dos neutrófilos (CRUNKHORN & WILLIS, 1971; JUHLIN & MICHAELSSON, 1969; KALEY & WEINER, 1971; SOLOMON e col., 1968; WEINER & KALEY, 1969; WILLOUGHBY, 1968).

O mecanismo básico por meio do qual as prostaglandinas atuam no processo inflamatório não está ainda totalmente compreendido. É provável que elas ativem o sistema enzi

FIGURA 1

MEMBRANA CELULAR  
(Fosfolípides)

Anti-inflamatórios esteróides  
podem limitar o substrato ou  
inibir a Fosfolipase

Fosfolipase A-2

ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

Anti-inflamatórios não esteróideais,  
tais como a aspirina e in  
dometacina inibem a Cicloxigena  
se.

Lipoxigenase

Prostaglandina Sintetase  
(Cicloxigenase)

HPETE

HETE

ENDOPERÓXIDOS CÍCLICOS  
PGG<sub>2</sub> PGH<sub>2</sub>

Dor  
Vasoconstrição

PGG<sub>2</sub>

PGH<sub>2</sub>

+ Radical  
livre

Prostaglandina  
Sintetase  
(Isomerase e Redutase)

Prostaciclina  
Sintetase

Tromboxana  
Sintetase

PROSTACICLINA  
PGX PGI<sub>2</sub>

Vaso Dilatador  
Fator antiagregação

PGE<sub>2</sub>

Eritema  
Edema  
Dor  
Febre

PGF<sub>2α</sub>

Vaso Dilatação  
Contração Uterina

TROMBOXANA A<sub>2</sub>  
TXA<sub>2</sub> (RCS)

Vaso Constrição  
Agregação  
Plaquetária

mático adenilciclase, levando a conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (cAMP) (GEMSA, 1975).

Tem sido demonstrada a produção de prostaglandinas em culturas de macrófagos (MORLEY, 1974), eosinófilos (HUBSCHER, 1975) e fibroblastos (HAMPRECHT e col., 1973).

A atividade de síntese dos fibroblastos e osteoblastos em culturas é modulada pela presença das prostaglandinas ou pela elevação dos níveis de cAMP, sendo que, a magnitude e direção dos efeitos dessas substâncias sobre a atividade de síntese permanecem controversas (SCHLUGER, 1981).

BLUMENKRANTZ & SONDERGAARD (1972) relatam que a PGE e PGF estimularam a síntese de colágeno em culturas de tíbias de embriões de aves com dez dias de idade.

Por outro lado, foi constatado que em culturas de calvário de fetos de ratos com 21 dias de idade, a PGE<sub>2</sub> inibia a produção de colágeno, porém não afetava a síntese de proteínas não colágena (RAISZ, 1974).

SCHLUGER (1981), verificou que as prostaglandinas afetam a atividade de síntese dos fibroblastos de gengiva humana mantidos em cultura. PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> e, em menor extensão, PGF<sub>2</sub> inibem a atividade total da síntese de proteína e do colágeno, em cerca de 50 por cento, não concordando portanto, com o trabalho de RAISZ (1974) citado anteriormente.

Na gengiva inflamada humana e nos exsudatos pe

riodontais, as prostaglandinas estão presentes em concentração suficientemente elevadas para induzir a maioria das atividades demonstradas in vitro (GOODSON, 1974).

ELATTAR e col. (1981) trabalhando com amostras de tecido gengival inflamado, obtido de pacientes com doença periodontal inflamatória crônica, comprovaram a capacidade deste tecido em sintetizar prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, conhecido como precursor das prostaglandinas E<sub>2</sub> e F<sub>2</sub>.

GOODSON e col. (1974), ELATTAR (1976) demonstraram que a presença da prostaglandina E<sub>2</sub> em gengiva inflamada em humanos é mais acentuada quando comparada com gengiva normal.

VELO e col. (1973) comprovaram em trabalhos experimentais em ratos, que no início do processo inflamatório havia um aumento de PGE em relação a PGF. Ao diminuir a inflamação havia uma queda de PGE e um aumento de PGF.

ELATTAR & LIN (1981) também demonstraram em humanos maior presença de PGE<sub>2</sub> no estágio inicial e de PGF<sub>2</sub> no estágio final do processo inflamatório periodontal. Os autores concluíram que o grau de inflamação é determinado pela porcentagem existente entre as prostaglandinas E<sub>2</sub> e F<sub>2</sub>.

Estas observações vêm de encontro aos trabalhos de CRUNKHORN & WILLIS (1971) mostrando a acentuada ação vasodilatadora da PGE considerada como pró-inflamatória, e de WILLOUGHBY (1968) encontrando na PGF um efeito inibitório so-

bre a permeabilidade vascular, considerando-a como antiinflamatória.

Nas reações imunológicas as prostaglandinas parecem apresentar um papel ainda mal definido. LONING e col. (1980) trabalhando com biópsias de gengiva normal e inflamada em um grupo de 50 pacientes, não chegou a uma conclusão satisfatória sobre o papel das prostaglandinas em reações imunológicas nos tecidos periodontais.

De acordo com o autor, os macrófagos ativados durante o processo inflamatório periodontal podem modular uma resposta imune através da produção e liberação de PGE, tendo efeitos supressores sobre o linfócito B. Os efeitos supressores provavelmente são mediados por meio de adenosina monofosfato cíclica (HENNEY e col., 1972; HIRSCHHORN e col., 1970 ; SMITH e col., 1971).

A capacidade das prostaglandinas E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub> em causar reabsorção óssea foi suscitada como causa de perda óssea alveolar na doença inflamatória periodontal (GOODMAN, 1978; SCHLUGER, 1981).

YAMASAKI (1980) demonstrou em trabalho experimental que a injeção de PGE<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub> em gengiva adjacente ao osso alveolar do primeiro molar superior direito de ratos, por um período de 3 dias produziu reabsorção óssea.

A inibição da biossíntese das prostaglandinas por substâncias antiinflamatórias não esteróides foi demonstrada simultaneamente em três sistemas diferentes: VANE(1971),

demonstrou que a aspirina e indometacina são potentes inibidores da biossíntese de prostaglandinas em homogenados de tecidos.

SMITH & WILLIS (1971) relataram que algumas dessas drogas inibem a produção de prostaglandinas por plaquetas tanto in vitro como in vivo. Similarmemente FERREIRA e col. (1971), mostraram que o aumento da produção de prostaglandinas induzida por epinefrine no baço foi abolida pela infusão de indometacina.

Posteriormente em cerca de trinta sistemas diferentes entre animais e humanos, foi demonstrada a inibição das prostaglandinas pela aspirina e indometacina (FLOWER & VANE, 1974), comprovando que a inibição da biossíntese das prostaglandinas não está restrita à espécie ou tecido, e pode ser demonstrado tanto in vivo quanto in vitro. De acordo ainda com o autor, a inibição da biossíntese das prostaglandinas parece ser propriedade peculiar de drogas semelhantes à aspirina, pois drogas antiinflamatórias esteróides são geralmente inativas, ou mostram pouca atividade contra a cicloxigenase responsável na formação das prostaglandinas. (Figura 1).

BOREL & FEURER (1978), demonstraram in vivo, em pele de coelho, que o efeito de altas doses de indometacina inibiam ou reduziam a migração de polimorfonucleares no local inflamatório.

GOMES e col. (1976) trabalhando com fragmentos de gengiva de macacos demonstraram in vitro a liberação e a-

ção das prostaglandinas  $E_1$  e  $E_2$ , através da reabsorção de os-  
sos de feto de ratos. Neste mesmo trabalho demonstraram atra-  
vés da indometacina uma redução de 90 por cento da liberação  
de prostaglandinas, concluindo que uma porcentagem superior  
tinha sido sintetizada durante cultura in vitro.

A ação da indometacina sobre a doença periodon-  
tal inflamatória em cães foi demonstrada por NYMAN e col. (1979).  
Neste experimento o processo inflamatório foi induzido atra-  
vés de um fio de algodão amarrado ao nível do colo dental dos  
pré-molares e molares, levemente abaixo da margem gengival. Os  
resultados demonstraram no lado controle uma perda óssea, ob-  
servada histologicamente aos 7 dias e radiograficamente entre  
14 e 21 dias. No lado teste observou-se que a administração  
diária de indometacina interferiu na resposta do tecido perio-  
dental frente ao irritante marginal, diminuindo o processo in-  
flamatório agudo e o grau de reabsorção óssea alveolar.

YAMASAKI e col. (1980) demonstraram através da  
administração da indometacina a inibição da reabsorção óssea  
provocada por movimento dentário em ratos. Neste trabalho os  
autores sugerem que um movimento anormal de dentes pode indu-  
zir a síntese de prostaglandinas estimulando a atividade os-  
teoclástica e a reabsorção óssea.

WAITE e col. (1981) observaram que com a admi-  
nistração de droga antiinflamatória não esteróide em humanos,  
havia uma resposta inflamatória menos acentuada dos tecidos  
periodontais em presença da placa dental bacteriana. Os resul

tados obtidos foram interpretados pelos autores como sendo devido a uma ação inibitória da droga antiinflamatória sobre a síntese das prostaglandinas, diminuindo assim sua concentração nos tecidos periodontais.

Diante do que foi exposto podemos inferir que, é possível e importante controlar o processo inflamatório, mantendo-o em níveis moderados, pois a despeito do fato da reação inflamatória ser imprescindível à cura, quando em excesso, traz consigo danos ao mecanismo reparador (HOWES, 1975).

3 - PROPOSIÇÃO

### 3. PROPOSIÇÃO

Propusemo-nos a verificar, através de uma análise histológica e radiográfica, as reações inflamatórias periodontais em ratos provocadas por um agente irritante, bem como as modificações destas reações mediante a administração sistêmica do cetoprofeno.

## 4 - MATERIAL E MÉTODOS

#### 4. MATERIAL E MÉTODOS

##### 1. ANIMAIS UTILIZADOS

Nas experiências foram utilizados 30 (trinta) ratos adultos linhagem Wistar (Rattus norvegicus albinus), machos e fêmeas, pesando entre 180 e 200 gramas, provenientes do Biotério da Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Estavam em boas condições de saúde e não apresentavam sinais clínicos de inflamação gengival.

Durante os experimentos, os animais foram mantidos nas mesmas condições ambientais e foram tratados com ração\* granulada, para animais de laboratório e receberam água "ad libitum".

##### 2. DROGA UTILIZADA

Foi utilizado no experimento o cetoprofeno\*\* , um antiinflamatório não esteróide, derivado da benzofenona. A preparação injetável apresenta-se em frasco-ampola contendo 50 mg de cetoprofeno sódico liofilizado, acompanhado de ampola diluente de 5 ml de solução aquosa. Após sua preparação, a

---

\*Ração Ceres S/A

\*\*Cetoprofeno - ácido (benzoil-3 fenil) -2 propiônico = Profenid de Rhodia - Divisão Farmacêutica.

solução injetável apresenta pH 7,1.

Para a administração do medicamento foi feita uma diluição de 50 mg do cetoprofeno em 100 ml de solução aquosa.

A dosagem foi calculada em relação ao peso corpóreo: Dose de 0,5 ml (0,25 mg de cetoprofeno) diária durante o período do experimento.

O medicamento\* utilizado foi adquirido em um só lote da mesma procedência com a mesma data de vencimento.

### 3. CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os ratos foram anestesiados por inalação de éter sulfúrico, após o qual foi amarrado um fio de seda\*\* ao redor do primeiro molar inferior esquerdo ao nível do sulco gengival, para atuar como agente irritante e favorecer a formação de placa dental bacteriana, semelhante à técnica empregada por SALLUM (1982). (Figura 2).

Em seguida foram organizados dois grupos, controle e experimental, obedecendo a simples sorteio.

#### 3.1. GRUPO I - CONTROLE (IRRITANTE)

Os 15 animais deste grupo, continham apenas o

---

\*Drogasil - Santo André - vencimento junho de 1983.

\*\*Fio de seda cor preta nº 24 - marca Cruz.



FIGURA 2 - Irritante marginal envolvendo o 1º molar inferior esquerdo.

irritante marginal no limite do sulco gengival do 19 molar inferior esquerdo. Os períodos experimentais foram de: 7, 15, 30, 60 e 90 dias, conforme tabela padrão.

### 3.2. GRUPO II - EXPERIMENTAL (IRRITANTE + MEDICAMENTO)

Neste grupo de 15 animais após ser colocado o irritante no limite do sulco gengival do 19 molar inferior esquerdo, iniciou-se em seguida aplicações diárias de 0,25 mg de cetoprofeno por injeção intraperitoneal durante um período variável entre 1 e 90 dias. Os períodos experimentais foram de: 7, 15, 30, 60 e 90 dias, conforme tabela padrão.

### 4. COLETA DO MATERIAL

Ao encerrar cada período, 3 ratos de cada grupo experimental eram sacrificados pela inalação de éter sulfúrico, sendo removidas as mandíbulas e fixadas em uma solução de formol cálcio a 10% durante 24 horas.

### 5. EXAME RADIOGRÁFICO

Inicialmente, a mandíbula foi dividida na sínfise mentoniana para que obtivéssemos a hemi-mandíbula esquerda onde estava sendo realizado o experimento. O exame radio-

TABELA PADRÃO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL Dias	ÁREAS OU MILÍMETROS			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEA 1/3 %
	REABSORÇÃO ÓSSEA 1	REMANESCENTE 2	TOTAL 3 (1+2)	
7				
15				
30				
60				
90				
MÉDIA				

gráfico foi realizado com as hemi-mandíbulas colocadas com o lado lingual sobre o filme radiográfico\* posicionados para que as cúspides vestibulares e linguais do primeiro molar, ficassem no mesmo plano vertical.

Foi empregado um aparelho de Raio X\*\* com controle eletrônico, o qual especifica a exposição de Raio X para a região anterior média e posterior do maxilar e da mandíbula em humanos. Neste experimento ajustamos o controle eletrônico para incisivos superiores, a uma distância foco filme de 17 centímetros.

As radiografias foram reveladas\*\*\* num tempo de 3 minutos e fixadas\*\*\* durante 15 minutos a uma temperatura de 20°C.

Através de um projetor\*\*\*\* com dispositivo Zoon, as radiografias obtidas foram projetadas, com uma ampliação de 40 vezes, sobre um papel milimetrado onde foi demarcado o contorno da coroa e raízes do 1º molar inferior esquerdo, crista óssea mesial e distal, conteúdo ósseo interradicular e junção cimento-esmalte.

As alterações da crista óssea mesial e distal foram avaliadas medindo-se em milímetros da junção cimento-es

---

\*Filme periapical Kodak (ultraspeed) - vencimento em junho de 1983.

\*\*Aparelho de RX Phillips de 7 mA e 50 KV.

\*\*\*Revelador e Fixador Kodak

\*\*\*\*Projetor Kodak

malte até a crista óssea (NASCIMENTO & BOSCOLO, 1980), em escala de 1/40 conforme ampliação obtida. (Figura 3).

As alterações ósseas periodontais do septo interradicular foram avaliadas, utilizando um método semelhante ao de DTERO e col. (1967), o qual passamos a descrever.

Utilizando a mesma imagem ampliada 40 vezes no papel milimetrado, acrescentamos uma linha que passava pelos ápices das duas raízes, delimitando assim o conteúdo ósseo interradicular. (Figura 4).

Colocamos em cima do papel milimetrado uma transparência de celulóide com 26 linhas paralelas, com um espaço de 6 mm entre elas, e cada linha contendo marcas a cada 8 mm de distância. Foram contados os pontos que recaíam sobre a área remanescente interradicular e a área reabsorvida.

## 6. PREPARO HISTOLÓGICO

Após o exame radiográfico as peças foram desmineralizadas em ácido tricloroacético a 6% e posteriormente incluídas em parafina, sendo obtidas secções seriadas de sete micra de espessura, com os cortes realizados no plano mesio distal, paralelos ao longo eixo dos dentes.

O estudo histológico dos tecidos periodontais foi feito valendo-se de coloração em Hematoxilina-Eosina.

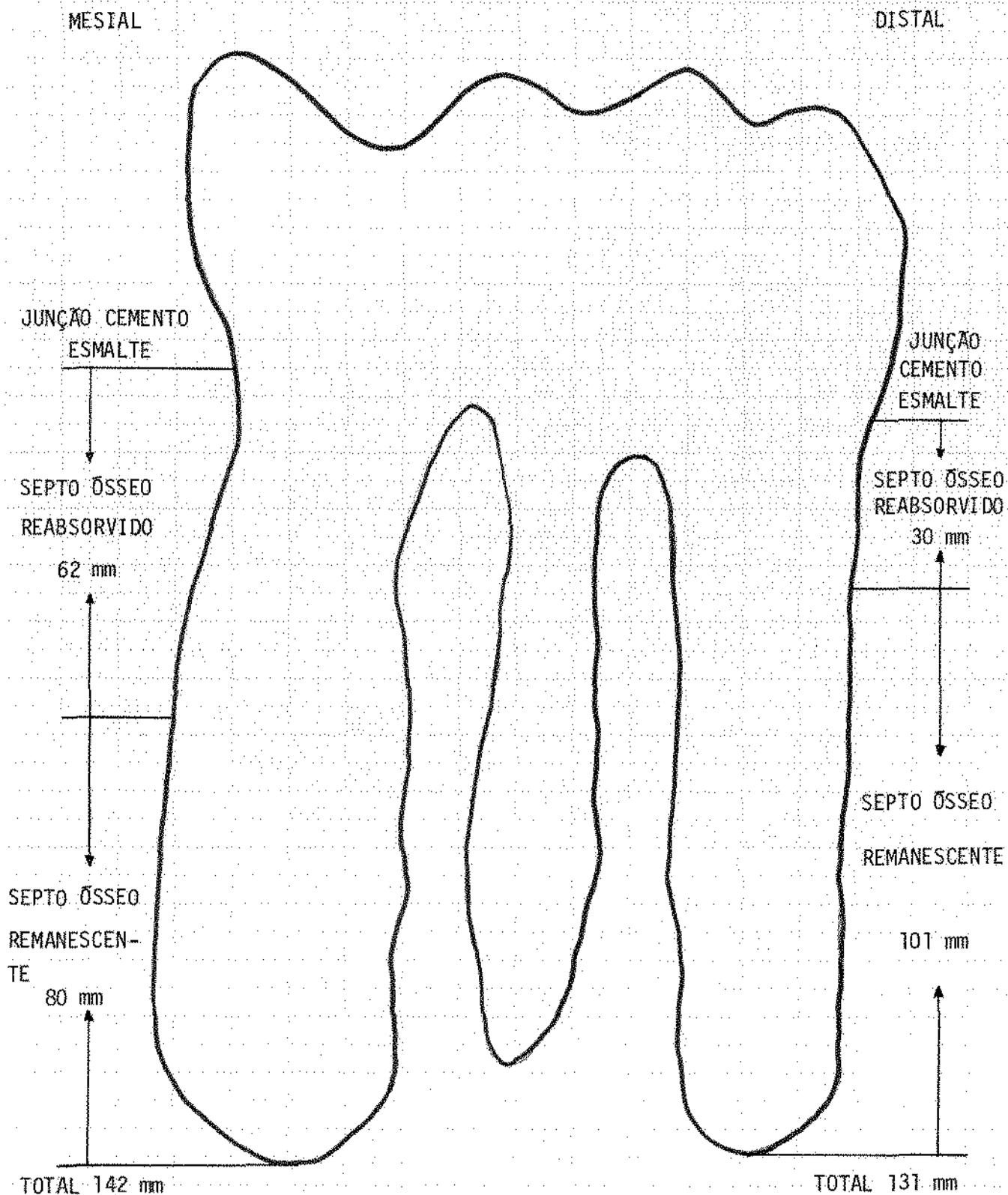


FIGURA 3 - Ampliação da imagem radiográfica do 1º molar inferior esquerdo de rato (Rattus norvergicus albinus).

ESCALA: 1/40

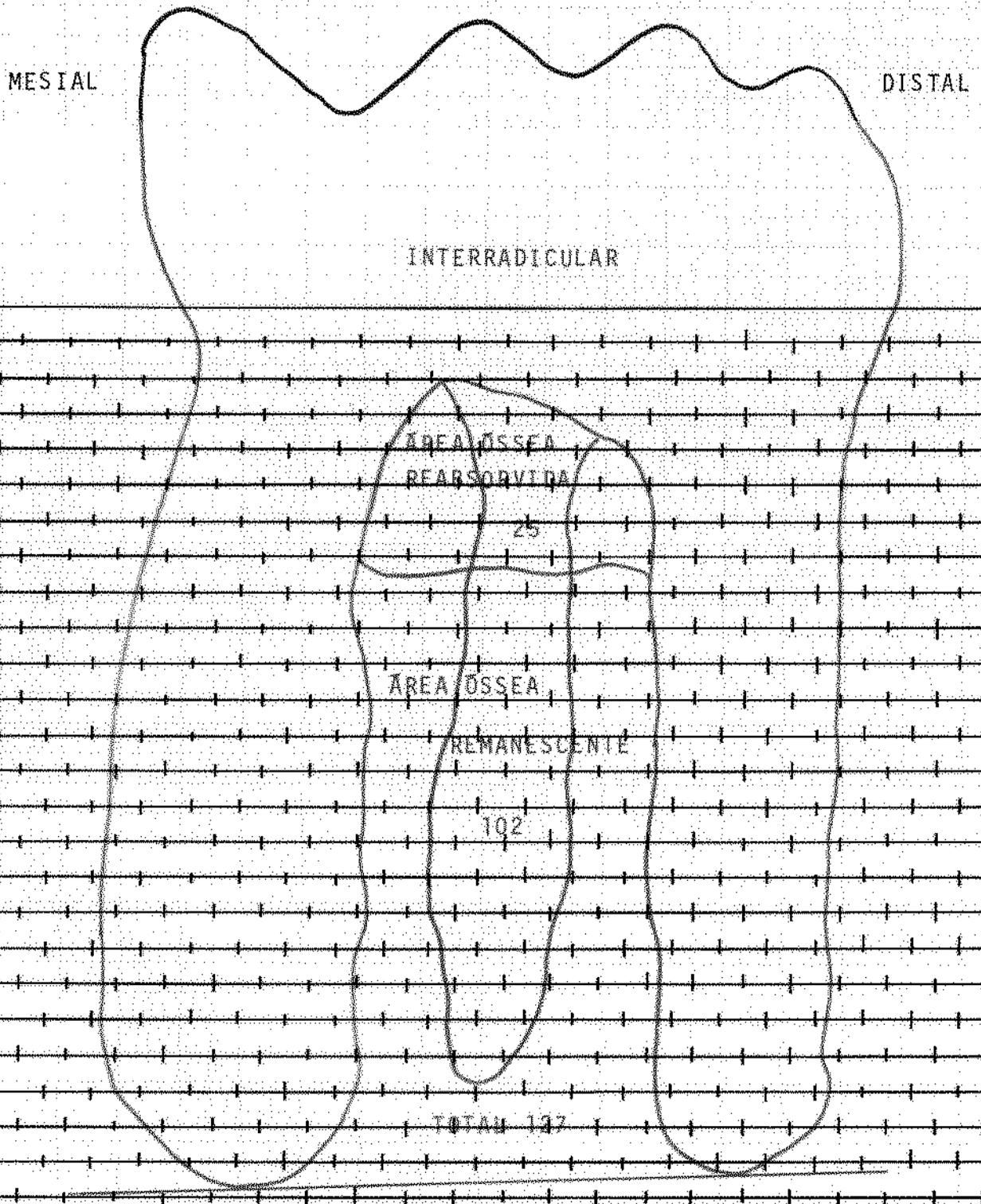


FIGURA 4 - Ampliação da imagem radiográfica do 1º molar inferior esquerdo de rato (*Rattus norvegicus albinus*).

ESCALA: 1/40

## 5 - RESULTADOS

5.1. RESULTADOS HISTOLÓGICOS

5.2. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

## 5. RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS HISTOLÓGICOS

#### GRUPO I - IRRITANTE

Aos 7 dias de experimento a colocação do irritante desencadeou um processo inflamatório gengival e reabsorção óssea caracterizando um quadro de periodontite.

No lado distal ocorreu um desaparecimento completo da papila interdental. O epitélio apresenta-se atrofico e infiltrado de leucócitos. Imediatamente abaixo desse epitélio nota-se uma faixa de tecido conjuntivo inflamado com moderado grau de infiltração de neutrófilos e mononucleares entremeados com proliferação fibroblástica e angioblástica. O restante do cõrion gengival nesta área apresenta-se relativamente normal. (Figura 11).

Na região interradicular observa-se exposição da bifurcação com perda do epitélio e exposição do tecido conjuntivo, onde há um acentuado infiltrado inflamatório composto de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos. Imediatamente subjacente a esta área de supuração observa-se uma moderada proliferação fibroblástica e angioblástica. O septo ósseo interradicular mostra em toda sua superfície cervical lacunas de reabsorção e presença de osteoclastos. Esta reabsorção as-

sume um aspecto de "platô" discretamente inclinado para a mesial. (Figura 7).

No lado mesial observa-se uma recessão papilar com migração do epitélio juncional para apical. O epitélio do sulco apresenta áreas de ulceração, e o conjuntivo subjacente apresenta um discreto infiltrado inflamatório, predominantemente de polimorfonucleares, entremeados com discreta proliferação fibroblástica. Na crista óssea são evidentes os sinais de reabsorção com a presença de significativo número de osteoclastos.

Aos 15 dias o quadro histopatológico apresenta algumas variações.

No lado distal persistiu o mesmo quadro observado aos 7 dias.

Na área interradicular houve uma redução da infiltração inflamatória com predominância de fenômenos de reparação.

No lado mesial a destruição óssea e do tecido gengival foram acentuados, resultando numa significativa recessão gengival.

Aos 30 dias no lado distal a recessão gengival é significativa acompanhando a perda óssea nesta região. O epitélio está bem estruturado apesar do infiltrado de leucócitos.

Na área interradicular observa-se que houve uma reabsorção óssea extensa com formação de um "platô" já es

tabilizado (sem sinais de reabsorção). Em decorrência da reabsorção havida existe uma exposição da bifurcação. Revestindo esta área existe um epitélio escamoso estratificado infiltrado de leucócitos. O cõrion gengival exibe um moderado infiltrado inflamatório.

No lado mesial observa-se uma estabilização de recessão gengival ao nível do ápice da raiz mesial do 1º molar. A crista óssea mesial foi completamente destruída e o tecido conjuntivo gengival apresenta aspectos de normalidade.

Aos 60 dias os aspectos são bastante semelhantes àqueles encontrados aos 30 dias, isto é, observa-se uma estabilização do quadro destrutivo com manutenção de um equilíbrio entre o organismo e o irritante local.

Aos 90 dias o que se observa é uma persistência do quadro destrutivo já estabelecido e estabilizado.

No lado distal o quadro observado aos 30 e 60 dias se repete.

A área interradicular mostra uma discreta acntuação dos fenômenos destrutivos. (Figura 13).

No lado mesial já destruído até o nível do terço apical da raiz mesial mantem os mesmos aspectos de 30 e 60 dias.

#### GRUPO II - IRRITANTE + MEDICAMENTO

Neste grupo experimental notamos após 7 dias

que a papila distal apresenta-se também com sua morfologia mo difícada devido a presença do irritante marginal. Subjacente ao epitélio o tecido conjuntivo mostra uma desorganização dos feixes de fibras colágenas com moderado infiltrado inflamató- rio. (Figura 12).

Na região interradicular nota-se alterações no tecido conjuntivo e uma menor intensidade do infiltrado infla- matório. O cemento na região da bifurcação, apresenta-se com inúmeras áreas de reabsorção. O ligamento periodontal na re- gião da crista óssea mostra uma certa desorganização. (Figura 9).

Na papila mesial os fenômenos são os mesmos do lado distal.

Aos 15 dias de experimento observa-se a presen- ça de fenômenos exsudativos vasculares, particularmente na área interradicular.

No lado distal a papila interdental desapare- ceu e a gengiva remanescente está abaixo do colo cervical do 1º molar.

Na área interradicular existe uma exposição da bifurcação e acentuado infiltrado inflamatório agudo no cõrion gengival. O epitélio que reveste esta área apresenta-se ulce- rado.

Existe no lado mesial uma recessão gengival que acompanha a reabsorção óssea, que neste período permanece ao

nível do terço médio da raiz mesial do 1º molar.

Aos 30 dias os aspectos microscópicos não são muito diferentes daqueles observados aos 15 dias. Apenas a intensidade dos fenômenos agudos diminui, passando a prevalecer os fenômenos crônicos numa tentativa de contrabalançar os efeitos do irritante local já acomodado.

Aos 60 dias os aspectos microscópicos mostram um quadro de reparação em presença do irritante local.

No lado distal o nível da gengiva situa-se no terço cervical do 1º molar exibindo um discreto infiltrado inflamatório apenas no cõrion subjacente ao epitélio do sulco.

A reabsorção do septo ósseo interradicular assumiu uma forma de "platô" inclinado para mesial, porém não exibe infiltrado inflamatório.

No lado mesial o tecido conjuntivo gengival apresenta um discreto infiltrado inflamatório subjacente ao epitélio do sulco.

Aos 90 dias observa-se no lado distal uma acentuação de recessão gengival acompanhando evidentemente a reabsorção óssea.

O septo ósseo interradicular apresenta uma extensa reabsorção horizontal formando um "platô" levemente inclinado para o lado mesial. Neste período houve uma exposição da bifurcação. No tecido conjuntivo imediatamente subjacente

ao epitélio existe um moderado infiltrado inflamatório com grande número de eosinófilos. (Figura 15).

No lado mesial a papila gengival está abaixo do terço médio mostrando o epitélio do sulco infiltrado de leucócitos. No cõrion há apenas proliferação fibroblástica e um discreto infiltrado de monócitos e eosinófilos.



FIGURA 5 - Aspecto histol<sup>o</sup>gi-  
co normal dos teci-  
dos periodontais, na regi<sup>o</sup>o  
interradicular do 1<sup>o</sup> molar in-  
ferior direito.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Colora<sup>o</sup>o: H.E.



FIGURA 6 - Aspecto radiogr<sup>o</sup>fico do 1<sup>o</sup> molar infe-  
rior direito sem irritante.

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

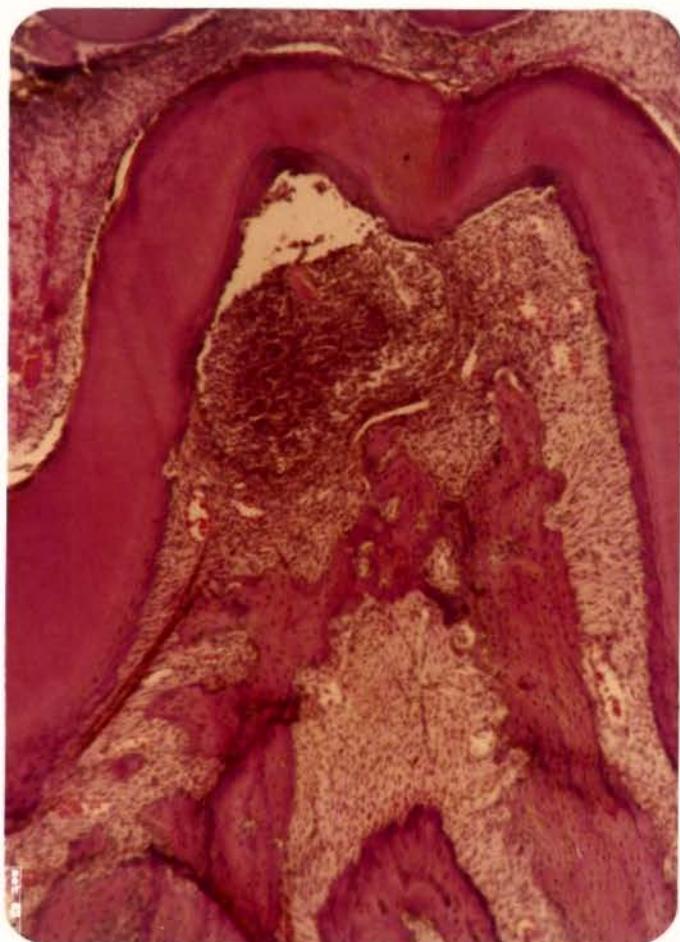


FIGURA 7 - GRUPO I - 7 dias de experimento.

Nota-se exposição da área interradicular com um intenso infiltrado inflamatório.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Coloração: H.E.



FIGURA 8 - GRUPO I - 7 dias de experimento. Aspecto radiográfico do 1º molar inferior esquerdo.



FIGURA 9 - GRUPO II - 7 dias de experimento.

Nota-se na região interradicular alterações inflamatórias de pouca intensidade.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Coloração: H.E.



FIGURA 10 - GRUPO II - 7 dias de experimento. Aspecto radiográfico do 1º molar inferior esquerdo.



FIGURA 11 - GRUPO I - 7 dias de experimento. Região distal com extensa área de exposição radicular e perda da morfologia papilar.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Coloração: H.E.



FIGURA 12 - GRUPO II - 7 dias de experimento. Re-  
gião distal onde a papila apresenta-  
se com sua morfologia modificada. Sub-  
jacente ao epitélio há um moderado  
infiltrado inflamatório.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Coloração: H.E.



FIGURA 13 - GRUPO I - 90 dias de experimento.

Nota-se uma extensa exposição da região inter-radicular, e a presença de infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Coloração: H.E.



FIGURA 14 - GRUPO I - 90 dias de experimento. Aspecto radiográfico do 1º molar inferior esquerdo.



FIGURA 15 - GRUPO II - 90 dias de experimento.

Nota-se na região interradicular reabsorção óssea com exposição da bifurcação.

Fotomicrografia

Aumento: 25X

Coloração: H.E.



FIGURA 16 - GRUPO II - 90 dias de experimento. Aspecto radiográfico do 1º molar inferior esquerdo.

## 5.2. RESULTADOS ESTATÍSTICOS

### GRUPO I - SEPTO ÓSSEO DISTAL

Conforme a Tabela I, o septo ósseo distal do 1º molar inferior esquerdo, apresenta um aumento crescente de reabsorção óssea durante o experimento. Há em média uma reabsorção óssea de 58,0 mm, e uma proporção de reabsorção óssea de 43,9% no final do período experimental de 90 dias.

### GRUPO II - SEPTO ÓSSEO DISTAL

Conforme a Tabela II, o septo ósseo distal do 1º molar inferior esquerdo apresenta um aumento crescente de reabsorção óssea durante o experimento de 47,2 mm e uma proporção de reabsorção óssea de 35,2%, no final do período experimental de 90 dias.

### GRUPOS I e II - SEPTO ÓSSEO DISTAL

Ao verificarmos as Tabelas III e IV podemos comparar os resultados obtidos no septo ósseo distal dos grupos I e II.

Há uma diminuição significativa de reabsorção óssea, em milímetros, em favor do Grupo II, na ordem de +18,6%, o mesmo acontecendo com a proporção, ou seja, +19,8%.

Aspecto radiográfico apresentado nos períodos de 7 e 90 dias. (Figuras 8, 10, 14 e 16).

#### GRUPO I - SEPTO ÓSSEO INTERRADICULAR

Na Tabela V, podemos notar a variação da reabsorção óssea do 1º molar inferior esquerdo durante o período experimental. A média final após os 90 dias de irritação marginal foi de 36,0% de proporção de reabsorção óssea.

#### GRUPO II - SEPTO ÓSSEO INTERRADICULAR

Na Tabela VI, podemos notar que a variação de reabsorção óssea do 1º molar inferior esquerdo durante o período experimental de 90 dias, obteve a média final de proporção de reabsorção óssea no valor de 26,0%.

#### GRUPOS I e II - SEPTO ÓSSEO INTERRADICULAR

As verificarmos a Tabela VII, podemos comparar os resultados obtidos na região interradicular do 1º molar inferior dos animais dos grupos I e II. Observamos que a presença do medicamento no grupo II suprimiu a evolução da doença periodontal inflamatória crônica, diminuindo a proporção óssea na ordem de +34,6%.

Aspecto radiográfico apresentado nos períodos de 7 e 90 dias. (Figuras 8, 10, 14 e 16).

#### GRUPO I - SEPTO ÓSSEO MESIAL

Na Tabela VIII, notamos que o septo ósseo mesial do 1º molar inferior esquerdo apresenta em média uma reabsorção óssea de 85,2 mm, e uma proporção de reabsorção óssea de 58,6% no final do período experimental de 90 dias.

#### GRUPO II - SEPTO ÓSSEO MESIAL

Na Tabela IX, notamos que o septo ósseo mesial do 1º molar inferior esquerdo apresenta em média uma reabsorção óssea de 66,8 mm, e uma proporção de reabsorção óssea de 46,6% no final do período experimental de 90 dias.

#### GRUPOS I e II - SEPTO ÓSSEO MESIAL

Conforme as Tabelas X e XI, podemos comparar os resultados obtidos no septo ósseo mesial dos grupos I e II. Há uma diminuição significativa de reabsorção óssea em milímetros em favor do grupo II, na ordem de +21,6%, o mesmo acontecendo com a proporção de reabsorção óssea, ou seja, de +20,3%.

Aspecto radiográfico apresentado nos períodos

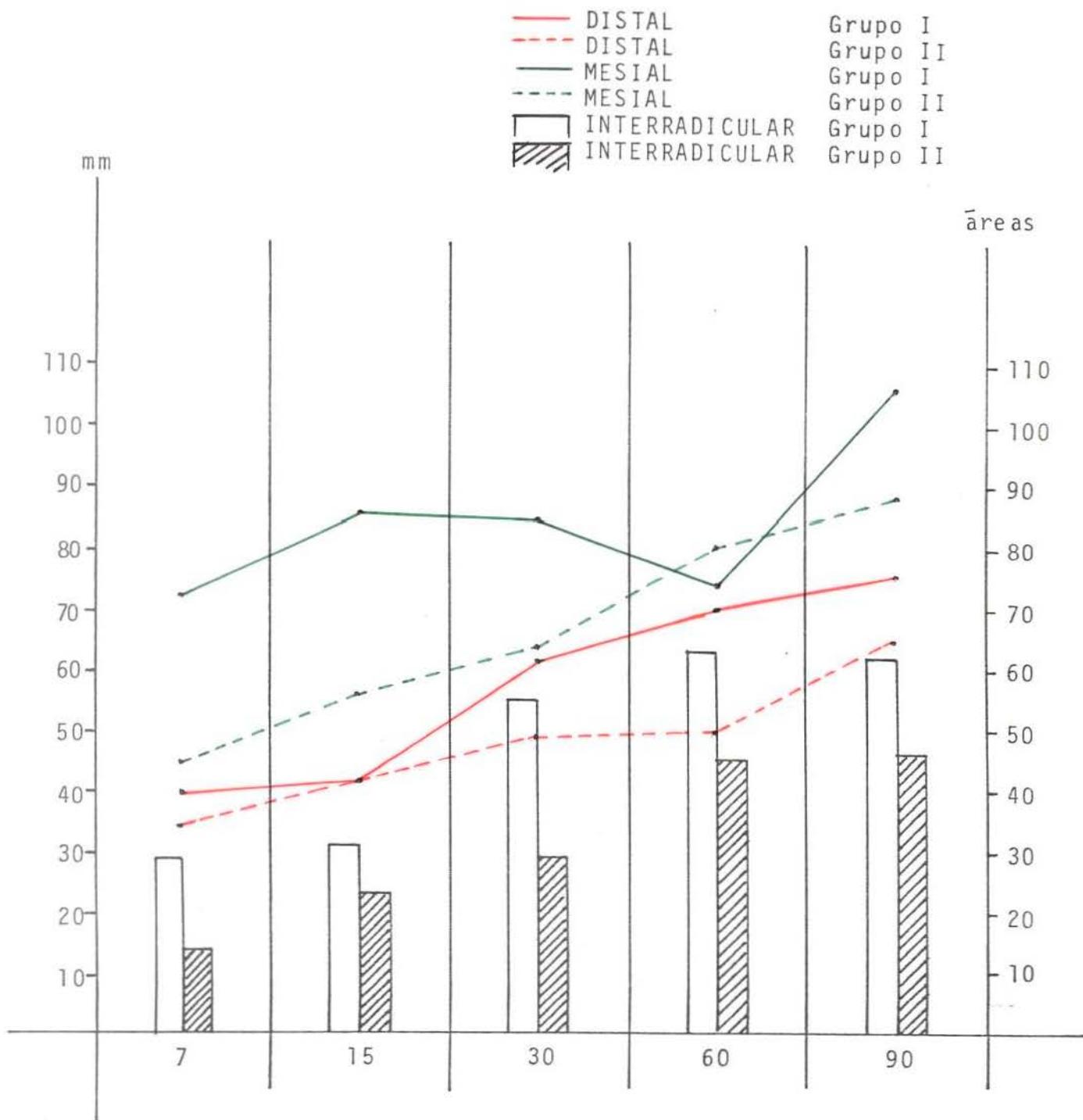
de 7 e 90 dias. (Figuras 8, 10, 14 e 16).

#### GRUPOS I e II - SEPTO ÓSSEO DISTAL E MESIAL

Para comparar os resultados encontrados nos septos ósseos distal e mesial dos grupos I e II, elaboramos as Tabelas XII e XIII. Notamos que o septo ósseo mesial é o que apresenta maior porcentagem de reabsorção óssea.

GRÁFICO E HISTOGRAMA - GRÁFICO COMPARATIVO

Reabsorção do septo ósseo - 1º molar inferior esquerdo.



ESCALAS { mm - 1:40  
 { áreas (OTERO e col., 1967)

TABELA I - Reabsorção do septo ósseo distal do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPO I - SEM MEDICAMENTO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL Dias	M I L Í M E T R O S			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEA	
	REABSORÇÃO ÓSSEA 1	REMANESCENTE 2	TOTAL 3(1+2)	1/3	%
7	40	91	131		30,5
15	41	83	124		33,1
30	62	79	141		44,0
60	71	55	126		56,4
90	76	63	139		54,7
MÉDIA	58,0	74,2	132,2		43,9

ESCALA 1:4

MEDIDAS EM "mm"

TABELA II - Reabsorção do septo ósseo distal do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPO II - COM MEDICAMENTO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL Dias	M I L Í M E T R O S			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEA	
	REABSORÇÃO ÓSSEA 1	REMANESCENTE 2	TOTAL 3(1+2)	3/1	%
7	34	98	132		25,6
15	41	95	136		30,1
30	49	84	133		36,8
60	49	90	139		35,2
90	63	68	131		48,1
MÉDIA	47,2	87,0	134,2		35,2

ESCALA 1:40

MEDIDAS EM "mm"

TABELA III - Diferença relativa da reabsorção em milímetros do septo ósseo distal do 1º molar inferior esquerdo.  
GRUPOS I e II

TEMPO EM DIAS	IRRITAÇÃO MARGINAL 1	IRRITAÇÃO MARGINAL + MEDICAMENTO 2	DIFERENÇA EM "mm" 3 (1-2)	DIFERENÇA RELATIVA 3/1 %
90	58,0	47,2	10,8	+18,6%

Esta média se refere aos valores encontrados nas tabelas I e II.

47581 BC

TABELA IV - Diferença relativa do percentual da proporção da reabsorção do septo ósseo distal do 1º molar inferior esquerdo.  
GRUPOS I e II

TEMPO EM DIAS	IRRITAÇÃO MARGINAL 1	IRRITAÇÃO. MARGINAL + MEDICAMENTO 2	DIFERENÇA EM "mm" 3 (1-2)	DIFERENÇA RELATIVA 3/1 %
90	43,9%	35,2%	8,7%	+19,8%

Esta média se refere aos valores encontrados nas tabelas I e II.

TABELA V - Reabsorção de septo ósseo interradicular do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPO I - SEM MEDICAMENTO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL  Dias	Á R E A S			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEO	
	REABSORÇÃO ÓSSEA  1	REMANESCENTE  2	TOTAL  3(1+2)	1/3	%
7	29	107	136		21,2
15	31	97	128		24,2
30	55	98	153		35,8
60	63	55	118		53,3
90	62	70	132		46,8
MÉDIA	48,0	85,4	133,4		36,0

ÁREAS - OTERO e col. : 40

TABELA VI - Reabsorção do septo ósseo interradicular do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPO II - COM MEDICAMENTO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL Dias	Á R E A S			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEA	
	REABSORÇÃO ÓSSEA 1	REMANESCENTE 2	TOTAL 3(1+2)	1/3	%
7	14	102	120		11,7
15	23	90	113		20,3
30	29	100	129		22,5
60	45	79	124		36,3
90	46	72	118		39,0
MÉDIA	31,4	89,4	120,8		26,0

ÁREAS - OTERO e col. : 40

TABELA VII - Comparação das médias das proporções de reabsorções ósseas do septo ósseo interradicular do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPOS I e II

TEMPO EM DIAS	IRRITAÇÃO MARGINAL 1	IRRITAÇÃO MARGINAL + MEDICAMENTO 2	DIFERENÇA 3(1-2)	DIFERENÇA RELATIVA 3/1 %
90	48,0	31,4	16,6	+34,6%

Esta média se refere aos valores encontrados nas tabelas V e VI.

TABELA VIII - Reabsorção do septo ósseo mesial do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPO I - SEM MEDICAMENTO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL	M I L Í M E T R O S			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEA	
	REABSORÇÃO ÓSSEA	REMANESCENTE	TOTAL	1/3	%
Dias	1	2	3(1+2)		
7	73	65	138		52,9
15	87	58	145		60,0
30	85	64	149		57,1
60	74	72	146		50,7
90	107	43	150		71,3
MÉDIA	85,2	60,4	145,6		58,6

ESCALA 1:40

MEDIDAS EM "mm"

TABELA IX - Reabsorção do septo ósseo mesial do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPO II - COM MEDICAMENTO

PERÍODO DE IRRITAÇÃO MARGINAL  Dias	M I L Í M E T R O S			PROPORÇÃO DE REABSORÇÃO ÓSSEA	
	REABSORÇÃO ÓSSEA  1	REMANESCENTE  2	TOTAL  3(1+2)	1/3	%
7	45	95	140		32,1
15	56	88	144		38,9
30	63	82	145		43,4
60	81	65	146		55,6
90	89	53	142		62,7
MÉDIA	66,8	76,6	143,4		46,6

ESCALA 1:40

MEDIDAS EM "mm"

TABELA X - Diferença relativa da reabsorção em milímetros do septo ósseo mesial do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPOS I e II

TEMPO EM DIAS	IRRITAÇÃO MARGINAL 1	IRRITAÇÃO MARGINAL + MEDICAMENTO 2	DIFERENÇA 3(1-2)	DIFERENÇA RELATIVA 3/1 %
90	85,2	66,8	18,4	+21,6%

Esta média se refere aos valores encontrados nas tabelas VIII e IX.

TABELA XI - Diferença relativa do percentual da proporção de reabsorção do septo ósseo mesial do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPOS I e II

TEMPO EM DIAS	IRRITAÇÃO MARGINAL 1	IRRITAÇÃO MARGINAL + MEDICAMENTO 2	DIFERENÇA 3(1-2)	DIFERENÇA RELATIVA 3/1 %
90	58,5%	46,6%	11,9%	+20,3%

Esta média se refere aos valores encontrados nas tabelas VIII e IX.

TABELA XII - Comparação da reabsorção em milímetros entre o septo ósseo distal e mesial do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPOS I e II

	IRRITAÇÃO MARGINAL	IRRITAÇÃO MARGINAL + MEDICAMENTO	DIFERENÇA	DIFERENÇA RELATIVA	
	1	2	3(1-2)	3/1	%
DISTAL	58,0	47,2	10,8		+18,6%
MESIAL	85,2	66,8	18,4		+21,6%

(TABELAS III e X)

TABELA XIII - Comparação percentual das proporções de reabsorção entre os septos ósseos distal e mesial do 1º molar inferior esquerdo.

GRUPOS I e II

	IRRITAÇÃO MARGINAL	IRRITAÇÃO MARGINAL + MEDICAMENTO	DIFERENÇA	DIFERENÇA RELATIVA	
	1	2	3(1-2)	3/1	%
DISTAL	43,9%	35,2%	8,7%		+19,8%
MESIAL	58,5%	46,6%	11,9%		+20,3%

(TABELAS IV e XI)

6 - CONSIDERAÇÕES SOBRE OS POSSÍVEIS  
MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIINFLA  
MATÓRIOS NAO ESTERÓIDES

## 6. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Sendo a inflamação uma sequência de complexos eventos de etiologia variada, nada surpreendente é o fato de drogas antiinflamatórias possuírem os mais diferentes mecanismos de ação.

ARRIGONI-MARTELLI (1977) cita que os antiinflamatórios não esteróides influem sobre a fisiologia dos mais diversos sistemas enzimáticos e celulares. De fato, a reação inibitória dessas drogas na quimiotaxia dos leucócitos mononucleares e polimorfonucleares foi relatada por DI ROSA e col. (1972), PHELPS & McCARTY (1967).

PERPER & ORONSKY (1974) demonstraram *in vitro* que drogas antiinflamatórias não esteróides estabilizam a membrana lisossômica de leucócitos polimorfonucleares, prevenindo a liberação de enzimas proteolíticos.

Algumas informações existem sobre a ação dessas drogas no metabolismo do colágeno. Poucos efeitos foram notados sobre o colágeno de tecido conjuntivo normal (HOUCK e col., 1967) ou de tecido de granulação (TRNAVSKÝ & TRNAVSKÁ, 1965) não explicando satisfatoriamente seus mecanismos de ação e efeitos terapêuticos.

Quanto à interferência sobre os mediadores químicos, parece antagonizar o aumento da permeabilidade capilar

induzida pela histamina e bradicinina, ou inibir a síntese das prostaglandinas (GOODMAN, 1978; NEDER, 1979; ARRIGONI-MARTELLI, 1977).

A ação inibitória de drogas não esteróides sobre a síntese de prostaglandinas, tem sido relatada desde os trabalhos pioneiros de VANE (1971), SMITH & WILLIS (1971), FERREIRA e col. (1971), pela aspirina e indometacina, cuja natureza de ação é bloquear a cicloxigenase impedindo deste modo a oxidação do ácido araquidônico precursor das prostaglandinas (FERREIRA, 1980; SAMUELSON e col., 1967; FLOWER & VANE, 1974; NICKANDER, 1979).

Quanto à droga utilizada nesta pesquisa, trata-se do ácido (benzoil-3-fenil)-2 propiônico, cetoprofeno, medicamento de ação analgésica e antiinflamatória, cuja propriedade de inibição da síntese das prostaglandinas foi estudada comparativamente com outras drogas não esteróides por GUYONNET & JULOU (1976).

## 7 - DISCUSSÃO

## 7. DISCUSSÃO

As nossas observações sobre os animais do Grupo I, confirmam os trabalhos de ROVIN e col. (1966), LINDHE & ERICSSON (1978), SCHROEDER & LINDHE (1975), HEIJL e col (1976), SALLUM (1982), nos quais um fio de algodão ou de seda amarrado ao nível do colo dentário possibilita um maior acúmulo de placa dental bacteriana com o desenvolvimento de um processo inflamatório gengival dentro de 7 dias e posteriormente a reabsorção óssea.

Durante os períodos experimentais, foram evitadas as variáveis que pudessem interferir no resultado final de nosso trabalho, embora tenhamos notado a presença de dois fatores:

1º) O fio de seda nem sempre permanecendo em sua posição original, resultando em vários graus de recessão gengival e reabsorção óssea, estando de acordo com as citações de KENNEDY & POLSON (1973), NYMAN e col. (1979).

2º) A variabilidade aleatória entre os animais, interferindo nos diferentes graus de reabsorção óssea, concordando com as observações de SALLUM (1982).

Consequentemente houve uma redução do número de peças obtidas (hemi-mandíbulas), e a maioria dos resultados apresentados através dos exames histológicos e radiográficos fo

ram de casos selecionados, tanto do Grupo I como do Grupo II.

Aos 7 dias de experimento os animais do Grupo I apresentavam áreas de ulceração no epitélio do sulco, exposição do tecido conjuntivo com acentuado infiltrado inflamatório, composto de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e reabsorção da crista óssea. Este quadro histológico contrastava com os animais do Grupo II onde havia um moderado infiltrado inflamatório e uma discreta reabsorção óssea.

Estes achados histológicos estão de acordo com NYMAN e col. (1979), diferindo apenas quanto ao aspecto radiográfico para o Grupo I onde notamos reabsorção óssea logo aos 7 dias de experimento.

Confirmando a revista da literatura, pudemos verificar no primeiro período experimental que os antiinflamatórios não esteróides interferem na intensidade do processo inflamatório. Um dos prováveis mecanismos é inibir a ciclooxigenase (SAMUELSON e col., 1967; FLOWER & VANE, 1974; HINMAN, 1972; WEEKS, 1972; NICKANDER, 1979; FERREIRA, 1980), não permitindo deste modo a presença da PGE<sub>2</sub> a qual, de acordo com ELLATAR & LIN (1981), possui uma ação vasodilatadora, sendo considerada como uma substância pró-inflamatória (CRUNKHORN & WILLIS, 1971).

Aos 15 dias de experimento o Grupo I apresentava algumas variações quanto ao processo inflamatório havendo a predominância de fenômenos de reparação. Em contraposição, o Grupo II passou a ter como característica a presença de um

infiltrado inflamatório agudo no cõrion gengival.

Neste período, analisando a quantidade de reabsorção óssea do Grupo II, podemos verificar através das Tabelas I, II, V, VI, VIII e IX, que foi mais acentuada em relação ao período anterior embora não tenha atingido o nível de reabsorção óssea do Grupo I.

Estas observações sobre o Grupo II aos 15 dias de experimento possivelmente estejam relacionadas com as contínuas ações do antiinflamatório, não permitindo a biossíntese da prostaglandina F, a qual tem um efeito inibitório sobre a permeabilidade vascular (WILLOUGHBY, 1968), e que de acordo com ELLATAR & LIN (1981), VELO e col. (1973) aparecem no estágio final do processo inflamatório agudo (fase mediata).

No período experimental de 30 dias as observações histológicas entre os Grupos I e II se aproximam devido a uma igualdade de processos inflamatórios crônicos, fato este também observado por NYMAN e col. (1979).

Os períodos experimentais subsequentes ou seja, de 60 e 90 dias, mostram alternância de fase aguda e crônica, devendo-se ter em conta que a intensidade de reação inflamatória e a duração do processo, estão vinculados ao traumatismo induzido no tecido e à frequência do agente agressor (POLICARD, 1965).

Ao encerrar os períodos experimentais ficou evidente a ação do medicamento no Grupo II.

A comprovação deste fato pode ser observada na

Tabela III, na qual se observa que no lado distal houve uma diminuição significativa de reabsorção óssea em milímetros em favor do Grupo II, na ordem de +18,6%. Esta vantagem foi observada também na região interradicular através da Tabela VII onde se nota que houve uma diminuição de proporção de reabsorção óssea em favor do Grupo II de +34,6%, o mesmo acontecendo com o lado mesial onde houve uma diminuição de reabsorção óssea em milímetros de +21,6%, conforme Tabela X.

Pelos resultados descritos, a evolução do processo inflamatório periodontal nos animais do Grupo II, durante os períodos experimentais foi sensivelmente retardado quando comparados com os do Grupo I, evidenciando a ação inibitória do medicamento.

Resultados semelhantes através de drogas não esteróides, foram também obtidos em animais por GOMES e col. (1976), NYMAN e col. (1979), YAMASAKI e col. (1980) e em humanos por WAITE e col. (1981).

## 8 - CONCLUSÕES

## 8. CONCLUSÕES

1) O método utilizado no presente trabalho para produzir doença periodontal experimental em ratos, mostrou ser satisfatório. Aos 7 dias de experimento evidenciou-se um quadro de periodontite através dos exames histológico e radiográfico, nos animais do Grupo I;

2) Nos animais do Grupo II, o exame histológico mostrou que aos 7 dias de experimento a administração diária do cetoprofeno diminuiu a intensidade do processo inflamatório sendo a reabsorção óssea evidenciada radiograficamente somente aos 15 dias;

3) Os resultados estatísticos do exame radiográfico mostram que no final dos períodos experimentais, os animais do Grupo II tiveram uma reabsorção óssea menos acentuada que os animais do Grupo I.

9 - SINÓPSE

## 9. SINÓPSE

O objetivo do presente trabalho foi analisar a través dos exames histológico e radiográfico, a ação de um medicamento não esteróide, o cetoprofeno, no desenvolvimento das reações inflamatórias periodontais em ratos.

Foram utilizados 30 ratos de linhagem Wistar (Rattus norvergicus albinus) nos quais foi colocada uma ligadura de fio de seda ao nível do colo do 1º molar inferior esquerdo levemente abaixo da margem gengival. Os animais foram divididos em dois grupos:

GRUPO I ou GRUPO CONTROLE: com 15 animais, os quais foram submetidos apenas ao irritante marginal.

GRUPO II ou GRUPO EXPERIMENTAL: com 15 animais, os quais foram submetidos ao irritante marginal e administração sistêmica do medicamento.

Os períodos experimentais foram de 7, 15, 30, 60 e 90 dias para ambos os Grupos.

Os estudos histológicos e radiográficos permitiram concluir que o medicamento por nós utilizado, interferiu na evolução do processo inflamatório periodontal do Grupo II, resultando em menor reabsorção óssea.

10 - ABSTRACT

## 10. ABSTRACT

The purpose of this study is to analyse through histological and radiographic exams, the action of Ketoprofen - a non-steroidal anti-inflammatory agent - in the development of periodontal inflammatory reactions in rats.

Thirty rats of the Wistar species (Rattus norvegicus albinus) were selected for the experiment. A fine silk lace was tied at the cervical margin of the first mandibular molar, slightly below the gengival margin.

The rats were divided into two groups:

Group I or Control Group, with 15 rats, which underwent marginal irritation only.

Group II or Experimental Group, with 15 rats also, which underwent marginal irritation and systemic medication.

The experimental periods lasted 7, 15, 30, 60 and 90 days for both groups.

The histological and radiographic studies led us to conclude that the medication we applied interfered in the evolution of the periodontal inflammatory process in Group II, resulting in lesser bone absorption.

11 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLISON, A.C.; VANE, J.R.; FERREIRA, S.H. Inflammation contributors. Berlin, Springer-Verlag, 1978.
2. ANGGARD, E. & JONSSON, C.E. Efflux of prostaglandins in lymph from scalded tissue. Acta physiol. scand., 81: 440, 1971.
3. ARRIGONI-MARTELLI, E. Inflammation and Antiinflammatories. New York, Spectrum, 1977. 346 p.
4. ATTSTROW, R. Presence of leukocytes in crevices of healthy and chronically inflamed gingival. J. Periodont. Res., 5: 42, 1970.
5. AXELSON, P. & LINDHE, J. The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis, and caries in schoolchildren. J. clin. Periodont., 1: 126, 1974.
6. BLUMENKRANTZ, H. & SONDERGAARD, J. Effect of prostaglandins E<sub>1</sub> and F<sub>1</sub> on biosynthesis of collagen. Nature, 239: 246, 1972.
7. BOREL, J.F. & FEURER, C. In vivo effects of antiinflammatory and other drugs on granulocyte emigration in the rab

- bit skin collection chamber. J. Path., 124: 85, 1978.
8. BOURNE, H.R.; LICHTENSTEIN, L.M.; MELMON, K.L. Pharmacologic control of allergic histamine release in vitro: evidence for an inhibitory role of 3',5'-adenosine monophosphate in human leukocytes. J. Immun., 108: 695, 1972.
9. CARRANZA, F.A. & CARRARO, J.J. Periodontia, patologia y diagnóstico de las enfermedades periodontales. Buenos Ayres, Mundi, 1978. p.170-6.
10. CRUNKHORN, P. & WILLIS, A.L. Interaction between prostaglandins E and F given intradermally in the rat. Br. J. Pharmac., 41: 507, 1971.
11. DAVID, J.R. & DAVID, R.R. Cellular hypersensitivity and immunity. Inhibition of macrophage migration and the lymphocyte mediators. Prog. Allergy, 16: 300, 1972.
12. DI ROSA, M.; SORRENTINO, L.; PARENTE, L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and leucocyte emigration. J.Pharm. Pharmac., 24: 575-7, 1972.
13. ELLATAR, T.M.A. Prostaglandin E<sub>2</sub> in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. Prostaglandins, 11: 331, 1976.
14. \_\_\_\_\_ & LIN, H.S. Biosynthesis of prostaglandin E<sub>2</sub> and

- F<sub>2</sub> alpha in gingiva of patients with chronic periodontitis. J. dent. Res., 60(3): 748-50, 1981.
15. ELLATAR, T.M.A. & LIN, H.S. Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. J. Periodont., 52 (1): 16-9, 1981.
16. EULER, W.S. VON Uber die spezifische blutdrucksenkend - substanz des menschlichen Prostata-und samenblasensekretes. Klin. Wschr., 14: 1182, 1935.
17. FERREIRA, S.H. Uma visão do processo inflamatório e de seu controle terapêutico. Porto Alegre, Faculdade Católica de Medicina, 1980. 25p. (Aula proferida no curso sobre "Inflamação, Dor, Antiinflamatórios").
18. \_\_\_\_\_; MONCADA, S.; VANE, J.R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. Nature, 231: 237-9, 1971.
19. FLOWER, R.J. & VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin biosynthesis. Biochem. Pharmac., 23: 1439-50, 1974.
20. GEMSA, D. et alii. Release of cyclic AMP from macrophages by stimulation with prostaglandins. J. Immun., 144 : 1422, 1975.
21. GOMES, B.C.; HAUSMANN, E.; WEINFELD, N.; DE LUCA, C. Pros

taglandins Bone-resorption stimulating factors released from monkey gingiva. Calc. Tiss. Res., 19: 285, 1976.

22. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 5.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978. p. 572.
23. GOODSON, J.M.; DEWHIRST, F.E.; BRUNETTI, A. Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and human periodontal disease. Prostaglandins, 6: 81, 1974.
24. GREAVES, M.W.; SONDERGAARD, J.; MAC DONALD-GIBSON, W. Recovery of prostaglandins in human cutaneous inflammation. Br. med. J., 2: 258, 1971.
25. GUYONNET, J.C. & JULOU, L. Relationship between the inhibitory activity on 'RCS' and prostaglandins synthesis and the anti-inflammatory activity of ketoprofen and several other non-steroidal anti-inflammatory agents. Rheum. Rehabil. (Suppl.): 11-4, 1976.
26. HAMPRECHT, B.; JAFFE, B.M.; PHILPOTT, G.W. Prostaglandin production by neuroblastoma, glioma and fibroblast cell lines stimulations by N<sub>6</sub>, O<sub>2</sub> - dibutryl adenosine 3'5'-cyclic monophosphate. FEBS Lett., 36: 193, 1973.
27. HAUSMANN, E. Potential path ways for bone resorption in human periodontal disease. J. Periodont., 45: 338, 1974.

28. HEIJL, L.; RIFKIN, B.R.; ZANDER, H.A. Conversion of chronic gingivitis to periodontitis in squirrel monkeys. J. Periodont., 47: 710, 1976.
29. HEIN, J.W. A study of the effect of frequency of toothbrushing on oral health. J. dent. Res., 33: 708, 1954.
30. HENNEY, C.C.; BOURNE, H.R.; LICHTENSTEIN, L.M. The role of cyclic 3'-5' adenosine monophosphate in the specific cytolytic activity of lymphocytes. J. Immun., 108: 1526, 1972.
31. HINMAN, J.W. Prostaglandins. A.Rev. Biochem., 41: 161 , 1972.
32. HIRSCHHORN, R.; GROSSMAN, J.; WEISSMANN, G. Effect of cyclic 3'-5' adenosine monophosphate and theophylline on lymphocyte transformation. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 133: 1361, 1970.
33. HOOVER, D.R. & ROBINSON, H.B.G. Effect of automatic and hand tooth brushing on gingivitis. J. Am. dent. Ass. , 65: 361, 1962.
34. HOUCK, J.C.; PATEL, Y.M.; GLADNER, J. The effects of anti-inflammatory drugs upon the chemistry and enzymology of rat skin. Biochem. Pharmac., 16: 1099-111, 1967.

35. HOWES, E.L. Wound healing. J. Periodont., 28(4): 316-7 , 1957.
36. HUBSCHER, T. Role of the eosinophil in the allergic reactions. II. Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. J. Immun., 144: 1389, 1975.
37. JUHLIN, L. & MICHAELSSON, G. Cutaneous vascular reactions to prostaglandins in healthy subjects and in patients - with urticaria and atopic dermatitis. Acta dermat.-vener., 49: 251, 1969.
38. KALEY, G. & WEINER, R. Prostaglandin E<sub>1</sub>: A potential mediator of the inflammatory response. Ann. N.Y. Acad. - Sci., 180: 338, 1971.
39. KELLER MEYER, R.W. & GRAHAM (h.), R.J. Kinins, possible - physiologic and pathologic roles in man. New Engl. J. Med., 279: 754, 1968.
40. KENNEDY, J.E. & POLSON, A.M. Experimental marginal periodontitis in squirrel monkeys. J. Periodont., 44: 140, 1973.
41. KLEIN, D.C. & RAISZ, L.G. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. Endocrinology, 86: 1436, 1970.

42. LASCALA, N.T. & MOUSSALI, N.H. Periodontia Clínica: especialidades afins. São Paulo, Artes Médicas, 1980. p. 105-16.
43. LINDHE, J. & ERICSSON, I. Effect of ligature placement and dental plaque on periodontal tissue breakdown in the dog. J. Periodont., 49: 343, 1978.
44. LÖE, H. & RINDOM-SCHIOTT, C. The effect of mouth rinses - and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. J. Periodont. Res., 5: 79, 1970.
45. \_\_\_\_\_; THEILADE, E.; JENSEN, S.B. Experimental gingivitis in man. J. Periodont., 36: 177, 1965.
46. MARCHESI, V. & FLOREY, H.N. Electron micrographic observations on the emigration of leucocytes. Q. J. exp. Physiol., 45: 343, 1960.
47. MILES, A.A. A history and review of the kinin system. Proc. R. Soc. B., 173: 341, 1969.
48. MITCHELL, D.F. & HOLMES, L.A. Topical antibiotic control of dento-gingival plaque. J. Periodont., 36: 303, 1965.
49. MONCADA, S.; FERREIRA, S.H.; VANE, J.R. Prostaglandins, as

pirin-like drugs and the oedema of inflammation. Nature, 246: 217, 1973.

50. MORLEY, H. Prostaglandins and lymphokines in arthritis. Prostaglandins, 8: 315, 1974.
51. MÜLLER-EBERHARD, E.J. Chemistry and reaction mechanisms of complement. In: DIXON, F.J. & KUNGEL, H.G., eds. Advances of immunology. New York, Academic Press, 1968 . v.8.
52. NASCIMENTO, A. & BOSCOLO, F.N. Método de avaliação das condições ósseas periodontais de ratos. Vida Odont. , 5: 17-21, 1980.
53. NEDER, A.C. Farmacoterapia para cirurgiões-dentistas. 7. ed. São Paulo, Artes Médicas, 1979. p. 164.
54. NICKANDER, R.; MCMAHON, F.G.; RIDOLFO, A.S. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents. A. Rev. Pharmac. Toxic., 19: 469-90, 1979.
55. NYMAN, S.; SCHROEDER, H.E.; LINDHE, J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. J. Periodont., 50 (9): 450, 1979.
56. OTERO, R.L.; CARRANZA JR., F.A.; CABRINI, R.L. Histometric

- study of age changes in interradicular bone of wistar rats. J. Periodont. Res., 2: 40-5, 1967.
57. PAGE, R.C. & SCHROEDER, H.E. The pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease. Lab. Invest., 33: 235, 1976.
58. PERPER, R.J. & ORONSKY, A.L. Enzyme release from human leukocytes and degradation of cartilage matrix. Effects of antirheumatic drugs. Arthritis Rheum., 17: 47,55 , 1974.
59. PHELPS, P.; STEELE, A.D.; MC CARTY JR., D.J. Suppressive effects of indomethacin on crystal-induced inflammation in canine joints and on neutrophilic motility in vitro. J. Pharmac. Exp. Ther., 158: 546-53, 1967.
60. POLICARD, A. Les reactions inflammatoires et leur dynamique. Paris, Mason, 1965. 227p.
61. RAISZ, L.G. & KOOLEMANS-BEYNEN, A.R. Inhibition of bone collagen synthesis by prostaglandin E<sub>2</sub> in organ culture. Prostaglandins, 10: 377, 1974.
62. \_\_\_\_\_ & NIEMANN, I. Effect of phosphate, calcium and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture. Endocrinology, 85: 446, 1969.

63. RAMFJORD, S.P. & ASH JR., M.M. Periodontology and periodontics. Philadelphia, Saunders, 1979. 120p.
64. ROBBINS, S.L. Patologia estrutural e funcional. Trad.por Domingos Paola. Rio de Janeiro, Interamericana, 1975 . p.51-71.
65. ROVIN, S.; COSTICH, E.; GORDON, H. The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. J. Periodont. Res., 1: 193, 1966.
66. SALLUM, A.W. Traumatismo periodontal em condições normais e modificadas pela administração sistêmica de corticosteroide dexametasona. Piracicaba, 1973. {Tese (Doutoramento)- F.O.P.}.
67. \_\_\_\_\_. Estudo da participação do trauma de oclusão na evolução da doença periodontal em ratos. Piracicaba , 1982. {Tese (Livre Docência)- F.O.P.}.
68. SAMUELSSON, B. et alii. Metabolism of prostaglandins. Ann. N.Y. Acad. Sci., 180: 138, 1971.
69. SCHLUGER, S.; YUODELIS, R.A.; PAGE, R.C. Periodontia; fenômenos básicos, tratamento e inter-relações oclusais e restauradoras. Trad. por José Luiz Freire de Andrade . Rio de Janeiro, Interamericana, 1981. p.188-210.

70. SCHROEDER, H.E. & LINDHE, J. Conversion of stable established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. Archs oral Biol., 20: 775, 1975.
71. SMITH, J.B. & WILLIS, A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature, - 231: 235, 1971.
72. SMITH, J.W. et alii. Cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate in human lymphocytes. Alterations after phytohemagglutinin stimulation. J. clin. Invest., 50: 432, 1971.
73. SOLOMON, L.M.; JUHLIN, L.; KIRSCHENBAUM, M.B. Prostaglandin on cutaneous vasculature. J. invest. Derm., 51: 280, 1968.
74. SPECTOR, W.G. & WILLOUGHBY, R.J. Vasoactive amines in acute inflammation. Ann. N. Y. Acad. Sci., 116: 839, 1964.
75. TRNAVSKÝ, K. & TRNAVSKÁ, Z. The influence of hydrocortisone and sodium salicylate on the biosynthesis and degradation of collagen proteins. Med. Pharmac. Exp., 12 : 167-71, 1965.
76. VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature, 231: 232, 1971.

77. VELO, G.P.; DUNN, C.J.; GIROUD, J.P.; TIMSIT, J.; WILLOUGHBY, D.A. Distribution of prostaglandins in inflammatory exudate. J. Path., 111: 149, 1973.
78. WAITE, I.M. et alii. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Periodont. Res., 16(1): 100-8, 1981.
79. WEEKS, J.R. Prostaglandins. A. Rev. Pharmac., 12: 317 , 1972.
80. WEINER; R. & KALEY, G. Influence of prostaglandin on the terminal vascular bed. Am. J. Physiol., 217: 563, 1969.
81. WILHELM, D.L. The mediation of increased vascular permeability in inflammation. Pharmac. Rev., 14: 251, 1962.
82. WILLIAMS, T.J. & PECK, M.J. Role of prostaglandin mediated vasodilation in inflammation. Nature, 270: 530 , 1977.
83. WILLOUGHBY, D.A. Effects of prostaglandins  $PGF_2\alpha$  e  $PGE_1$  on vascular permeability. J. Path., 96: 381, 1968.
84. YAMASAKI, K. et alii. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. J. dent. Res., 59(10): 1635-42, 1980.

85. ZACHRISSON, B.W. A histological study of experimental gin  
givitis in man. J. Periodont. Res., 3: 11, 1968.