

LUCIANA SALLES BRANCO DE ALMEIDA

**MODULAÇÃO DA RESPOSTA DO HOSPEDEIRO COM  
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIS (AINES)  
NA TERAPIA PERIODONTAL**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de título de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA  
2004

80.00

LUCIANA SALLES BRANCO DE ALMEIDA



1290004537

TCE/UNICAMP

AL64m

FOP

# **MODULAÇÃO DA RESPOSTA DO HOSPEDEIRO COM ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDAIIS (AINES) NA TERAPIA PERIODONTAL**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati.

309

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
BIBLIOTECA**

**PIRACICABA  
2004**

|                     |          |
|---------------------|----------|
| Unidade FOP/UNICAMP |          |
| N. Chamada          |          |
| AL64m               |          |
| Vol. ....           | Ex. .... |
| Tombo BC/ .....     |          |

Unidade - FOP/UNICAMP

TCE/UNICAMP

AL64m Ed. ....

Vol. .... Ex. ....

Tombo 4537

C ☐ D ☒

Proc. 16 P-134/2010

Preço R\$ 11,00

Data 03/03/2010

Registro 472979

### Ficha Catalográfica

AL64m Almeida, Luciana Salles Branco de.  
Modulação da resposta do hospedeiro com antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) na terapia periodontal. / Luciana Salles Branco de Almeida. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2004.  
41f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati.  
Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontite. 2. Agentes antiinflamatórios. 3. Prostaglandinas. I. Casati, Márcio Zaffalon. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Aos meus pais, Francisco e Maria Eugênia, e aos meus irmãos, Francisco e Daniel, que representam a minha maior felicidade.

## AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo amor, que conseguem transmitir de forma tão especial, e pelo apoio de sempre para a concretização de mais um objetivo;

Às amizades tão especiais de sempre que aqui se mantiveram, e aos amigos que conquistei durante esse período. Os momentos felizes que passamos certamente foram muito importantes para a minha adaptação e a minha satisfação de estar aqui;

Ao Bruno, por ter surgido de forma tão especial e encantadora, conseguindo me proporcionar tantos momentos felizes com sua atenção, seu companheirismo, sua amizade e seu amor;

A todos os amigos da minha turma de especialização (Periopira): Carolina, Karla, Thaís, Verônica, Cristina, Fernanda, Mauro, Roberto, Rogério, Fabrícia e Camila. O nosso convívio foi sensacional não só pelo aprendizado profissional, mas, principalmente, por todas as demonstrações de carinho, amizade, união e companheirismo que tivemos numa turma que foi muito especial;

A toda a equipe de professores da área de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP) pela ótima formação que conseguem proporcionar nesse curso de especialização. Meus agradecimentos a todos os professores: Márcio Casati, Antônio Sallum, Enilson Sallum, Francisco Nociti e Sérgio Toledo;

Um agradecimento especial aos professores do curso de especialização Jorge, Vinícius e Edwil, pela admirável capacidade de demonstrar conhecimentos e experiências, que contribuem imensamente para a nossa vida profissional, e pelos momentos de descontração e carinho que demonstraram ter pela turma;

Ao Danelon e à Cida, pela grande ajuda durante as clínicas;

À Eliete, por ter nos tratado sempre de forma muito carinhosa e atenciosa, e pela profissional tão competente que demonstrou ser.

*“O mais importante da vida não é a situação em que estamos, mas a direção para a qual nos movemos”.*

*Oliver Wendell Holmes*

# SUMÁRIO

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| RESUMO                                                 | 7  |
| ABSTRACT                                               | 8  |
| 1 INTRODUÇÃO                                           | 9  |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA                                | 10 |
| 2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A RESPOSTA DO HOSPEDEIRO       | 10 |
| 2.2 TERAPIA DE MODULAÇÃO DO HOSPEDEIRO                 | 12 |
| 2.3 INFLAMAÇÃO                                         | 13 |
| 2.3.1 Ácido araquidônico                               | 14 |
| 2.3.2 Prostaglandinas e suas ações no hospedeiro       | 16 |
| 2.4 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (AINES)         | 18 |
| 2.4.1 AINES como moduladores da resposta do hospedeiro | 20 |
| 2.4.1.1 Estudos em animais                             | 21 |
| 2.4.1.2 Estudos em humanos                             | 23 |
| 3 DISCUSSÃO                                            | 28 |
| 4 CONCLUSÃO                                            | 31 |
| REFERÊNCIAS                                            | 33 |

## RESUMO

A natureza destrutiva da doença periodontal está relacionada às reações imunes e inflamatórias que o indivíduo suscetível apresenta frente aos estímulos nocivos do biofilme bacteriano. Dentre os mecanismos de defesa responsáveis pela quebra da integridade tecidual, as prostaglandinas (especialmente a  $PGE_2$ ), mediadores formados a partir do metabolismo do ácido araquidônico, estão intimamente relacionadas aos sinais da destruição ocorrida na doença periodontal. Seus altos níveis no fluido gengival vêm sendo encarados como determinantes da atividade da doença e têm sido associados à sua progressão e severidade em animais e humanos. Diante disso, muitos investigadores têm buscado controlar os níveis de  $PGE_2$  através do uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), drogas capazes de reduzir a produção de prostaglandinas pelo bloqueio da enzima cicloxigenase na cascata do ácido araquidônico. Diversos AINES têm sido submetidos a investigações sobre seus efeitos diante da gengivite ou da periodontite induzidas ou ocorridas naturalmente. Os bons resultados quanto à diminuição da inflamação, reabsorção óssea alveolar e perda de inserção têm levado à possibilidade dessas drogas serem utilizadas como terapia adjunta aos procedimentos rotineiros de combate à ação bacteriana. No entanto, os efeitos colaterais resultantes da administração dos AINES ainda são considerados uma severa limitação ao seu uso rotineiro na terapia periodontal, tendo-se discutido a necessidade de mais estudos clínicos em humanos, a fim de se estabelecer um agente específico, uma dosagem eficaz e regime adequado, para que sejam utilizadas como moduladores da resposta do hospedeiro.

## ABSTRACT

Tissue destruction that occurs in periodontal diseases is extremely related to the immune and inflammatory reactions that susceptible host presents with the nocive stimuli from bacterial biofilm. Among the host's protective mechanisms, the prostaglandins (especially PGE<sub>2</sub>), mediators that are originated from the aradonic acid metabolism, are closely associated to the signals of periodontal destruction. The high levels of PGE<sub>2</sub> in gingival crevicular fluid have been seen like a determinant of the disease's activity and also have been associated with its progression and severity in animals and human. Thus, many investigators have tried to control the PGE<sub>2</sub>'s levels using non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), pharmacological agents that can reduce the production of prostaglandins, blocking cicloxigenase enzyme in aradonic acid's cascade. Some NSAIDs have been submitted to several investigations about their effects in natural or induced gingivitis and periodontitis. The excellent results in the reduction of inflammation, alveolar bone loss and attachment level has lead to the possibility of the use of these kind of drugs like an adjunctive therapy to the basic therapy to control the bacteria in plaque. Although these good results, the side effects obtained with the use of NSAIDs has been still seen like an important limitation their use in periodontal therapy. In this way, it is necessary many clinical human studies, for the establishment of a specific agent, an effective dosage and an adequade regim, trying to lead the use of these drugs to the host modulation therapy.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal pode ser definida como uma infecção caracterizada por um grupo de condições inflamatórias que levam à destruição dos tecidos de suporte dos dentes. As bactérias envolvidas no quadro patológico, geralmente microrganismos gram-negativos específicos, possuem uma série de mecanismos e fatores de virulência capazes de permitir sua maior penetração e persistência nos tecidos periodontais do indivíduo doente (Van Dyke & Serhan, 2003).

Dentro da progressão da doença periodontal, pode-se considerar, então, que 3 fatores estão fortemente envolvidos: a presença de periodontopatógenos, com a conseqüente ação de produtos e metabólitos bacterianos, gerados pelo biofilme formado no sulco gengival ou na bolsa periodontal; um ambiente propício à ação desses microrganismos, que possibilita o início da reação inflamatória nos tecidos que compõem o periodonto; e um hospedeiro suscetível, sendo a complexa resposta dos tecidos desse hospedeiro responsável pela quebra da estrutura periodontal (Ng & Bissada, 1998; Lee *et al.*, 2004).

Para o controle das doenças que afetam o periodonto, além da terapia básica e dos procedimentos cirúrgicos, a terapia periodontal conta, ainda, com a existência de duas grandes categorias de medicações utilizadas como parte do tratamento: as que combatem o desafio microbiano e as que modulam as respostas associadas ao hospedeiro (Ciancio, 2002).

A estratégia da terapia periodontal a partir da modulação da resposta do hospedeiro vem sendo encarada como um possível adjunto aos procedimentos rotineiros de combate à ação bacteriana (Kornman, 1999; Novak & Donley, 2002; Ryan, 2002; Oringer, 2002). No entanto, têm-se realizado poucas abordagens farmacológicas relacionadas à destruição periodontal mediada pelo hospedeiro, se comparadas com abordagens centradas no componente bacteriano (antissépticos e antimicrobianos).

Podem-se considerar três possibilidades em potencial de agentes farmacológicos para modulação da resposta do hospedeiro: a) inibição de metaloproteinases da matriz, a partir de formulações não-antimicrobianas de tetraciclina (doxiciclina) e compostos químicos de tetraciclina não-antimicrobiana modificada; b) inibição da ativação de osteoclastos, através dos bisfosfonatos, como o alendronato e c) bloqueio da produção de citocinas pró-inflamatórias e

prostaglandinas, utilizando-se drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINES) (Reddy *et al.*, 2003).

A utilização de AINES como adjuntos da terapia periodontal primária tem sido sugerida pelos resultados positivos na prevenção da destruição tecidual, a partir da inibição da síntese de mediadores inflamatórios produzidos pela presença da placa bacteriana (Offenbacher *et al.*, 1987). Foi demonstrado que tal inibição promoveu benefícios quanto à inflamação gengival, perda óssea alveolar e destruição tecidual associadas à doença periodontal (Offenbacher *et al.*, 1989; Abramson *et al.*, 1992).

Desse modo, diversos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) têm sido submetidos a investigações sobre seus efeitos diante da gengivite ou da periodontite induzidas ou ocorridas naturalmente, dos quais podem ser citados a indometacina, o flurbiprofeno, o ibuprofeno, o naproxeno, o ácido meclofenâmico, o cetoprofeno, o piroxicam, o meloxicam e outros.

Apesar dos bons resultados dos estudos já realizados (ou ainda em continuação) tanto em humanos quanto em animais, os efeitos colaterais associados ao seu uso e a ausência de um regime ou de um agente específicos e ideais ainda dificultam sua aprovação como adjuntos do manejo da doença periodontal (Addy & Renton-Harper, 1996). Porém a descoberta da existência de duas formas da enzima cicloxigenase tem sido importante para a busca de uma solução frente aos efeitos colaterais dos AINES, a partir da utilização de inibidores seletivos da COX-2.

A presente revisão de literatura apresenta resultados de diversos trabalhos realizados com antiinflamatórios não-esteroidais, sugerindo, após estabelecimento de regime e dosagem adequadas, uma futura utilização desses agentes farmacológicos como parte da terapia periodontal pela capacidade de modificar a resposta do hospedeiro.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A RESPOSTA DO HOSPEDEIRO**

Assim como as bactérias apresentam mecanismos capazes de evitar que sejam atingidas pelas reações do hospedeiro, o hospedeiro também apresenta inúmeros mecanismos de combate à ação bacteriana, que podem acabar sendo

protetores ou destruidores (Kornman *et al.*, 1997). Page & Kornman (1997) afirmaram que as bactérias causam grandes danos teciduais de forma indireta, através da ativação de vários componentes do sistema de defesa do hospedeiro, sendo responsáveis pela destruição dos tecidos.

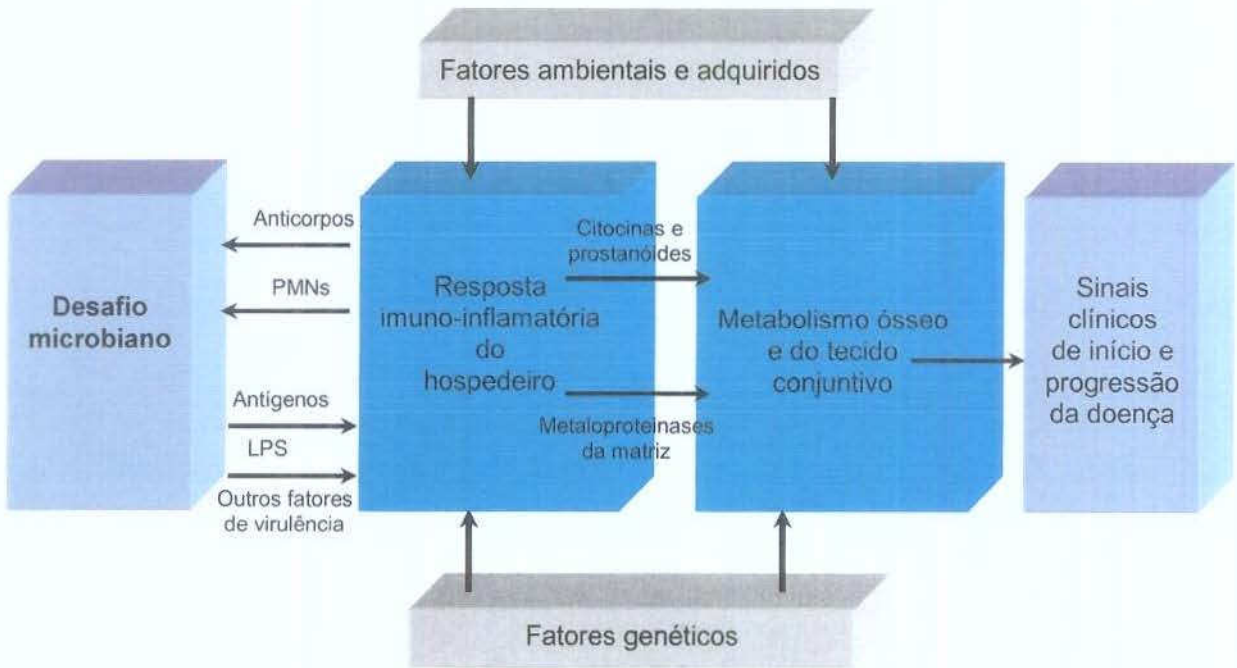
Antígenos e vários outros fatores de virulência, além da própria invasão bacteriana, constituem o desafio microbiano. Em resposta, o hospedeiro apresenta reações imunes e inflamatórias, a partir da produção de mediadores inflamatórios como citocinas, eicosanóides, e cininas, além da ativação de produtos do complemento e metaloproteinases da matriz, os quais perpetuam a resposta dentro do tecido conjuntivo (Page & Kornman, 1997), sendo que alguns desses mediadores têm sido identificados como principais fatores envolvidos na progressão da doença periodontal. Todos esses eventos podem sofrer influências de fatores genéticos, ambientais ou adquiridos (figura 1).

Esses mediadores são produzidos não somente por células do sistema imune, como linfócitos, monócitos, macrófagos e granulócitos, mas também por células epiteliais, endoteliais e fibroblastos. Nas reações inflamatórias, são produzidas localmente e/ou sistemicamente (Takashiba *et al.*, 2003), incluindo a interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), a IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandina E<sub>2</sub> e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Esses fatores aumentam a formação e a ativação de osteoclastos, assim como inibem a função dos osteoblastos (Schwartz *et al.*, 1997).

A IL-1 é um produto de monócitos ativados, apesar de outras populações de células (como queratinócitos, fibroblastos, células de Langerhans e outras) serem capazes de secretar tal citocina. Este mediador é capaz de regular a produção de outros mediadores bioquímicos, sendo o mais significativo a prostaglandina E<sub>2</sub>. Além disso, é capaz de modular a diapedese de neutrófilos, a proliferação de linfócitos e a reabsorção óssea induzida por osteoclastos (Heasman *et al.*, 1993). Já o TNF $\alpha$ , outra proteína derivada de monócitos, também tem efeitos pró-inflamatórios e imunomoduladores em diferentes populações de células como, por exemplo, a ativação de monócitos, e a produção de IL-1 $\beta$ , fator ativador de plaquetas (FAP) e prostaglandinas (Heasman *et al.*, 1993).

Um melhor conhecimento acerca dos mecanismos de destruição tecidual ocorridos pelas interações entre bactérias, hospedeiro e todos os mediadores

relacionados, pode ajudar a identificar alvos para modular a resposta inflamatória, a fim de tratar a doença periodontal em situações específicas (Kornman, 1999).



**Figura 1.** Patogênese da doença periodontal humana (adaptado de Page & Kornman, 1997). PMN: linfócitos polimorfonucleares; LPS: lipopolissacarídeo.

## 2.2 TERAPIA DE MODULAÇÃO DO HOSPEDEIRO

A destruição dos tecidos periodontais, ocorrida pelas reações do hospedeiro, têm levado a um crescimento de estudos direcionados à alteração da resposta do indivíduo suscetível ao desafio microbiano (Oringer, 2002). Desse modo, agentes farmacológicos podem-se tornar adjuntos à terapia mecânica bloqueando as respostas do hospedeiro no controle da doença periodontal, especialmente pela desejável capacidade de alterar a progressão da doença (Williams *et al.*, 1989; Williams *et al.*, 1996). Respostas específicas têm sido investigadas para esse tipo de abordagem terapêutica incluindo, a produção excessiva de metaloproteinases da matriz e metabólitos do ácido araquidônico, e, por fim, a regulação do metabolismo ósseo (Oringer, 2002).

A inibição da ação de mediadores inflamatórios relacionados ao ácido araquidônico, produzidos pela presença da placa bacteriana, seria capaz de reduzir, assim, o componente inflamatório do interior dos tecidos periodontais (Heasman *et al.*, 1989). Dentro dos produtos do ácido araquidônico, mecanismos capazes de regular a síntese das prostaglandinas vêm sendo vistos como uma alteração do paradigma da doença periodontal, este agora com maior ênfase na resposta do hospedeiro (e não só na etiologia bacteriana), já que elas têm sido encaradas como principais determinantes da expressão da doença (Offenbacher *et al.*, 1993).

Nesse contexto, resultados positivos encontrados nos estudos com os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), drogas que inibem a enzima cicloxigenase e, conseqüentemente, a produção de prostaglandinas, sugerem a possibilidade de se estabelecer um regime de tratamento auxiliar ao tratamento básico da doença periodontal com essas drogas (Oringer, 2002).

### 2.3. INFLAMAÇÃO

A inflamação constitui um processo biológico peculiar, onde uma determinada lesão tecidual desencadeia uma série de eventos humorais e celulares aparentemente bem regulados, que levam à localização da lesão, remoção dos agentes nocivos, reparo da lesão física e restabelecimento da função do tecido lesado. Em lesões causadas pela invasão de microrganismos, por exemplo, o processo inflamatório resultante evolui uniformemente desde a reação inicial até a cicatrização completa. No entanto, se a resposta inflamatória for excessiva, pode causar destruição do tecido em vez de reparo. Sendo assim, nem sempre traz benefícios ao hospedeiro, como ocorre na periodontite, onde a associação entre a inflamação crônica e a destruição tecidual é evidente (Trummel, 2000).

Van Dyke & Serhan (2003) afirmaram que a injúria tecidual mediada pela inflamação tem sido considerada como uma conseqüência da incapacidade do hospedeiro periodontal em combater a destruição causada pelas reações de seus próprios tecidos.

Os eventos que comandam a patogênese da periodontite são iniciados, dirigidos e regulados por mediadores do processo inflamatório (Kornman *et al.*, 1997). Desse modo, seguem abordagens acerca do ácido araquidônico e das prostaglandinas liberadas a partir do seu metabolismo, importantes mediadores da

inflamação e, conseqüentemente, componentes responsáveis por danos teciduais ocorridos durante o processo inflamatório.

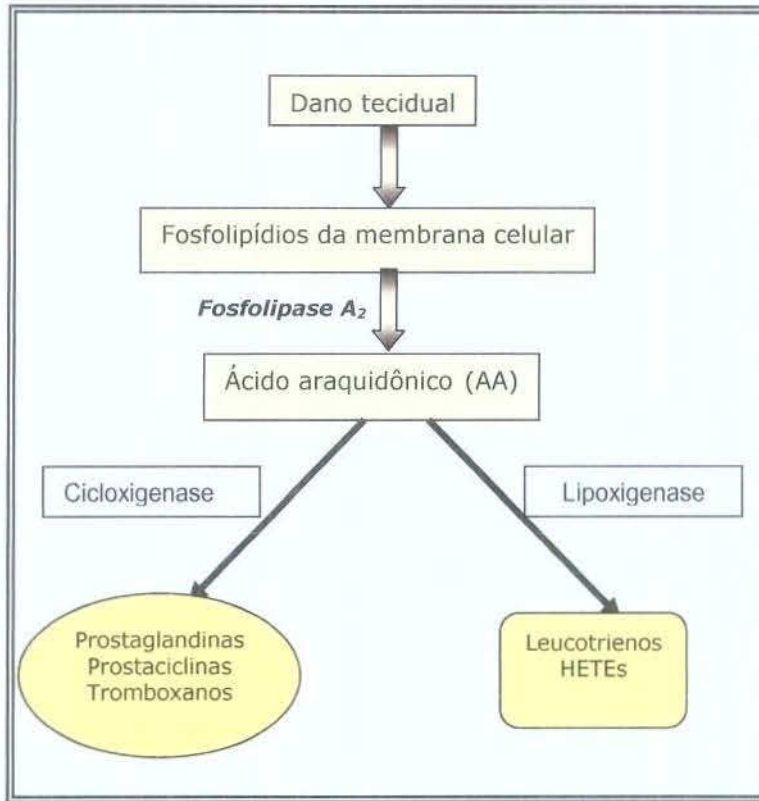
### 2.3.1 Ácido araquidônico

As moléculas e compostos responsáveis pelo desenvolvimento de um quadro inflamatório estão representados por produtos derivados do ácido araquidônico, produtos de proteínas do complemento, cininas e citocinas de macrófagos ativados e células linfóides. Além disso, também metabólitos das bactérias da placa e componentes microbianos (como os lipolissacarídeos) podem induzir diretamente a inflamação (Johnson *et al.*, 1990).

O ácido araquidônico, cujos produtos derivados têm sido implicados como mediadores do processo inflamatório relacionado à doença periodontal (Abramson *et al.*, 1992), é um ácido graxo poliinsaturado composto de 20 carbonos. Constitui uma molécula metabolizada a partir dos fosfolipídios da membrana, e seu metabolismo local dentro dos tecidos inflamados ocorre através de uma cascata de eventos: um determinado dano tecidual faz com que fosfolipídios da membrana plasmática das células sejam atingidos pela ação da fosfolipase A2, resultando na produção de ácido araquidônico livre, que pode ser metabolizado por duas vias divergentes, direcionados por dois importantes sistemas enzimáticos (Offenbacher *et al.*, 1989; Salvi *et al.*, 1997; Oringer, 2002).

O ácido araquidônico é enzimaticamente oxidado (figura 2): 1) pela enzima cicloxigenase, para formar intermediários cicloendoperoxidados instáveis (PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>), levando à síntese de prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos); 2) pela enzima lipoxigenase, para formar os leucotrienos e outros ácidos hidroieicosatetraenóicos (HETEs) (Salvi *et al.*, 1997).

Os compostos derivados das enzimas cicloxigenases (COX) são produzidos localmente durante o estágio inicial do processo inflamatório (Kuehl & Egan, 1980), existindo duas formas dessas enzimas: a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é responsável pela produção local e contínua de eicosanóides envolvidos na homeostase; já em estados patológicos, como as reações inflamatórias, a COX-2 induz a produção de grandes quantidades de prostaglandinas, como a PGE<sub>2</sub>, responsáveis por aumento da permeabilidade vascular, aumento do fluxo sanguíneo local e dor (Tipton *et al.*, 2003).



**Figura 2.** Transformação metabólica do ácido araquidônico (adaptado de Salvi *et al.*, 1997).

A COX-2 é induzida nas células inflamatórias quando estas estão ativadas, e, nesse aspecto, as citocinas inflamatórias primárias (como a IL-1 e o TNF- $\alpha$ ) são de grande importância (Rang *et al.*, 2001). A COX-2 parece ser responsável pela maior parte da produção de PGE<sub>2</sub> na periodontite, e um inibidor seletivo de tal enzima seria bastante interessante dentro da terapia periodontal (Tipton *et al.*, 2003).

Há grandes evidências de que os produtos derivados do ácido araquidônico via cicloxigenase, cujo metabolismo tem início pela ação do monócito (Offenbacher *et al.*, 1993), podem agir como importantes mediadores bioquímicos de alguns dos eventos patológicos da doença periodontal, como a reabsorção óssea alveolar (Offenbacher *et al.*, 1992). O aumento da síntese de produtos derivados do ácido araquidônico, principalmente de PGE<sub>2</sub> (reconhecida como uma potente estimuladora da reabsorção óssea *in vitro* e *in vivo*), tem sido associado à progressão e à severidade da doença periodontal em cães, macacos e humanos.

### 2.3.2 Prostaglandinas e suas ações no hospedeiro

As prostaglandinas podem ser definidas como uma família de lipídios biologicamente ativos que é produzida por células do corpo a partir de ácidos graxos, podendo ser encontrada na maioria dos fluidos e tecidos corporais. Na inflamação, são sintetizadas em resposta a algum estímulo que cause injúria aos tecidos (Elattar, 1978).

Liberadas por granulócitos neutrófilos e macrófagos durante a fagocitose, as prostaglandinas, principalmente a  $PGE_2$ , são capazes de produzir reações inflamatórias, potencializar o edema e promover perda óssea. São consideradas substâncias de grande importância por atuarem tanto como biorreguladoras quanto como participantes dos estados patológicos (Kuehl & Egan, 1980).

Os eventos inflamatórios mediados pela  $PGE_2$  que refletem seus efeitos diante da reação inflamatória incluem vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, influência sobre as ações da bradicinina e da histamina e, por fim, modulação do metabolismo do tecido conjuntivo (Offenbacher *et al.*, 1981).

Seu papel no desenvolvimento da doença periodontal tem sido discutido em vários trabalhos clássicos, onde foi demonstrada sua importante ação durante início e desenvolvimento do processo inflamatório e na perda óssea. Segundo Tipton *et al.* (2003), isso ocorre tanto pelos efeitos diretos que exercem no periodonto (maior secreção de MMPs, aumento da reabsorção óssea osteoclástica e aumento da vasopermeabilidade e da vasodilatação), quanto por seus efeitos indiretos (como na regulação de citocinas, como a IL-6 de fibroblastos).

As prostaglandinas foram inicialmente implicadas como potentes estimuladoras da reabsorção óssea a partir de estudos feitos com culturas de tecido. Segundo Goldhaber e colaboradores (1973), elas seriam responsáveis pela perda óssea associada à doença periodontal, e que compostos capazes de inibir suas ações poderiam ter efeito na redução dessa perda óssea. Demonstrou-se, também, que era possível se medir a concentração de prostaglandinas a partir de tecido gengival nos pacientes portadores de doença periodontal crônica, indicando que elas fazem parte do mecanismo de resposta inflamatória à doença (Elattar & Lin, 1981).

Mas a grande importância das prostaglandinas na patogênese da doença periodontal foi confirmada através da relação encontrada entre seus maiores níveis nos tecidos inflamados e a expressão clínica da doença. Observou-se que a concentração de  $PGE_2$  no fluido gengival indicava a atividade da doença em sítios periodontais específicos. Além disso, os níveis de  $PGE_2$  foram mais elevados no fluido crevicular de pacientes com periodontite, quando comparados com os pacientes com gengivite (Offenbacher *et al.*, 1981). Posteriormente, confirmou-se também uma íntima associação entre o aumento da concentração de prostaglandinas no fluido crevicular e o grau de severidade e agressividade da doença periodontal (Offenbacher *et al.*, 1984).

Outro estudo longitudinal feito por Offenbacher e colaboradores (1986) demonstrou que a elevação dos níveis de  $PGE_2$  no fluido gengival em humanos ocorria meses antes da percepção clínica da quebra da integridade periodontal, podendo indicar, por exemplo, uma futura ocorrência de perda de inserção nos pacientes com altas concentrações de  $PGE_2$  no fluido gengival. Tais níveis de  $PGE_2$  dentro do fluido crevicular foram, então, relacionados com a ocorrência de perda de inserção e reabsorção óssea, sugerindo-se sua utilização para análise sítio-específica de destruição tecidual (Offenbacher *et al.*, 1993). A  $PGE_2$  foi também relacionada a períodos tardios do modelo de gengivite experimental, tendo sido associada com o aumento do sangramento, refletindo a perda da integridade epitelial (Heasman *et al.*, 1993), característica da conversão da gengivite para a periodontite incipiente.

Num estudo recente, Noguchi *et al.* (1999) enfatizaram a necessidade de se descobrir o real mecanismo através do qual as prostaglandinas estimulam a reabsorção óssea e a perda de inserção. Assim, buscaram investigar o envolvimento da COX-1 e da COX-2 na produção de prostaglandinas por células do ligamento periodontal, estimuladas por uma citocina pró-inflamatória ( $IL-1\alpha$ ). Os níveis de  $PGE_2$ , tanto no meio de cultura de células do ligamento periodontal estimuladas pela  $IL-1\alpha$  quanto no meio de cultura de queratinócitos gengivais humanos, foram determinados por ELISA. Os resultados demonstraram que houve produção de prostaglandinas através da COX-2, ou seja, a COX-2 foi induzida em resposta à  $IL-1\alpha$  nas células do ligamento periodontal, sendo tal enzima primariamente envolvida na produção de  $PGE_2$ .

Diante dos seus efeitos quando encontrada em grandes concentrações nos tecidos periodontais, muitos investigadores têm buscado controlar os níveis de  $\text{PGE}_2$  através do uso de drogas capazes de inibir a ação da enzima cicloxigenase, como os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), a fim de melhorar a resposta do hospedeiro frente à doença periodontal destrutiva.

## 2.4 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIS (AINES)

Ao longo dos anos, drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINES) vêm sendo utilizadas como preparações sistêmicas ou tópicas com vista ao controle das doenças que afetam o periodonto (Heasman *et al*, 1993). Numerosos estudos têm confirmado as ações dos AINES através dos resultados de experimentos com modelos de gengivite e periodontite, tanto em animais quanto em humanos, geralmente demonstrando a capacidade dessas drogas de retardar a progressão da doença periodontal.

Os AINES incluem uma variedade de agentes que pertencem a classes químicas distintas, mas muitas dessas drogas apresentam três efeitos principais que constituem suas ações farmacológicas: antiinflamatório, analgésico e antipirético. Estes efeitos estão relacionados com a sua ação primária, que é a inibição da araquidonato cicloxigenase (COX), mas a ação de cada droga específica pode ocorrer por mecanismos diferentes (Rang *et al.*, 2001).

Desse modo, os AINES atuam pelo bloqueio da conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos), através da inibição direta da enzima cicloxigenase (Bichara *et al.*, 1999). Ciancio (2002) os consideram como agentes terapêuticos que podem vir a apresentar grande valor dentro da terapia periodontal no futuro.

Na busca da possibilidade de se usar um AINE na terapia periodontal, visto que tal uso tem a capacidade de diminuir a perda óssea em pacientes doentes, Jeffcoat e colaboradores (1995) afirmaram que a formulação de um agente capaz de liberar doses adequadas de AINE nos tecidos periodontais, com mínimos efeitos colaterais, seria fato desejável para o tratamento da periodontite. Os AINES não-seletivos atuam sobre ambas as enzimas cicloxigenases, onde seu maior efeito antiinflamatório reflete-se pela inibição da COX-2, sendo a inibição da COX-1 responsável pelos efeitos colaterais indesejáveis. Rang *et al.* (2001) afirmam que as

drogas antiinflamatórias não-esteroidais reduzem principalmente os componentes da resposta inflamatória e imune onde os produtos da ação da COX-2 têm função significativa, como a vasodilatação, o edema (por ação indireta) e a dor.

Com relação aos efeitos colaterais dos AINES, tem-se observado que são comuns e variados (quadro 1), ocorrendo, mais frequentemente, distúrbios gastrintestinais, incluindo sangramento e ulceração (Rang *et al.*, 2001). Os AINES podem induzir, ainda, uma toxicidade nos rins dos pacientes com função renal diminuída. Seu uso é contra-indicado em pacientes alérgicos à aspirina ou a outras drogas desta classe e a pacientes com insuficiência renal, gastrite ou úlcera gástrica. Cada paciente submetido a tratamento com uma droga antiinflamatória não-esteroidal deve ser cuidadosamente analisado, não se descartando a hipótese de ocorrerem distúrbios gástricos mais graves em pacientes assintomáticos (Jeffcoat *et al.*, 1995). É interessante que seja feita uma forte análise risco-benefício diante dos severos efeitos colaterais relacionados à aplicação de AINES na terapia periodontal (Brägger *et al.*, 1997).

Tem-se sugerido o uso de novos tipos de AINES, os inibidores seletivos da COX-2, que podem constituir uma abordagem interessante no tratamento da doença periodontal, especialmente pela vantagem de reduzir a inflamação, levando a um maior benefício clínico, com uma reduzida toxicidade gástrica (Noguchi *et al.*, 1999; Bezerra *et al.*, 2000; Tipton *et al.*, 2003). Inibidores seletivos da cicloxigenase-2 foram capazes de diminuir a PGE<sub>2</sub> estimulada por IL-1 $\beta$  e a produção de IL-6 (importante citocina relacionada à reabsorção óssea) pelos fibroblastos gengivais humanos (Tipton *et al.*, 2003). Fibroblastos gengivais são regulados por citocinas produzidas por células imunes, mas exercem sua própria produção de citocinas, fazendo, com isso, uma manutenção da inflamação local produzida. Alguns autores encaram como possíveis alvos de pesquisas futuras o desenvolvimento de formulações tópicas e, ao mesmo tempo, inibidoras seletivas da COX-2 como forma de reduzir ou eliminar os efeitos adversos advindos desses medicamentos (Salvi *et al.*, 1997).

### Efeitos adversos gerais dos AINES

- Dispepsia, náusea e vômitos; além disso, lesão gástrica em usuários crônicos, com risco de hemorragia;
- Reações cutâneas;
- Insuficiência renal reversível;
- "Nefropatia associada a analgésicos"; pode ocorrer após o uso contínuo de altas doses de AINES, sendo geralmente reversível;
- Distúrbios hepáticos, depressão da medula óssea (menos frequentes)
- Broncoespasmo em indivíduos asmáticos.

**Quadro 1.** Efeitos adversos gerais associados ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES). Os efeitos são comuns com o uso prolongado, principalmente em indivíduos idosos (fonte: Rang *et al.*, 2001).

Os estudos com AINES apresentam tais drogas como adjuntos ao tratamento convencional, variando desde seu uso associado aos procedimentos básicos de instrução de higiene oral e de raspagem e alisamento radicular, até seu papel como auxiliar na terapia cirúrgica para tratamento da doença periodontal, na melhora da cicatrização tecidual (incluindo cicatrização ao redor de implantes) e nos procedimentos regenerativos.

Atualmente, os AINES são utilizados clinicamente apenas para alívio, controle e prevenção da dor e da inflamação (Andrade, 2002), e seu uso para alteração da progressão da doença periodontal tem sido limitado apenas a estudos experimentais, que, apesar das descobertas de grande importância, ainda não foram suficientes para que sejam recomendados para esse fim (Pauletto *et al.*, 1997). Parece que tais drogas não apresentam um efeito residual e necessitariam ser administradas por períodos prolongados para que suas ações sobre o estado periodontal pudessem ser mantidas. Esses problemas são fatores que ainda dificultam a aprovação de AINES como adjuntos no tratamento periodontal pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Oringer, 2002).

#### 2.4.1 AINES como moduladores da resposta do hospedeiro

Os vários estudos analisando as drogas antiinflamatórias não-esteroidais na terapia periodontal são realizados com antiinflamatórios dos seguintes grupos:

compostos pirazolônicos (como a indometacina), derivados do ácido propiônico (como o ibuprofeno, o flurbiprofeno, o cetoprofeno e o naproxeno); oxicams (como o piroxicam e o meloxicam) e outros.

#### 2.4.1.1 Estudos em animais

A análise em animais da ação de uma droga antiinflamatória não-esteroidal sobre a inflamação e a reabsorção óssea características da doença periodontal foi feita, inicialmente, em um estudo clássico de Nyman e colaboradores (1979), onde os autores utilizaram um modelo de periodontite induzida pela presença de ligadura em cães da raça beagle, para os quais administraram altas doses de indometacina. Nesse estudo, houve uma diminuição da resposta inflamatória inicial e da reabsorção óssea (associada a uma diminuição do número de osteoclastos no periodonto inflamado) ocorridas com a periodontite experimental nos animais.

Weeks-Dybvig *et al.* (1982) induziram a periodontite em macacos, que foram submetidos a uma dose subcutânea de indometacina (5 mg/kg), e não observaram perda de altura óssea alveolar, confirmando, segundo tais autores, o papel das prostaglandinas como mediadores da perda óssea.

Também utilizando um modelo de periodontite induzida por ligadura, Vogel *et al.* (1986) observaram os níveis de inflamação gengival, reabsorção óssea alveolar e perda de inserção em 8 macacos adultos, que foram submetidos a administração de um AINE tópico. Tais parâmetros foram comparados entre os seguintes grupos: 1) sem ligadura; 2) ligadura e placebo gel topicamente; 3) ligadura e indometacina subcutaneamente mais placebo gel. O grupo que recebeu o AINE tópico exibiu menor sangramento que todos os outros, e a perda de inserção foi menor do que nos grupos que receberam placebo ou indometacina. Os grupos que receberam AINE tópico ou indometacina apresentaram diminuição na perda óssea alveolar em comparação ao placebo.

Os efeitos da indometacina também foram comparados aos do flurbiprofeno, quando utilizados no tratamento de periodontite em cães beagle, num período de 6 meses de administração dos antiinflamatórios ou placebo nos animais, onde se avaliou radiograficamente a perda óssea alveolar (Williams *et al.*, 1987). Ambas as drogas antiinflamatórias inibiram a perda óssea alveolar, com o

flurbiprofeno tendo sido mais eficaz nos 6 meses de tratamento. Em outro estudo, Offenbacher e colaboradores (1987) também constataram que o flurbiprofeno conseguiu inibir a perda de inserção periodontal mesmo em presença de grande acúmulo de placa em macacos com e sem ligadura.

Williams *et al.* (1988) observaram resultados positivos com o uso do flurbiprofeno em cães beagle, tendo encontrado menor perda óssea alveolar nos cães que receberam flurbiprofeno tópico (0,3 mg) diariamente, aplicado na margem gengival, do que nos cães que receberam apenas um gel placebo num período de 7 meses. Também se verificou uma diminuição da perda óssea alveolar relacionada ao efeito dose-dependente com a utilização de naproxeno sistêmico, administrado diariamente, num estudo longitudinal em beagles (Howell *et al.*, 1991).

A fim de analisar a perda óssea alveolar, a microbiota subgengival e a resposta de PMN em modelo de periodontite induzida, Kornman *et al.* (1990) pesquisaram, em 18 macacos (*Macaca fascicularis*), os efeitos do flurbiprofeno (8%) e do ácido meclofenâmico (5%) diários, aplicados topicamente, durante 20 semanas. Observaram uma inibição significativa da perda óssea alveolar em relação ao placebo para ambos os AINES, com um aumento da densidade óssea no grupo que recebeu o ácido meclofenâmico, embora não tenha sido observada melhora clínica da inflamação gengival. No mesmo estudo, observaram também que os antiinflamatórios não foram capazes de alterar a microbiota subgengival direta ou indiretamente, e que apenas o ácido meclofenâmico levou ao aumento da reposta de PMN (o que pode estar ligado à sua relação com a síntese de leucotrienos).

Outros estudos também avaliaram a ação de AINES utilizados topicamente. Howell *et al.* (1991), que demonstraram que o piroxicam em gel foi capaz de inibir a gengivite em cães. Li *et al.* (1996) observaram, através de subtração radiográfica digital, que o uso tópico de cetoprofeno alterou a atividade óssea alveolar de forma positiva em modelo de periodontite induzida em macacos, justificando tal resultado pelo fato de o cetoprofeno ser capaz de inibir tanto a via cicloxigenase quanto a via lipoxigenase na cascata do ácido araquidônico.

Alguns estudos usando modelo animal analisaram a relação entre os níveis de metabólitos da cicloxigenase e a expressão clínica da doença periodontal. Em 1989, Offenbacher *et al.* induziram periodontite em 12 macacas fêmeas (*Macaca mulatta*), que foram divididas em grupos, que receberam flurbiprofeno sistêmico em 3 diferentes concentrações, sendo que o grupo controle não recebeu nenhum

medicamento. Além da análise dos parâmetros clínicos, foram coletadas amostras de fluido gengival, no início do experimento e nos meses 1, 2, 3, 6, 9 e 12, para determinação dos níveis de alguns mediadores inflamatórios. O flurbiprofeno só foi capaz de inibir a síntese de  $PGE_2$  aos 6 meses e de forma dose-dependente.

Uma interessante comparação entre diferentes AINES e suas possíveis mudanças sobre as concentrações de produtos da cicloxigenase, através da análise do fluido gengival de cães com periodontite espontânea, foi feita num estudo também desenvolvido por Offenbacher e colaboradores (1992). Foi observada uma diminuição significativa dos níveis creviculares de  $PGE_2$  e tromboxano  $B_2$  ( $TxB_2$ ) em todos os grupos tratados com AINES, e o grupo tratado com flurbiprofeno tópico teve os mesmos resultados desses níveis que os grupos que receberam ibuprofeno sistêmico ou de liberação sustentada e naproxeno sistêmico. Houve aumento da perda óssea no grupo que recebeu apenas placebo em comparação ao grupo dos AINES. No ano seguinte, o trabalho de Smith *et al.* (1993) também demonstrou uma elevação dos níveis de  $PGE_2$  e  $TxB_2$  no fluido gengival de modelo animal (*Macaca mulatta*) nos sítios onde se induziu periodontite. O aumento seletivo de ambos nos sítios com periodontite induzida, comparada com periodontite espontânea, na presença de níveis semelhantes de leucotrieno  $B_4$  ( $LTB_4$ ) e  $IL-1\beta$ , levou os autores à conclusão de que tal fato pode ser considerado uma evidência de que  $PGE_2$  e  $TxB_4$  regulam o grau da resposta destrutiva tecidual da periodontite em progressão.

Os inibidores seletivos da COX-2 tiveram suas ações investigadas num estudo recente de Bezerra *et al.* (2000). Os autores avaliaram comparativamente um inibidor não seletivo da cicloxigenase (indometacina) e um inibidor apenas da COX-2 (meloxicam) num modelo de periodontite experimental desenvolvido em ratos Wistar, tratados com os AINES através de injeção subcutânea por 7 dias. A administração de meloxicam foi tão eficaz quanto a indometacina na redução nos parâmetros inflamatórios avaliados.

#### **2.4.1.2 Estudos em humanos**

Os efeitos dos AINES sobre os parâmetros clínicos relacionados à doença periodontal também foram demonstrados em diversos estudos com humanos. Waite *et al.* (1981), estudando a ação de alguns AINES sobre os tecidos periodontais de indivíduos que os utilizavam para controle de doenças sistêmicas durante 1 ano,

concluíram que tais drogas podem influenciar a resposta dos tecidos à placa, através da redução da concentração de prostaglandinas nos tecidos, especialmente com relação ao índice gengival e à perda de inserção.

Ainda com relação ao grau de inflamação gengival, modelos de gengivite experimental têm mostrado resultados variados quanto à sua diminuição associada ao uso de AINES. O estudo de Vogel *et al.* (1984) comparou o uso entre um antiinflamatório esteroidal tópico e um AINE sistêmico em gengivite experimental, observando, a partir da análise de mediadores inflamatórios presentes no fluido gengival, da análise do sangramento e biópsia gengival, que o AINE analisado (sulindaco) não teve efeito significativo sobre a inflamação gengival durante os 22 dias de tratamento, mas houve diminuição da inflamação com o antiinflamatório esteroidal tópico. Já Heasman *et al.* (1989) só encontraram resultados positivos numa segunda fase do tratamento da gengivite, quando já se havia restabelecido a saúde gengival que foi novamente causada em alguns voluntários. Nos primeiros 17 dias de desenvolvimento da gengivite, não houve diferenças em relação ao índice gengival ou profundidade de sondagem dos 24 voluntários. Johnson *et al.* (1990) só encontraram benefícios de um AINE sistêmico sobre a gengivite quando houve total remoção de placa dos indivíduos.

Jeffcoat e colaboradores (1995) realizaram um estudo utilizando dados de 55 pacientes com periodontite crônica, onde o grupo teste foi tratado com ceterolaco tópico e comparado com o grupo que recebeu flurbiprofeno sistêmico (controle positivo) e com o grupo placebo (controle negativo). Os resultados quanto à diminuição da perda óssea foram satisfatórios para ambos os AINES utilizados na pesquisa.

As conseqüências da administração de drogas AINES sobre os níveis de mediadores da inflamação também foram documentadas em humanos, tendo-se observado que os níveis de alguns mediadores podem aumentar significativamente no fluido gengival quando se interrompe a administração de AINE sistêmico (Abramson *et al.*, 1992).

Com relação aos níveis creviculares de mediadores inflamatórios em gengivite, amostras de fluido gengival coletadas por Heasman *et al.* (1993) não demonstraram efeitos nas concentrações de  $PGE_2$  e  $LTB_4$  durante 21 dias de gengivite experimental em pacientes utilizando flurbiprofeno (50 mg). Entretanto, foi observada uma melhora no aspecto avermelhado da gengiva e no sangramento à

sondagem, fatos relacionados à ocorrência da inibição do  $\text{TxB}_2$ , sugerindo que tal AINE seria eficaz na prevenção da inflamação gengival. Num estudo subsequente Heasman *et al.* (1993) coletaram amostras do fluido gengival de 7 pacientes no início e em 1, 2, 3 e 4 semanas após interrupção dos hábitos de higiene, objetivando medir a ativação de citocinas ( $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{TNF}\alpha$ ) e mediadores lipídicos ( $\text{TxB}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{LTB}_4$ ) dentro do periodonto durante o desenvolvimento de gengivite experimental. Os resultados das amostras de fluido coletadas sugeriram que o  $\text{LTB}_4$  e  $\text{IL-1}\beta$  estão relacionados aos estágios iniciais do desenvolvimento da gengivite, ocorrendo aumento do aspecto avermelhado nesse período, enquanto que o aumento dos produtos da cicloxigenase ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{TxB}_4$ ) ocorre em estágios mais tardios, estando associados com o aumento do sangramento.

O'Brien *et al.* (1996) avaliaram as alterações dos níveis teciduais de  $\text{PGE}_2$  e  $\text{LTB}_4$  imunorreativos, e a dor pós cirúrgica, durante a utilização de ibuprofeno antes e após o procedimento cirúrgico periodontal. Verificaram que os dois metabólitos estão presentes em grandes concentrações nos tecidos periodontais após cirurgia, tendo ocorrido redução dos níveis de  $\text{PGE}_2$ , com diminuição da dor, mas sem nenhum efeito sobre os níveis de  $\text{LTB}_4$ . Já o estudo de Tipton *et al.* (2003) determinou os efeitos de um inibidor seletivo da COX-2 sobre a  $\text{PGE}_2$  estimulada pela  $\text{IL-1}\beta$  e na produção de IL-6 pelos fibroblastos gengivais de pacientes normais e de pacientes com formas severas de periodontite. A produção de  $\text{PGE}_2$  foi diminuída de forma significativa com o uso de inibidores específicos da COX-2.

Com relação aos trabalhos que analisaram a perda óssea alveolar em humanos, o estudo de Williams e colaboradores (1989) examinou os efeitos do flurbiprofeno (50 mg) sobre o estado periodontal de indivíduos durante 24 meses de tratamento juntamente com a raspagem subgengival das áreas a serem avaliadas radiograficamente. Entre 12 e 18 meses de uso de flurbiprofeno, a perda óssea foi significativamente menor que o placebo. Aos 24 meses, não houve mais diferenças na perda óssea entre os 2 grupos. Já Heasman & Seymour (1990) compararam o estado periodontal de 50 pacientes com artrite reumatóide, sob terapia com AINE entre 2 a 30 anos, com 42 pacientes do grupo controle. Não verificaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem ou perda óssea alveolar.

A utilização de antiinflamatórios não-esteroidais também foi avaliada em casos de periodontite agressiva, onde alguns autores observaram um aumento significativo de dentes que demonstraram ganho ósseo no grupo tratado com o naproxeno, sugerindo a eficácia de uma terapia adjunta com esse tipo de medicamento (Jeffcoat *et al.*, 1991). Outros autores encontraram, por meio de subtração radiográfica, maior ganho ósseo nesse tipo de paciente com a administração de doses maiores e menores de meclofenamato de sódio, num período 6 meses, em relação ao grupo ao qual não se administrou a droga (Reddy *et al.*, 1993).

Em 1995, Jeffcoat *et al.* estudaram o possível efeito de uma droga antiinflamatória não-esteroidal sobre o tecido ósseo ao redor de implantes, através de análise por subtração radiográfica digital durante e após a administração da droga. Observaram que o tratamento de 3 meses com flurbiprofeno a 100 mg promoveu maior preservação de altura e de densidade óssea ao redor dos implantes recém-instalados, quando comparado com uma menor dose de flurbiprofeno sistêmico (50 mg) ou placebo. Os resultados foram mantidos ainda no período de 6 a 12 meses de estudo, sugerindo que a redução da perda óssea foi mantida mesmo após o término do tratamento com o AINE.

Haffajee *et al.* (1995) analisaram alterações clínicas e microbiológicas associadas ao uso adjunto de 2 antibióticos comparados com o uso do AINE flurbiprofeno e com placebo em 40 pacientes, que foram submetidos também à cirurgia periodontal usando o retalho de Widman modificado e raspagem subgengival para o tratamento da doença periodontal crônica. Dentro dos achados clínicos, em dez meses pós-tratamento, concluíram que os indivíduos que receberam algum antibiótico sistêmico conseguiam, em média, maiores níveis de inserção do que os que receberam flurbiprofeno sistêmico ou placebo.

Ng & Bissada (1998) compararam a eficácia de um antibiótico (doxiciclina sistêmica) e de um AINE (ibuprofeno), em combinação ou separadamente, como tratamento adjunto de 32 pacientes com periodontite crônica. 4 grupos foram tratados por 6 semanas: um grupo recebeu 200 mg de doxiciclina seguidos de 100 mg ao dia; num segundo grupo se administrou 800 mg de ibuprofeno ao dia; um terceiro grupo recebeu ambas as medicações; e um quarto grupo recebeu uma cápsula de placebo ao dia (grupo controle). O uso da doxiciclina sistêmica sozinha ou associada ao AINE melhorou os resultados clínicos quando associados à

raspagem e alisamento radicular. Já Lee *et al.* (2004) determinaram os efeitos da combinação de doxiciclina em dose subantimicrobiana com o flurbiprofeno em baixa dosagem no tratamento da periodontite crônica e encontraram um sinergismo na terapia combinada diante da supressão de MMPs e outras proteinases na gengiva dos pacientes examinados. O flurbirprofeno foi selecionado pela sua relativa potência contra a IL-1.

Brägger *et al.* (1997) avaliaram o uso de um AINE como terapia adjunta a terapia cirúrgica. O objetivo do experimento foi verificar o efeito da administração de flurbiprofeno (50 mg, três vezes ao dia, durante 30 dias) sobre a crista óssea alveolar e o aspecto clínico na fase de cicatrização após cirurgia a retalho. Foram utilizados sítios interproximais de pacientes submetidos a uma mesma modalidade de tratamento (retalho de Widman modificado), mas que receberam placebo, sendo que sítios dentro de cada paciente não expostos à cirurgia serviram como controle. O trabalho teve o intuito de observar o efeito da droga antiinflamatória na cicatrização tecidual, sabendo-se que o retalho de espessura total geralmente leva a uma pequena reabsorção do tecido ósseo e imaginando que o AINE fosse capaz de impedir tal ocorrência. A análise radiográfica não demonstrou resultados estatisticamente significantes entre os dois grupos avaliados quanto à reabsorção óssea.

Considerando-se que os AINES são capazes de inibir a perda óssea, Bichara *et al.* (1999) fizeram um estudo clínico avaliando o efeito de uma droga antiinflamatória não-esteroidal na cicatrização pós-cirúrgica para tentativa de regeneração de defeitos infra-ósseos. Pacientes com defeitos ósseos verticais foram submetidos à cirurgia para colocação de membrana reabsorvível e à terapia com naproxeno (500 mg) duas vezes ao dia durante uma semana. Os resultados foram comparados com o grupo que recebeu apenas membrana, sem administração do antiinflamatório. Os resultados do uso do naproxeno pós-cirúrgico não foram melhores do que no grupo que recebeu apenas membrana em relação ao preenchimento ósseo.

Machtei *et al.* (2000) conseguiram bons resultados no ganho de inserção com terapia regenerativa em furcas de pacientes fumantes quando utilizaram um protocolo anti-infeccioso de administração de: metronidazol 25 % na superfície da membrana; doxiciclina por uma semana no grupo controle ou de 6 a 8 semanas no grupo experimental; e de ibuprofeno por 7 dias. Ainda dentro dos estudos

envolvendo AINES na terapia regenerativa, foi sugerida uma associação de drogas antiinflamatórias e proteínas derivadas da matriz do esmalte (Emdogain®), através do uso de um inibidor seletivo da COX-2 pós-cirúrgico durante 14 dias. A análise da cicatrização cirúrgica e dos defeitos infra-ósseos não mostrou melhoras quando da utilização da terapia combinada quando comparada ao uso do Emdogain® isoladamente (Sculean *et al.*, 2003).

### 3 DISCUSSÃO

A destruição periodontal que ocorre pelas reações do hospedeiro tem levado a um crescimento de estudos direcionados à alteração da resposta do indivíduo suscetível ao desafio microbiano. Vários desses estudos que abordam a terapia de modulação do hospedeiro têm demonstrado que drogas adjuntas que suprimem ou inibem a produção de prostaglandinas, metaloproteinases da matriz ou a ativação de osteoclastos podem apresentar benefícios importantes para uma menor progressão da doença periodontal quando combinadas com a terapia convencional (Reddy *et al.*, 2003).

A inibição da ação da cicloxigenase, com a conseqüente redução da produção de prostaglandinas, obtidas através do uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), vem sendo analisada em inúmeras investigações sobre a progressão da doença periodontal. Foram encontrados bons resultados da ação dos AINES sobre vários parâmetros da doença periodontal analisados, tanto em modelos de gengivite quanto de periodontite, em inúmeros estudos realizados em animais (Nyman *et al.*, 1979; Williams *et al.*, 1987; Howell *et al.*, 1991) e humanos (Waite *et al.*, 1981; Offenbacher *et al.*, 1987; Williams *et al.*, 1989).

Os resultados do trabalho em humanos de Waite *et al.* (1981) estão de acordo com o trabalho de Nyman *et al.* (1979) em cães, já que ambos observaram que a administração diária de indometacina foi capaz de diminuir a reação aguda do processo inflamatório. No entanto, o estudo de Waite e colaboradores (1981), cujos resultados sobre a inflamação gengival e os níveis de sondagem foram considerados positivos, está em contraste com os dados do trabalho de Heasman & Seymour (1990), que não mostraram diminuição significativa no índice gengival, profundidade de sondagem e nos níveis de inserção clínica de 92 pacientes sob tratamento com AINE. Em 1991, Jeffcoat e colaboradores encontraram bons resultados quanto à

diminuição da perda óssea alveolar com o uso de naproxeno em indivíduos com periodontite agressiva, também discordando dos resultados de Heasman & Seymour (1990).

O trabalho em humanos de Brägger *et al.* (1997) discorda dos resultados de outros trabalhos que mostraram uma melhora na reabsorção óssea com o uso da terapia adjunta com AINES em animais, como os trabalhos de Kornman *et al.* (1990) e Offenbacher *et al.* (1987), realizados em modelo de periodontite induzida, e o trabalho de Howell *et al.* (1991) em periodontite ocorrida naturalmente. Brägger e colaboradores não encontraram efeito significativo do antiinflamatório não-esteroidal avaliado por análise radiográfica nem mudanças significantes no aspecto clínico dos tecidos periodontais.

Desse modo, pode-se observar que, apesar dos inúmeros estudos realizados com drogas antiinflamatórias não-esteroidais, entre alguns trabalhos os resultados mostram-se, às vezes, conflitantes.

Segundo Bichara *et al.* (1999), tais controvérsias podem ocorrer devido ao uso de diferentes drogas, diferentes dosagens ou variação da duração da terapia com o antiinflamatório. Pauletto *et al.* (1997) afirmaram que os resultados dos trabalhos realizados em animais devem ser analisados de forma cautelosa, visto que a maioria das formas da doença encontradas são induzidas por trauma mecânico de ligadura, sendo que a doença periodontal em humanos ocorre de forma mais complexa. No entanto, as pesquisas com animais têm sua importância no direcionamento dos estudos a serem realizados em humanos.

Grande parte dos estudos que avaliaram os níveis de metabólitos do ácido araquidônico no fluido gengival mostraram que a prostaglandina apresentava-se em maior quantidade nos sítios onde ocorria periodontite (Offenbacher *et al.*, 1984, 1986; Smith *et al.*, 1993). Nesse contexto, os AINES apresentaram bons efeitos, apesar de um dos estudos de Offenbacher e colaboradores (1989) só ter verificado uma inibição dose-dependente da síntese de  $PGE_2$  com a utilização de um AINE após 6 meses de uso em macacas com periodontite induzida. Por outro lado, num estudo posterior, Offenbacher *et al.* (1992) observaram diminuição significativa dos níveis de  $PGE_2$  em cães com periodontite espontânea quando se administraram 3 tipos de AINES (tópicos e sistêmicos) para os diferentes grupos da pesquisa.

Em humanos, o estudo de Tipton *et al.* (2003) verificou a capacidade de um inibidor seletivo da COX-2 em alterar a produção de  $PGE_2$  e observou que os

níveis foram diminuídos de forma significativa pela análise de fibroblastos gengivais de pacientes com periodontite. Outras investigações abordaram os níveis de mediadores inflamatórios também em modelos de gengivite, tendo encontrado resultados positivos (Howell *et al.* 1991; Li *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 1990) e negativos (Heasman *et al.*, 1993) quanto à inibição da produção de PGE<sub>2</sub> tanto em formulações tópicas (Howell *et al.* 1991; Li *et al.*, 1996), quanto sistêmicas (Heasman *et al.*, 1993).

Os trabalhos comparando AINES tópicos com sistêmicos geralmente sugerem uma boa ação de ambos (havendo resultados positivos e negativos para as duas formas), porém com a vantagem de se poder utilizar a formulação tópica como forma de diminuir os efeitos colaterais associados aos AINES. Segundo Kuehl & Egan (1980), os efeitos indesejáveis ocorrem pelo fato de que, apesar das prostaglandinas estarem intimamente associadas a estados patológicos, elas são também importantes sob condições fisiológicas normais.

Como exemplos de resultados de pesquisas utilizando AINES tópicos, no estudo de Li *et al.* (1996), a utilização do cetoprofeno tópico não foi capaz de melhorar o índice gengival de forma significativa em relação ao grupo de macacos *rhesus* que não recebeu aplicação do creme na margem gengival; no entanto, em 2000, Paquette *et al.* realizaram estudo *in vivo* de uma formulação tópica do mesmo AINE e encontraram resultados superiores, sugerindo, após verificação da redução dos níveis creviculares de PGE<sub>2</sub> para ambos os tipos de tratamento, que os AINES podem ser eficazes tanto na forma tópica quanto na sistêmica quando utilizados em pacientes com periodontite crônica moderada e severa.

Verificou-se um efeito adicional dos AINES sobre a cicatrização após terapia básica em um trabalho realizado em cães (Williams *et al.*, 1988), o que não se encontrou nos resultados de Brägger *et al.* (1997), que compararam um AINE com placebo. Diante de tais resultados, é possível que os AINES não exerçam influência positiva na cicatrização tecidual pós-cirúrgica, apesar de serem capazes de alterar a progressão da doença periodontal, como foi demonstrado em vários estudos, podendo haver relação com os diferentes mecanismos de reparo tecidual frente a diferentes tipos de injúria. Ainda dentro da terapia cirúrgica, a utilização de AINE antes e após cirurgia periodontal mostrou benefícios frente a dor e a inflamação pós-operatórias, fato este demonstrado *in vivo* por O'Brien *et al.* (1996).

Os AINES também foram pesquisados em associação com antibióticos sistêmicos e apresentaram efeito sinérgico na melhora dos parâmetros clínicos relacionados à periodontite, como nível de inserção clínica e inflamação gengival (Ng & Bissada, 1998). Entretanto a combinação de AINES com outros agentes deve ainda ser melhor investigada, a fim de determinar a melhor via de administração (local ou sistêmica), ou como terapia adicional à raspagem e alisamento radicular.

Diante dos diversos estudos mostrando a capacidade dos AINES de atuar positivamente sobre alguns parâmetros associados à doença periodontal, através do controle da síntese de prostaglandinas, tem-se encarado esses agentes terapêuticos como uma forma de terapia de modulação do hospedeiro.

No entanto, além da ausência de uma droga ideal e de um consenso entre as dosagens eficazes a serem utilizadas, os efeitos colaterais relacionados ao uso dos AINES – os quais vem-se tentando combater com os estudos analisando os inibidores seletivos da COX-2 e com formulações tópicas – constituem uma barreira para seu uso a longo prazo dentro dessa terapia.

#### **4 CONCLUSÃO**

Diante das inúmeras considerações e dos importantes resultados dos estudos apresentados nesta revisão de literatura, pode-se concluir que:

- Novas abordagens terapêuticas para o manejo das doenças periodontais têm estado centradas principalmente na modulação de componentes auto-destrutivos da resposta inflamatória do hospedeiro, incluindo-se a supressão de metabólitos relacionados ao quadro inflamatório;

- Pesquisas longitudinais com resultados positivos em animais e humanos têm demonstrado que os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), através da capacidade de inibir a produção de prostaglandinas, são capazes não só de diminuir os níveis de inflamação gengival, mas também de diminuir a perda óssea alveolar que ocorre na periodontite;

- Os efeitos colaterais resultantes da administração dos AINES ainda são considerados como uma severa limitação ao uso rotineiro de tais drogas no tratamento da doença periodontal, tendo-se discutido a necessidade de mais estudos clínicos em humanos;

- Apesar dos ótimos achados sobre sua eficácia, para que sejam aprovados como terapia de modulação do hospedeiro, os AINES ainda devem ser submetidos a mais investigações pela extrema importância do estabelecimento de uma droga ou regime específicos, além de dosagens e frequência adequadas, para serem utilizadas na terapia periodontal.

## REFERÊNCIAS\*

- Abramson MM, Wolff LF, Offenbacher S, Aeppli DM, Hardie ND, Friedman HM. Flurbiprofen effect on gingival crevicular fluid prostaglandin and thromboxane levels in humans. **J Periodontal Res.** 1992; 27(5): 539-43.
- Addy M, Renton-Harper P. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept. **J Oral Rehabil.** 1996; 23(4): 219-31.
- Andrade ED. **Terapêutica medicamentosa em odontologia.** 1. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p. 46-64.
- Bezerra MM, de Lima V, Alencar VB, Vieira IB, Brito GA, Ribeiro RA *et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol.** 2000; 71(6): 1009-14.
- Bichara J, Greenwell H, Drisko C, Wittwer JW, Vest TM, Yancey J *et al.* The effect of postsurgical naproxen and a bioabsorbable membrane on osseous healing in intrabony defects. **J Periodontol.** 1999; 70(8): 869-77.
- Brägger U, Mühle T, Fourmouis I, Lang NP, Mombelli A. Effect of the NSAID flurbiprofen on remodeling after periodontal surgery. **J Periodontol.** 1997; 32: 575-582.
- Ciancio SG. Systemic medications: clinical significance in periodontics. **J Clin Periodontol.** 2002; 29 Suppl 2: 17-21.
- Elattar TM, Lin HS. Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. **J Periodontol.** 1981; 52(1): 16-19.
- Elattar TM. Prostaglandins: physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications. **J Oral Pathol.** 1978; 7(4): 175-207.
- Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. **J Periodontol.** 1992; 63: 338-355.
- Haffajee AD, Dibart S, Kent RL Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. **J Clin Periodontol.** 1995; 22(8): 618-27.
- Heasman PA, Seymour RA, Boston PF. The effect of a topical non-steroidal anti-inflammatory drug on the development of experimental gingivitis in man. **J Clin Periodontol.** 1989; 16(6): 353-8.

---

\* De acordo com a norma utilizada na FOP/Unicamp, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Heasman PA, Seymour RA. An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. **J Clin Periodontol.** 1990; 17(9): 654-8.

Heasman PA, Benn DK, Kelly PJ, Seymour RA, Aitken D. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. **J Clin Periodontol.** 1993; 20(6): 457-64.

Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B<sub>4</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, thromboxane B<sub>2</sub> and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. **J Periodontal Res.** 1993; 28(4): 241-7.

Heasman PA, Offenbacher S, Collins JG, Edwards G, Seymour RA. Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. **J Clin Periodontol.** 1993; 20(10): 732-8.

Howell TH, Jeffcoat MK, Goldhaber P, Reddy MS, Kaplan ML, Johnson HG *et al.* Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. **J Periodontal Res.** 1991; 26(6): 498-501.

Howell TH, Fiorellini J, Weber HP, Williams RC. Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs. **J Periodontal Res.** 1991; 26(3 Pt 1): 180-3.

Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K *et al.* Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. **J Periodontal Res.** 1991; 26(5): 415-21.

Jeffcoat MK, Reddy MS, Wang IC, Meunierhoff LA, Farmer JB, Koth DL. The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants. **J Am Dent Assoc.** 1995; 126(3): 305-11; quiz 346-7.

Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, Buchanan W, Doyle MJ, Meredith MP *et al.* A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. **J Periodontol.** 1995; 66(5): 329-38.

Johnson RH, Armitage GC, Francisco C, Page RC. Assessment of the efficacy of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, Naprosyn, in the treatment of gingivitis. **J Periodontal Res.** 1990; 25(4): 230-5.

Kornman KS, Blodgett RF, Brunsvold M, Holt SC. Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate *Macaca fascicularis*. **J Periodontal Res.** 1990; 25(5): 300-7.

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. **Periodontol 2000.** 1997; 14: 33-53.

Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. **Clin Infect Dis**. 1999; 28(3): 520-6.

Kuehl FA Jr, Egan RW. Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. **Science**. 1980; 210(4473): 978-84.

Lee HM, Ciancio SG, Tuter G, Ryan ME, Komaroff E, Golub LM. Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis patients is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug. **J Periodontol**. 2004; 75(3):453-63.

Li KL, Vogel R, Jeffcoat MK, Alfano MC, Smith MA, Collins JG *et al*. The effect of ketoprofen creams on periodontal disease in rhesus monkeys. **J Periodontal Res**. 1996; 31(8): 525-32.

Machtei EE, Oettinger-Barak O, Peled M. Guided tissue regeneration in smokers: effect of aggressive anti-infective therapy in Class II furcation defects. **J Periodontol**. 2003; 74(5): 579-84.

Ng VW, Bissada NF. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. **J Periodontol**. 1998; 69(7):772-6.

Noguchi K, Shitashige M, Ishikawa I. Involvement of cyclooxygenase-2 in interleukin-1 $\alpha$ -induced prostaglandin production by human periodontal ligament cells. **J Periodontol**. 1999; 70(8): 902-8.

Novak MJ, Donley TG. Using host response modifiers in the treatment of periodontal disease. **Pract Proced Aesthet Dent**. 2002; 14(9): suppl 3-10; quiz 11.

Nyman S, Schroeder HE, Lindhe J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. **J Periodontol**. 1979; 50(9): 450-61.

O'Brien TP, Roszkowski MT, Wolff LF, Hinrichs JE, Hargreaves KM. Effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E<sub>2</sub>, immunoreactive leukotriene, and pain after periodontal surgery. **J Periodontol**. 1996; 67(12): 1307-16.

Offenbacher S, Faar DH, Goodson JM. Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. **J Clin Periodontol**. 1981; 8: 359-367.

Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, Van Dyke TE. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. **J Periodontal Res**. 1984; 19:1-13.

Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels as a predictor of periodontal attachment loss. **J Periodontal Res**. 1986; 21: 101-112.

Offenbacher S, Braswell LD, Loos AS, Johnson HG, Hall CM, McClure H *et al.* Effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in *Macaca mulatta*. **J Periodontal Res.** 1987; 22(6): 473-81.

Offenbacher S, Odle BM, Braswell LD, Johnson HG, Hall CM, McClure H *et al.* Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. **J Periodontal Res.** 1989; 24(1): 63-74.

Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Odle BM, Smith MA *et al.* Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. **J Periodontal Res.** 1992; 27(3): 207-13.

Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. **J Periodontol.** 1993; 64(5 Suppl): 432-44.

Oringer RJ; Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Modulation of the host response in periodontal therapy. **J Periodontol.** 2002; 73(4): 460-70. Erratum in: **J Periodontol.** 2002 Jun;73(6):684.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol 2000.** 1997; 14: 9-11.

Paquette DW, Lawrence HP, McCombs GB, Wilder R, Binder TA, Troullos E *et al.* Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis. **J Clin Periodontol.** 2000; 27(8): 558-66.

Pauletto N, Silver JG, Larjava H. Nonsteroidal anti-inflammatory agents: potential modifiers of periodontal disease progression. **J Can Dent Assoc.** 1997; 63(11): 824-9, 832.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. **Farmacologia.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.189-204.

Reddy MS, Palcanis KG, Barnett ML, Haigh S, Charles CH, Jeffcoat MK. Efficacy of meclofenamate sodium (Meclomen) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. **J Clin Periodontol.** 1993; 20(9): 635-40.

Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. **Ann Periodontol.** 2003; 8(1): 12-37.

Ryan ME. Clinical applications for host modulatory therapy. **Compend Contin Educ Dent.** 2002; 23(11A): 1071-6, 1079-80, 1082.

Salvi GE, Williams RC, Offenbacher S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis. **Curr Opin Periodontol.** 1997; 4: 51-8.

Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. **Periodontol** 2000. 1997; 14: 158-172.

Sculean A, Berakdar M, Donos N, Ausschill TM, Arweiler NB. The effect of postsurgical administration of a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. **Clin Oral Investig**. 2003; 7(2): 108-12. Epub 2003 Apr 25.

Smith MA, Braswell LD, Collins JG, Boyd DL, Jeffcoat MK, Reddy M *et al*. Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey. **Infect Immun**. 1993; 61(4): 1453-9.

Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. **J Periodontol**. 2003; 74(1): 103-10.

Trummel CL. Drogas antiinflamatórias. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. **Farmacologia e terapêutica para dentistas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 281-301.

Soory M, Tilakaratne A. Androgen metabolic response to indomethacin and the alkaline phosphatase inhibitor levamisole in fibroblasts. **J Clin Periodontol**. 2003; 30(12): 1069-74.

Tipton DA, Flynn JC, Stein SH, Dabbous MKh. Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease interleukin-1 $\beta$ -stimulated prostaglandin E2 and IL-6 production by human gingival fibroblasts. **J Periodontol**. 2003; 74(12): 1754-63.

Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. **J Den Res**. 2003; 82(2): 82-90.

Vogel RI, Copper SA, Schneider LG, Goteiner D. The effects of topical steroidal and systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. **J Periodontol**. 1984; 55(4): 247-51.

Vogel RI, Schneider L, Goteiner D. The effects of a topically-active non-steroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. **J Clin Periodontol**. 1986; 13(2): 139-44.

Waite IM, Saxton CA, Young A, Wagg BJ, Corbett M. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. **J Periodontal Res**. 1981; 16(1): 100-8.

Weeks-Dybvig M, Sanavi F, Zander H, Rifkin BR. The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. **J Periodontal Res**. 1982; 17(1): 90-100.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Hall CM, Johnson HG, Wechter WJ *et al*. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: comparison of effect on bone loss. **J Periodontal Res**. 1987; 22(5): 403-7.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Reddy MS, Johnson HG, Hall CM *et al.* Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. **J Periodontal Res.** 1988; 23(3): 166-9.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW *et al.* Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. **J Periodontol.** 1989; 60(9): 485-90.

Williams RC, Beck JD, Offenbacher SN. The impact of new technologies to diagnose and treat periodontal disease. A look to the future. **J Clin Periodontol.** 1996; 23(3 Pt 2): 299-305.