

# INFLUÊNCIA DOS ANTIINFLAMATÓRIOS VALDECOXIB (BEXTRA) E ROFECOXIB (VIOXX) NO PROCESSO DE REPARO EM FERIDAS DE EXTRAÇÃO DENTAL: ESTUDO MICROSCÓPICO EM RATOS

## CEFFECT OF THE ANTIINFLAMMATORY VALDECOXIB (BEXTRA) AND ROFECOXIB (VIOXX) IN THE PROCESS OF ALVEOLAR HEALING IN RATS: MICROSCOPY STUDY

Flávio Tendolo **FAYAD**<sup>1</sup>  
Tetuo **OKAMOTO**<sup>2</sup>  
Luiz Alberto **MILANEZI**<sup>2</sup>  
Roberta **OKAMOTO**<sup>3</sup>

### RESUMO

Foi avaliado o efeito dos antiinflamatórios Valdecoxib e Rofecoxib no processo de reparo em feridas de extração de ratos. Para tanto, foram utilizados 48 ratos (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar), machos, com peso entre 280 e 320 gramas, divididos em 3 grupos com 16 animais. No Grupo I (controle), os animais foram submetidos apenas à exodontia. No Grupo II, os animais receberam, por via intraperitoneal, doses específicas de Valdecoxib no pós-operatório imediato e nos 2 dias subseqüentes. No Grupo III, os animais receberam doses específicas de Rofecoxib no pós-operatório imediato e nos 2 dias subseqüentes. Os animais, em número de 4 para cada grupo, foram sacrificados aos 3, 7, 15 e 24 dias pós-operatórios. A seguir, a maxila direita foi removida, fixada em formalina, desmineralizada em EDTA e incluídas em parafina. Os cortes com 6 micrometros de espessura foram corados pela hematoxilina e eosina para análise microscópica. Dentro das condições estabelecidas no presente trabalho, foi possível concluir que: 1) a regeneração do epitélio da mucosa gengival foi semelhante nos Grupos I, II e III; 2) a reparação do alvéolo dental dos animais dos Grupos II e III mostrou-se mais retardada quando comparada ao Grupo I (controle).

**UNITERMOS:** Cicatrização de feridas; Antiinflamatórios não Esteróides ; Valdecoxib; Rofecoxib.

### INTRODUÇÃO

Seguida à exodontia, ocorrem no interior do alvéolo dental, inúmeras reações teciduais que caracterizam o processo de reparo em feridas de extração dental. Esta reparação é considerada completa quando este alvéolo estiver totalmente preenchido por trabéculas ósseas espessas com canais medulares bem definidos e crista óssea remodelada<sup>7,17</sup>.

Inúmeros fatores locais podem interferir na cronologia do processo de reparo de tecido ósseo como, por exemplo, a reação inflamatória inicial que pode ocasionar o aumento da algisia e conseqüente estresse<sup>10</sup>. Este fato pode ocorrer

também na reparação tecidual de uma forma geral<sup>9,19</sup>. Rezende e Okamoto<sup>21</sup> verificaram experimentalmente, em alvéolos dentais de ratos estressados, a ação depressora do estresse sobre o processo de reparo de feridas como decorrência da desorganização do coágulo sangüíneo.

Com o advento das drogas antiinflamatórias, o profissional da área de saúde passou a contar com medicamentos com alto poder de redução da dor pós-operatória e do estresse. Wannmacher e Ferreira<sup>24</sup> utilizaram o antiinflamatório não esteroidais (AINES) com o objetivo de reduzir a algia e estresse no pós-operatório pela diminuição do processo inflamatório.

1 - Mestre em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, UNIMAR, SP.

2 - Professores Titulares do Programa de Pós-Graduação, UNIMAR, SP.

3 - Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da FOA, UNESP, Araçatuba - SP.

A partir daí, inúmeros autores<sup>1,3,4,6,8,10,12,13,20</sup> passaram a estudá-los com o propósito, dentre eles, de conhecer a sua influência sobre o processo de reparo tecidual.

Alguns autores como Akman et al.<sup>1</sup>; Beck et al.<sup>3</sup> e Giordano et al.<sup>13</sup> demonstraram a ocorrência de atraso no processo de reparo de tecido ósseo com a utilização dos AINES não específicos COX-2.

As drogas à base dos sais Rofecoxib e Valdecoxib, recentemente no mercado, são potentes inibidores específicos da Cicloxigenase-2 (COX-2). A COX é responsável pela produção das prostaglandinas que são potentes mediadores biológicos envolvidos em diversas funções fisiológicas, bem como em condições patológicas. Foram identificadas duas isoformas de Cicloxigenase: COX-1 e COX-2. A COX-1 é constitutivamente expressa e enzimaticamente ativa em vários tecidos, incluindo estômago, intestinos, rins e nas plaquetas.

A inibição da COX-1 por inibidores não específicos da COX-2, tem sido associada à lesão gástrica e toxicidade renal. Em contrapartida, a COX-2 é constitutivamente expressa em número limitado de tecidos, sendo a isoforma indutível e sua manifestação é exacerbada por estímulos inflamatórios. Com base nos padrões de expressão e localização, levantou-se a hipótese de que as COX-2 fossem responsáveis principalmente pela síntese de prostanóides mediadores de dor, da inflamação e da febre; por essa razão, seria esperado que a sua inibição específica reduzisse esses sinais e sintomas clínicos sem influenciar a integridade gastrintestinal e com menor propensão à necrose papilar renal associada aos AINES.

Brown et al.<sup>4</sup>, Cannon<sup>6</sup> e Chan et al.<sup>8</sup>, demonstraram melhores resultados quando da utilização de AINES específicos COX-2.

Alsalamah et al.<sup>2</sup>, Desjardins et al.<sup>11</sup>, Galdstein et al.<sup>14</sup>, Leese et al.<sup>16</sup> e Ott et al.<sup>18</sup>, demonstraram em estudos clínicos e laboratoriais com a droga à base do sal Valdecoxib, em comparação a outras drogas e/ou placebo, a maior efetividade na duração e magnitude de analgesia, menor interferência no fator plaquetário, tempo de sangramento e nível sérico de tromboxama e menor efeito gastrintestinal.

Considerando o elevado número de pacientes submetidos às cirurgias bucais como exodontias bem como o uso dos AINES específicos COX-2 na rotina ambulatorial e a ausência de estudos comparando as duas drogas específicas COX-2, julgamos de alto interesse avaliar a influência destas drogas na cronologia do processo de reparo alveolar após a exodontia.

## MATERIAL E MÉTODO

Para o presente trabalho foram utilizados 48 (quarenta e oito) ratos (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar), machos, com peso variando entre 280 a 320 gramas.

Antes e durante todo o período experimental, os animais foram alimentados com ração sólida para ratos (Anderson & Clayton S.A.) e água *ad libitum*.

Os medicamentos utilizados no presente estudo, Valdecoxib e Rofecoxib, encontrados na forma sólida de comprimidos, passaram por um processo de trituração, levigados em glicerina e sorbitol, acrescentando-se uma solução de hidroxietilcelulose (nipazim, nipazol e água destilada) até obter a solução com concentração de 20 mg/kg de Valdecoxib e 25 mg/kg para o Rofecoxib. As soluções foram preparadas de modo que cada 1 ml, de solução, possuísse 20 mg de Valdecoxib e 25 mg de Rofecoxib, respectivamente.

Os 48 (quarenta e oito) ratos do experimento foram divididos em 3 (três) grupos contendo 16 (dezesseis) animais, que constituíram nos Grupos I (Controle), II (Valdecoxib) e III (Rofecoxib). A indução da anestesia geral foi realizada por via intramuscular, utilizando-se o relaxante Cloridrato de Xilazina a 2% (Coopazine, Coopers Ltda) e o anesésico Quetamina a 1% (Vetaset, Fort Dodge Saúde Animal Ltda), preparados na dosagem de 0,1 ml/100 g de peso corporal, aplicados separadamente.

Após a anti-sepsia do campo operatório com PVP-I 10% (Laboriodene tópico – Glicolabor) embebido em gaze, foi realizada a extração do incisivo superior direito de todos os animais com instrumental adaptado para este fim<sup>17</sup>. Após a extração, a mucosa gengival foi suturada com fio de seda 4-0 (Ethicon, J & J) com um único ponto.

Os animais dos Grupos II e III, imediatamente após a sutura, receberam, respectivamente, as soluções previamente preparadas de Valdecoxib e Rofecoxib por via intraperitoneal na dosagem de 0,3 ml da droga empregando seringa de insulina e agulha adaptada. Nos dois dias subseqüentes ao ato cirúrgico, os animais dos Grupos II e III continuaram a receber as doses acima, perfazendo um total de 3 (três) aplicações de 0,3 ml para cada animal.

Em número de 4 (quatro) animais para cada grupo, os ratos foram sacrificados por inalação excessiva de éter sulfúrico aos 3, 7, 15 e 24 dias após o ato cirúrgico.

Após o sacrifício, a maxila direita foi separada da esquerda, realizando-se uma incisão ao nível do plano sagital mediano, acompanhando a sutura intermaxilar, com o auxílio de uma lâmina de bisturi. Um corte com tesoura reta foi realizado

tangenciando a face distal ao último molar, possibilitando a obtenção da peça com mucosa gengival e o alvéolo dental direito.

As peças obtidas foram fixadas em formalina neutra a 10% e desmineralizadas em uma solução de EDTA a 20%, seguindo então a tramitação laboratorial de rotina, para inclusão em parafina.

Dos blocos assim obtidos, foram colhidos cortes semi-seriados de 6 micrometros de espessura. Os cortes foram corados em hematoxilina e eosina para análise em microscópio óptico comum.

## RESULTADOS

Na descrição dos resultados serão consideradas, em função dos períodos pós-operatórios, as ocorrências verificadas ao nível da mucosa gengival e alvéolo dental.

### 3 DIAS

**Grupo I (Controle)** – O epitélio da mucosa gengival apresenta discreta proliferação a partir do tecido pré-existente, mostrando pequenas invaginações para o interior do alvéolo dental. O tecido conjuntivo subjacente exibe alguns fibroblastos, linfócitos e macrófagos.

O alvéolo dental encontra-se preenchido por coágulo sangüíneo. Ao nível do terço cervical observa-se remanescente do ligamento periodontal com discreto número de fibroblastos e vasos sangüíneos. Em alguns pontos podem ser detectados raros fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo.

Ao nível dos terços médio e apical evidencia-se moderado número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo adjacente ao ligamento periodontal (Figura 1).

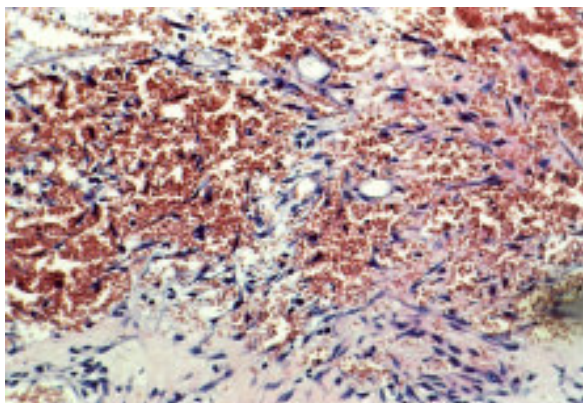


FIGURA 1 - Grupo I (Controle). 3 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando moderado número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo. H.E., original 160X.

Alguns linfócitos e macrófagos podem ser observados na região. A crista óssea alveolar apresenta pequenas áreas de reabsorção com a presença de osteoclastos.

**Grupo II (Valdecoxib)** – O epitélio da mucosa gengival mostra discreta proliferação a partir do tecido pré-existente, apresentando pequenas invaginações para o interior do alvéolo dental. O tecido conjuntivo subjacente exibe alguns fibroblastos, linfócitos e macrófagos.

O alvéolo dental encontra-se preenchido por coágulo sangüíneo que mostra alguns macrófagos no seu interior. Ao nível do terço cervical os remanescentes do ligamento periodontal apresenta discreto número de fibroblastos que se dispõem paralelamente a superfície da parede óssea alveolar.

Junto aos terços médio e apical, o ligamento periodontal apresenta também discreto número de fibroblastos, alguns macrófagos e linfócitos. Em toda extensão do remanescente do ligamento periodontal observa-se ausência de proliferação fibroblástica (Figura 2).

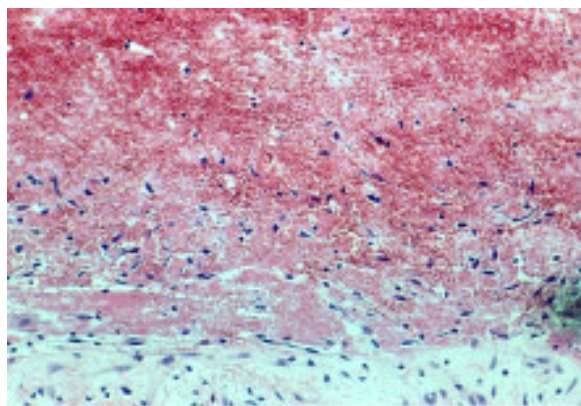


FIGURA 2 - Grupo II (Valdecoxib). 3 dias. Terço médio do alvéolo mostrando ausência de proliferação fibroblástica. H.E., original 160X.

**Grupo III (Rofecoxib)** – O epitélio da mucosa gengival, em todos os espécimes, mostra discreta proliferação a partir do tecido pré-existente apresentando as mesmas características observadas nos outros grupos experimentais.

O alvéolo dental, na maioria dos espécimes, acha-se preenchido por coágulo sangüíneo observando-se alguns macrófagos no seu interior. Junto ao terço cervical num dos espécimes, mostra a ausência quase total do coágulo sangüíneo e presença de numerosos macrófagos, alguns linfócitos e fibroblastos.

Ao nível dos terços médio e apical, o remanescente do ligamento periodontal apresenta moderado número de fibroblastos, macrófagos e linfócitos. Num dos espécimes observa-se alguns fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo junto ao ligamento periodontal (Figura 3). Nos demais casos nota-se ausência de proliferação fibroblástica.

### 7 DIAS

**Grupo I (Controle)** – Praticamente em todos os espécimes, o epitélio da mucosa gengival recobre o alvéolo dental mostrando-se, no entanto,

pouco diferenciado. O tecido conjuntivo subjacente apresenta moderado número de fibroblastos ao lado de alguns macrófagos e linfócitos.

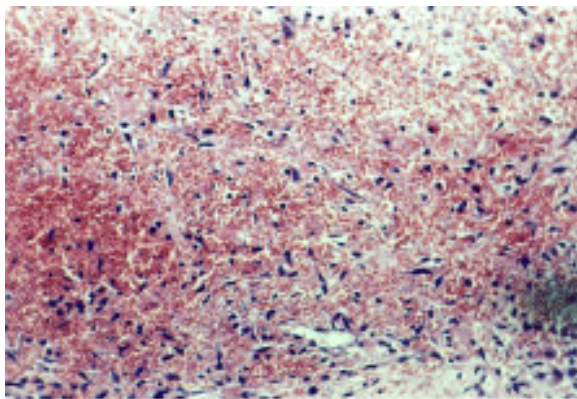


FIGURA 3 - Grupo III (Rofecoxib). 3 dias. Espécime mostrando junto ao terço médio do alvéolo, alguns fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo. H.E., original 160X.

No alvéolo dental, ao nível do terço cervical, nota-se tecido conjuntivo neoformado com numerosos fibroblastos e pequena quantidade de coágulo sangüíneo. Alguns macrófagos e linfócitos podem ser observados na região.

Junto aos terços médio e apical, evidenciam-se nas proximidades da parede óssea alveolar, trabéculas ósseas em pequena quantidade com osteoblastos em suas bordas (Figura 4). Nas demais áreas observa-se tecido conjuntivo exibindo moderado número de fibroblastos e algumas espículas ósseas neoformadas.

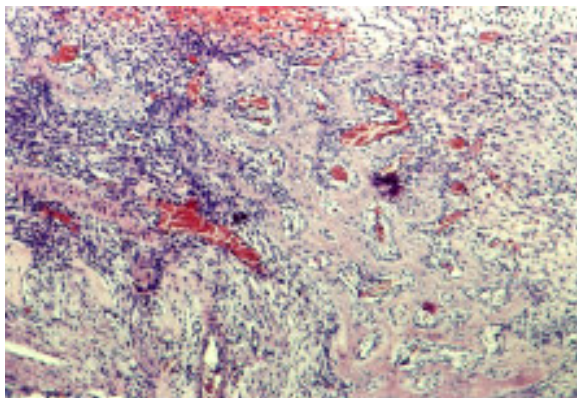


FIGURA 4 - Grupo I (Controle). 7 dias. Terço médio do alvéolo mostrando pequena quantidade de trabéculas ósseas com osteoblastos em suas bordas. H.E., original 63X.

Grupo II (Valdecoxib) – O epitélio da mucosa gengival praticamente mostra as mesmas características observadas no grupo anterior neste mesmo período. O mesmo ocorre ao nível do tecido conjuntivo subjacente.

No alvéolo dental, ao nível do terço cervical, observa-se a presença de tecido conjuntivo neoformado com moderado número de fibroblastos ao lado de alguns macrófagos e linfócitos. Quando comparado ao grupo anterior (Controle) nota-se

maior quantidade de coágulo sangüíneo remanescente.

Junto aos terços médio e apical, observa-se maior volume de tecido conjuntivo neoformado com elevado número de fibroblastos, além de pequenas espículas ósseas neoformadas (Figura 5). Em inúmeros pontos evidenciam-se ainda, coágulo sangüíneo sem organização com numerosos macrófagos em seu interior.

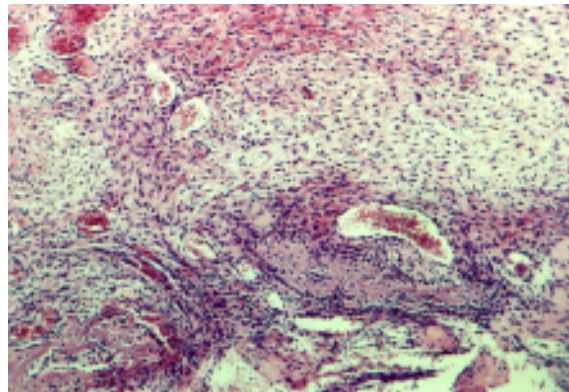


FIGURA 5 - Grupo II (Valdecoxib). 7 dias. Terço médio do alvéolo com elevado número de fibroblastos e pequenas espículas ósseas neoformadas. H.E., original 63X.

Grupo III (Rofecoxib) – O epitélio da mucosa gengival apresenta as mesmas características evidenciadas no grupo anterior (Valdecoxib) neste mesmo período, o mesmo ocorrendo ao nível do tecido conjuntivo subjacente.

Ao nível do terço cervical, o alvéolo dental, na maioria dos espécimes, acha-se ocupado por tecido conjuntivo neoformado com numerosos fibroblastos e discreta quantidade de vasos sangüíneos.

Junto aos terços médio e apical observa-se geralmente, as mesmas características observadas junto ao terço cervical (Figura 6). Evidenciam-se ainda, áreas ocupadas por coágulo sangüíneo em organização.

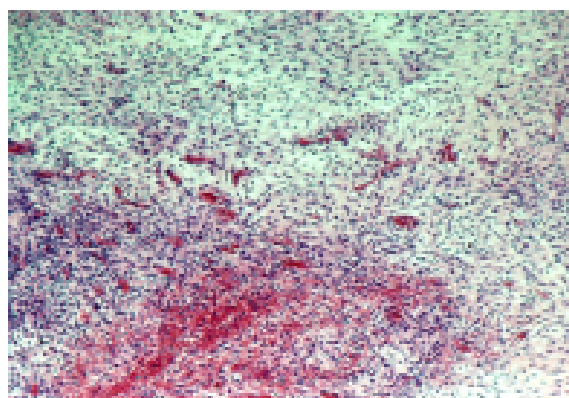


FIGURA 6 - Grupo III (Rofecoxib). 7 dias. Terço médio do alvéolo com numerosos fibroblastos e discreta vascularização. H.E., original 63X.

### 15 DIAS

Grupo I (Controle) – O epitélio da mucosa gengival mostra-se bem diferenciado recobrendo totalmente o alvéolo dental e o tecido conjuntivo subjacente apresenta discreto número de fibroblastos. O alvéolo dental ao nível do terço cervical encontra-se ocupado parcialmente por trabéculas ósseas neoformadas. Notam-se espaços intertrabeculares amplos ocupados por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea com moderado número de fibroblastos.

Ao nível dos terços médio e apical, as trabéculas ósseas neoformadas são mais regulares, porém delgadas, permanecendo moderada quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea (Figura 7).

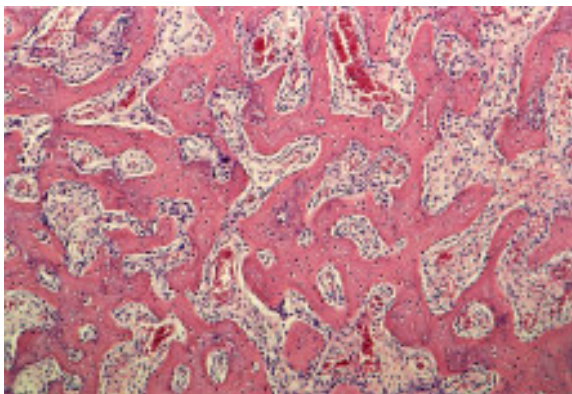


FIGURA 7 - Grupo I (Controle). 15 dias. Terço médio do alvéolo com trabéculas delgadas ao lado de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E., original 63X.

Grupo II (Valdecoxib) – O epitélio da mucosa gengival recobre o alvéolo dental mostrando-se bem diferenciado. O tecido conjuntivo subjacente exibe discreto número de fibroblastos.

O alvéolo dental em alguns espécimes exibe ao nível do terço cervical, pequena quantidade de tecido ósseo neoformado ao lado de tecido conjuntivo bem vascularizado com moderado número de fibroblastos.

Ao nível dos terços médio e apical o trabeculado ósseo, embora delgado, mostra-se mais regular em toda extensão. Nota-se, no entanto, amplo espaço inter-trabecular ocupado por tecido conjuntivo bem vascularizado e moderado número de fibroblastos (Figura 8).

Grupo III (Rofecoxib) – O epitélio da mucosa gengival, em todos os espécimes, recobre o alvéolo dental e mostra-se bem diferenciado. O tecido conjuntivo subjacente encontra-se pouco organizado.

O alvéolo dental exibe ao nível do terço cervical, pequenas trabéculas ósseas isoladas notando-se a predominância de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea com moderado número de fibroblastos.

Ao nível dos terços médio e apical mostra, em alguns espécimes, pequena quantidade de tecido ósseo neoformado (Figura 9) ao lado de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea.

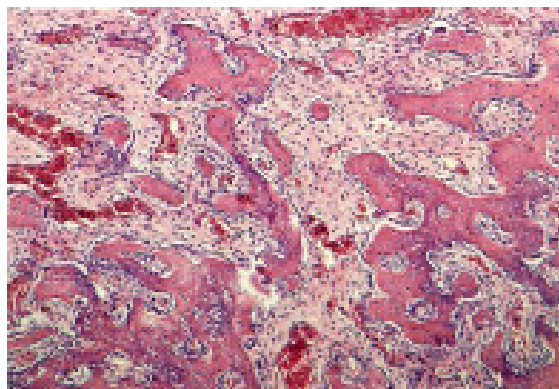


FIGURA 8 - Grupo II (Valdecoxib). 15 dias. Terço médio do alvéolo com trabéculas ósseas delgadas permanecendo extensas áreas ocupadas por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E., original 63X.

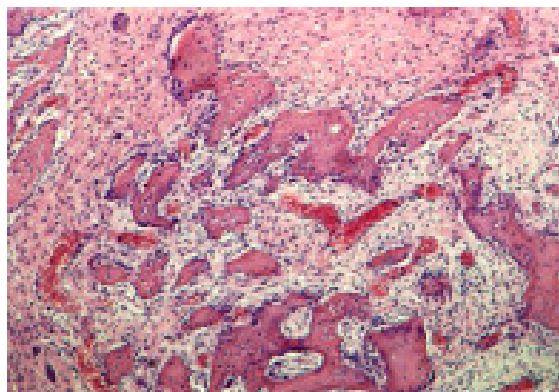


FIGURA 9 - Grupo III (Rofecoxib). 15 dias. Terço médio do alvéolo com pequena quantidade de tecido ósseo neoformado. H.E., original 63X.

### 24 DIAS

Grupo I (Controle) – O epitélio e o tecido conjuntivo subjacente mostram as mesmas características observadas no período anterior do mesmo grupo.

O alvéolo dental, por outro lado, acha-se, em sua totalidade, preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas (Figura 10).

Grupo II (Valdecoxib) – Tanto o epitélio quanto o tecido conjuntivo subjacente apresentam as mesmas características observadas no período anterior do mesmo grupo.

O alvéolo dental junto ao terço cervical apresenta trabéculas ósseas pouco organizadas, permanecendo grande quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea com moderado número de fibroblastos (Figura 11).

Ao nível dos terços médio e apical, o alvéolo dental apresenta trabéculas ósseas mais organizadas ocupando regularmente o espaço considerado.

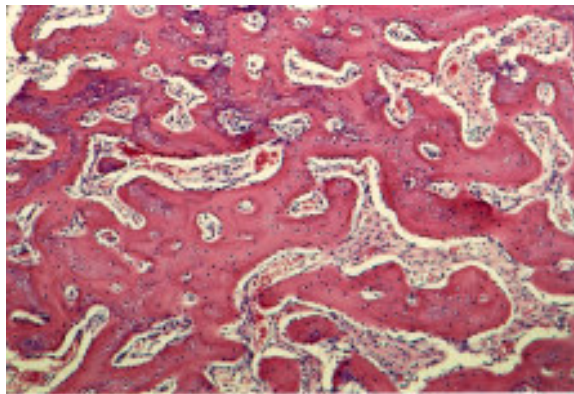


FIGURA 10 - Grupo I (Controle). 24 dias. Terço cervical do alvéolo espessos e bem definidos. H.E., original 63X.

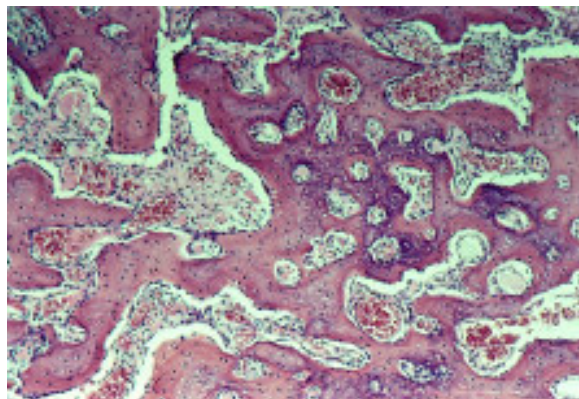


FIGURA 11 - Grupo II (Valdecoxib). 24 dias. Terço cervical mostrando trabéculas ósseas pouco organizadas. H.E., original 63X.

Grupo III (Rofecoxib) – O epitélio da mucosa gengival e o tecido conjuntivo subjacente apresentam as mesmas características observadas no período anterior do mesmo grupo.

Em todos os espécimes, o terço cervical do alvéolo dental mostra trabéculas ósseas delgadas e pouco organizadas, permanecendo grande quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea com moderado número de fibroblastos (Figura 12). As trabéculas ósseas exibem pequeno número de osteoblastos em suas bordas.

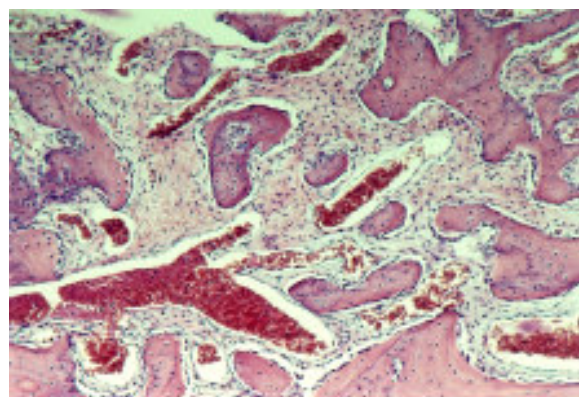


FIGURA 12 - Grupo III (Rofecoxib). 24 dias. Terço cervical do alvéolo mostrando extensas áreas ocupadas por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E., original 63X.

Junto aos terços médio e apical o alvéolo dental apresenta praticamente as mesmas características observadas junto ao terço cervical.

## DISCUSSÃO

O processo de reparação óssea como decorrência de sua proteção, sustentação e equilíbrio bioquímico, é altamente influenciável pelas condições gerais do organismo.

De acordo com Hollinger e Wong<sup>15</sup>, o processo de reparo ósseo é devidamente modulado e regido pelas células e seus produtos, estando presentes todas as condições necessárias para que ocorra a migração do periosteio e medula óssea, além da proliferação das células responsáveis pelo processo reparacional.

No caso específico do processo de reparação óssea alveolar, é importante a presença e a integridade do ligamento periodontal remanescente, principal fonte de fibroblastos, que têm origem principalmente da diferenciação de células mesenquimais e mitose de fibroblastos pré-existentis<sup>17</sup>.

Da mesma forma, o processo de reparo do alvéolo dental pode sofrer influência das condições sistêmicas do organismo. Dentre estas, podemos destacar o estresse, que tem sido apontado como um dos fatores, principalmente quando tem origem da dor e da própria reação inflamatória que procede a exodontia<sup>22</sup>.

No presente trabalho, foi avaliado o processo de reparo alveolar em ratos, sob a ação dos medicamentos antiinflamatórios inibidores da COX-2 (Valdecoxib e Rofecoxib) ministrados nos 3 primeiros dias após a extração do incisivo superior direito.

Os resultados histomorfológicos detectados no terceiro dia após o ato cirúrgico mostram os três grupos experimentais praticamente compatíveis entre si, com poucas variações entre os grupos experimentais. Assim, nos alvéolos do grupo controle, notamos junto ao terço médio e apical, moderado número de fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo, adjacente ao remanescente do ligamento periodontal. Por outro lado, nos animais que receberam os antiinflamatórios, observamos raros fibroblastos nas mesmas áreas citadas para o Grupo controle.

No período de 7 dias após o ato cirúrgico, ao nível da mucosa gengival, os três grupos considerados mostram características morfológicas comparáveis. No entanto, no interior do alvéolo dental dos grupos tratados, permanece maior quantidade de coágulo sangüíneo sem organização. Nos períodos de 15 e 24 dias, a evolução do processo de reparo nos grupos tratados constitui o reflexo das alterações

ocasionadas nos estádios anteriores pelos medicamentos.

Ao que tudo indica, os antiinflamatórios empregados no presente trabalho, podem ter atuado no processo inflamatório durante o início da reparação.

Acreditamos também que o estresse, ocasionado pela intervenção cirúrgica pode ocasionar modificações na reação inflamatória que procede a exodontia.

O estado de estresse ocorrido pelo trauma cirúrgico ou da somatória de outros fatores, pode promover modificações no curso normal do processo de reparo, notadamente pela desorganização do coágulo. Cohen e Dennis<sup>9</sup> relatam que o sistema plasminogênio-plasmina sofre alteração com o estresse em decorrência do aumento das atividades dos plasminogênios.

De acordo com Williams et al.<sup>25</sup>, o estresse produz alterações locais capazes de promover modificações no curso do processo de reparo, ocasionado pelo aumento da atividade fibrinolítica do plasma. Palmblad et al.<sup>19</sup> afirmam que alterações são ocasionadas pela ação das prostaglandinas liberadas no estresse, promovendo o efeito direto na coagulação. Rezende e Okamoto<sup>21</sup> consideram que o aumento dos níveis de ativadores do plasminogênio que promovem dissolução ou desorganização do coágulo sangüíneo. Todos estes fatores, quando transpostos para a resposta reparacional dos tecidos, resulta em um atraso na cronologia dos eventos envolvidos.

As vias relacionadas com o desenvolvimento do coágulo sangüíneo envolvem o metabolismo do ácido aracdônico, as enzimas ciclo-oxigenases e a síntese de prostaglandinas.

A administração dos medicamentos Valdecocix e Rofecocix, provavelmente interferiu na organização do coágulo sangüíneo no período de 4 a 7 dias pós-operatórios, retardando a cronologia do processo de reparação alveolar. O bloqueio específico da via COX-2 pode ter promovido um desequilíbrio das reações inflamatórias necessárias para a ocorrência do conseqüente processo de reparação tecidual. Vale destacar que as respostas inflamatórias são essenciais para que ocorra o processo de reparação tecidual.

A participação das enzimas COX-1 e COX-2 nas vias relacionadas ao estresse têm sido estudadas de forma consistente com a participação destas duas enzimas nas vias do estresse promovido pela exposição ao frio. A utilização de antiinflamatórios COX-1 e COX-2 foram eficientes em prevenir as lesões da mucosa de estômago e o aumento de temperatura, que caracterizam as respostas orgânicas neste modelo de estresse.

No presente estudo, o estresse das manobras cirúrgicas realizadas deve ser considerado. Entretanto, destacamos que o nível de estresse provocado pelos procedimentos cirúrgicos não foi suficiente para promover um desequilíbrio nas vias envolvidas na fibrinogênese e fibrinólise, uma vez que o Grupo Controle obteve melhores respostas histológicas observadas durante o processo de reparo alveolar. Consequentemente, a administração das drogas antiinflamatórias promoveram um desequilíbrio na via do ácido aracdônico, ciclo-oxigenases e prostaglandinas, em intensidade suficiente para promover um retardo na etapa inicial do processo de reparo. A resposta final reflete o atraso observado nos períodos iniciais.

Sculean et al.<sup>23</sup> realizaram estudo clínico avaliando a interferência do medicamento inibidor da COX-2 (Viox) sobre o reparo de defeitos intra-ósseos periodontais após o tratamento cirúrgico com proteínas da matriz do esmalte. Neste estudo, os autores observaram que não houve diferenças quanto as respostas clínicas obtidas entre os pacientes que receberam e que não receberam o medicamento. Entretanto, as avaliações foram realizadas clinicamente. Em estudos realizados em animais experimentais "in vivo", foram observadas respostas positivas após a administração de inibidores da COX-2 em situações onde havia um quadro de periodontite instalada<sup>1,5,6,11</sup>. Portanto, deve-se levar em conta as diferentes respostas observadas frente à administração do medicamento num quadro orgânico sem alterações sistêmicas (organismo em equilíbrio) e num quadro orgânico onde há processos inflamatórios e infecciosos instalados. Vale destacar que a resposta inflamatória ocorrida durante o processo de reparo alveolar é necessária para as demais etapas e portanto, é bem tolerada pelos tecidos. Entretanto, numa situação em que há o estresse induzido

experimentalmente, provavelmente, os efeitos dos medicamentos administrados poderiam ser diferentes quanto as respostas histológicas do processo de reparo alveolar.

Outros estudos devem ser realizados, como objetivo de investigar o papel destes medicamentos administrados cronicamente, como tem sido prescritos para os pacientes, avaliando o efeito da administração a longo prazo destes medicamentos nas respostas teciduais durante o processo de reparo alveolar.

## CONCLUSÃO

- Com base nos resultados obtidos no presente trabalho, é possível concluir que:
- A reparação da mucosa gengival dos animais dos Grupos II e III, não sofreu interferência

das drogas Valdecoxib e Rofecoxib, mostrando resultados comparáveis ao Grupo I (Controle).

- A reparação do alvéolo dental dos animais dos Grupos II e III mostrou-se mais retardada em relação ao Grupo I (Controle), notadamente a partir do 7º dia pós-operatório.

## ABSTRACT

*The present study evaluated the effect of the non-steroidal antiinflammatory Valdecoxib (Bextra) and Rofecoxib (Vioxx) in the alveolar healing process in rats. Forty eight male rats (Rattus norvegicus, albinos, Wistar) weighting around 280 and 320g, were divided into three groups containing 16 animals each, and the following procedures performed: group I was used as control group, being parameter for the others, were the extraction was did. In group II, the animals received Valdecoxib after post-operative and 2 days after period. In group III, the animals were received Rofecoxib after post-operative and 2 days after period. At 3, 7, 15 and 24 post-operative days, four animals from each group were sacrificed by overdose anesthetic; the upper jaw was removed, fixed in formaline solution, demineralized in EDTA and embedded in paraffin. Six micrometer slices were stained with HE, to be analyzed under light microscopy. From the results, it was concluded that: 1) the soft tissue repair in groups II and III was the same compared to group I and II; 2) bone repair in groups II and III was delay compared to group I, beginning on 7 days after surgery.*

**UNITERMS:** Bone repair; non steroidal anti-inflammatory; Valdecoxib; Rofecoxib.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Akman S, Gögüs A, Sener N, Bilgiç B, Aksoy B, Seckin F. Effect of diclofenac sodium on union of tibial fractures in rats. *Adv Ther.* 2002; 19(3):119-25.
- 2- Alsalameh S, Burian M, Mahr G, Woodcock BG, Geisslinger G. Review article: The pharmacological properties and clinical use of valdecoxib, a new cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 15; 17(4):489-501.
- 3- Beck A, Krischak G, Sorg T, Augat P, Farker K, Merkel U, et al. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123(7):327-32.
- 4- Brown KM, Saunders MM, Kirsch T, Donahue HJ, Reid JS. Effect of COX-2-specific inhibition on fracture-healing in the rat femur. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A(1):116-23.
- 5- Camu F, Beecher T, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *Am J Ther.* 2002; 9(1):43-51.
- 6- Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(5):978-87.
- 7- Carvalho ACP, Okamoto T. Cirurgia bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica. São Paulo: Médica Panamericana; 1987. p. 55-80.
- 8- Chan CC, Boyce S, Brideau C, Charleson S, Cromlish W, Ethier D, et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 290(2):551-60.
- 9- Cohen LS, Dennis LN. Alteration of fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and role of beta-adrenergic receptor stimulation. *Lancet* 1968; 2(7581): 1264-6.
- 10- Curvêllo VP. Efeito do antiinflamatório não esteroide Rofecoxib (Vioxx) no processo de reparo ósseo em tíbias de ratos estressados. Estudo microscópico. Marília; 2004. 105f. [Dissertação Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – Faculdade de Ciências Odontológicas, Universidade de Marília].
- 11- Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verburg KM, Woolf CJ. A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. *Anesthesiology.* 2002; 97(3):565-73.
- 12- Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 65(3):336-47
- 13- Giordano V, Giordano M, Knackfuss IG, Apfel MI, Gomes RD. Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. *Injury.* 2003; 34(2):85-94.
- 14- Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(4):1019-27.
- 15- Hollinger J, Wong MEK. The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fracture healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82(6): 594-606.

- 16- Leese PT, Recker DP, Kent JD. The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet function in the elderly: results of a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43(5):504-13.
- 17- Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev Fac Odontol Araçatuba* 1973; 2(2): 153-69.
- 18- Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125(6):1481-92.
- 19- Palmblad J, Blombäck M, Egberg N, Fröberg J, Karlsson CG, Levi L. Experimentally induced stress in man: effects on blood coagulation and fibrinolysis. *J Psychosom Res*. 1977; 21(1):87-92
- 20- Rang HP, Dale MM, Ritter IM. *Farmacologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
- 21- Rezende AMCR, Okamoto T. Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. *Braz Dent J* 1997; 8: 13-9.
- 22- Rezende AMCR, Okamoto T. Influência do estresse no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev Odontol UNESP* 1989; 18: 119-30.
- 23- Sculean A, Berakdar M, Donos N, Auschill 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.
- 24- Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica para dentistas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
- 25- **Williams** WJ, Beutker J, Sirleaf V, Rundles RW. *Hematologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1976.

#### Endereço para correspondência

**Tetuo Okamoto**

Rua José Bonifácio, 1193

Vila Mendonça

CEP ..: 16015-050 Araçatuba - SP

e-mail : tokamoto@foa.unesp.br

Recebido para publicação em 10/08/2008

Enviado para análise em 01/09/2008

Aprovado para publicação em 16/10/2008