Efeito do antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbias de ratos estressados: estudo microscópico

Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug Rofecoxib (Vioxx™) on the bone repair process in the tibiae of stressed rats. A Microscopic Study

Victor Prado CURVÊLLO[1]
Tetuo OKAMOTO[1]
Luiz Alberto MILANEZI[2]

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbias de ratos estressados.
Métodos: Foram utilizados 48 ratos (Albinus Wistar), machos, com peso entre 150 e 200 gramas e divididos em três grupos com 16 animais cada. Foram realizados os seguintes procedimentos: o grupo I foi utilizado como grupo controle e nele foi realizado apenas o defeito ósseo; no grupo II os animais receberam estímulo estressor nos três dias pré-operatórios e nos dias pós-operatórios, após a realização do defeito, até o sacrifício; no grupo III os animais receberam a administração do antiinflamatório não-esteroidal (pré-operatório), estímulo estressor uma hora após a administração da droga, no período pré-operatório, defeito ósseo e estresse no período pós-operatório, até o respectivo sacrifício. Em grupos de quatro, os animais foram sacrificados aos 7, 14, 30 e 60 dias pós-operatórios, por meio de deslocamento da coluna cervical. Em seguida ao sacrifício, as tíbias direita e esquerda foram removidas, fixadas em formalina, descalcificadas em ácido etilenodiaminatetracético (Na.2H2.2H2O) e incluídas em parafina. Os cortes com seis micrometros de espessura foram corados pela hematoxilina e eosina para análise microscópica.
Resultados: Os resultados obtidos foram descritos em função do tempo pós-operatório das ocorrências histomorfológicas observadas em diferentes grupos experimentais.
Conclusão: Os resultados obtidos permitiram concluir que: 1) a reparação do defeito ósseo provocado nos ratos do grupo II mostrou-se mais atrasada que a do grupo I; 2) a reparação do defeito ósseo provocada nos ratos do grupo III mostrou-se menos atrasada que a do grupo II; 3) a prescrição do antiinflamatório Rofecoxib pode ser indicada no caso de experimentos de animais estressados porque diminui o efeito do estresse sobre o reparo ósseo, no caso de defeitos provocados na tíbia de ratos.
Termos de indexação: tibia; regeneração óssea; antiinflamatórios não esteróides; ratos.

ABSTRACT

***Objective**: To evaluate the effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Rofecoxib (Vioxx™) on the bone repair process in the tibiae of stressed rats.*
***Methods**: In this study, use was made of 48 young male (Albinus Wistar) rats weighing between 150 and 200 grams, divided into three groups of 16 animals each. The following procedures were performed: Group I was used as the control group, and in it, only the bone defect was performed; in Group II the animals received stressor stimulus in the three pre-operative days and three post- operative days after the defect was performed, up to the time of sacrifice; in Group III the animals received the administration of nonsteroidal anti-inflammatory medication (pre-operatively), stressor stimulus one hour after drug administration, in the pre-operative period, bone defect and stress in the post-operative period, up to the time of sacrifice. In groups of four, the animals were sacrificed at 7, 14, 30 and 60 post-operative days, by means of cervical column dislocation. After being sacrificed, the right and left tibiae were removed, fixed in formalin, decalcified in ethylenodiaminatetracetic acid (Na.2H2.2H2O) and included in paraffin. Cuts of 6 micrometers thickness were stained with hematoxylin and eosin for microscopic analysis.*
***Results**: The results obtained were described as a function of the post-operative time of the histomorphologic occurrences observed in the different experimental groups.*
***Conclusion**: The results allowed one to conclude that: 1) repair of the bone defect caused in the rats of Group II were shown to be more delayed than those in Group I; 2) repair of the bone defect caused in the rats of Group III were shown to be less delayed than those in Group II; 3) the prescription of the anti-inflammatory drug Rofecoxib can be indicated in the case of experiments with stressed animals, because it diminished the effect of stress on bone repair, in the case of defects caused in the tibia of rats.*
***Indexing terms**: tibia; bone regeneration; anti-inflammatory agents, non-steroidal; rats.*

[1] Universidade do Sagrado Coração. R. Fradique Coutinho, 255, Pinheiros, 05516-010, Bauru, SP, Brasil. Correspondência para / *Correspondence to*: VP CURVÊLLO (victorodonto@uol.com.br).
[2] Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Araçatuba, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A capacidade de um tecido lesado reparar-se é uma resposta da própria vida. Uma ferida não cicatrizada eventualmente resultará na morte do organismo. Deve ficar claramente entendido que a cicatrização de uma ferida não é um fenômeno isolado e solitário, mas uma série complexa de eventos biológicos[1].

No caso de cavidades ósseas, o processo de reparo pode ser morfologicamente dividido em três fases: exsudativa, caracterizada pela formação do coágulo de fibrina; proliferativa, marcada pela proliferação fibroblástica e capilar; e reparadora propriamente dita, com síntese de colágeno e mineralização da matriz extracelular[2-3].

Os estudos envolvendo o reparo da ferida de extração dental se multiplicaram a partir das pesquisas iniciais de Euler[4], de tal maneira que este processo tem sido investigado em uma série de modelos experimentais, nas mais variadas condições locais e sistêmicas, com o intuito de observar a relação entre o reparo e os possíveis fatores que nele interferem, acelerando-o ou retardando-o.

Um dos fatores que apresenta possível interferência e que está presente no cotidiano do cidadão contemporâneo é o estresse. Essa condição, quando observada nos cidadãos, faz com que ocorra uma desordem na homeostase do organismo.

O termo homeostase tem como significado repouso, ou até mesmo equilíbrio e, segundo Ferreira[5], o termo estresse significa um conjunto de reações do organismo a agressões de ordens físicas, psíquicas, infecciosas e outras capazes de perturbar a homeostase.

Alvez-Rezende & Okamoto[6] trabalharam experimentalmente com alvéolos dentais de ratos e detectaram a ação depressora do estresse pré e pós-operatório, que promovia a desorganização do coágulo sangüíneo sobre a cicatrização da ferida alveolar. Esses autores relacionaram tais achados ao estresse, que promoveria a desorganização do coágulo pelo desequilíbrio do sistema plasminogênio-plasmina e pelo aumento acentuado dos níveis de ativadores do plasminogênio, que induz ao aumento da fibrinogenólise e da plasmina na rede de fibrina.

Assim como o estresse é uma realidade em nosso dia-a-dia, o uso dos antiinflamatórios em procedimentos cirúrgicos está presente no cotidiano do paciente e dos cirurgiões. Uma gama de opções em antiinflamatório é encontrada nas farmácias e, entre eles, encontram-se os não-esteroidais (AINEs).

Einhorn[7] relatou que os antiinflamatórios não-esteroidais estão entre os medicamentos mais freqüentemente prescritos no mundo. Indicados para o tratamento de diversas formas de artrite, dores menstruais e dores de cabeça, eles atuam modulando o processo inflamatório agudo por inibição da enzima cicloxigenase-1 (COX-1) e redução da síntese de prostaglandina. Sua performance como medicamento antiinflamatório tem sido favorável, contudo o seu uso tem sido limitado pelos efeitos gastrintestinais colaterais, tais como dispepsia, dores abdominais e, em algumas ocasiões, perfuração duodenal ou hemorragia.

O Rofecoxib é um inibidor específico da cicloxigenase-2 (COX-2) humana e, em concentrações terapêuticas, não está associado às reações adversas mediadas pela isoenzima COX-1, que está associada a alterações gastrintestinais e inibição da agregação plaquetária.

Considerando o grande número de pessoas estressadas que são submetidas às cirurgias na rotina dos consultórios, impõe-se a necessidade da realização de um estudo em animais que tenha por escopo conhecer as possíveis interações do estresse sob a ação de medicamentos utilizados. Assim, este trabalho teve o propósito de avaliar o reparo ósseo em ratos estressados, sob efeito ou não de antiinflamatório.

MÉTODOS

Foram utilizados 48 ratos (*Rattus norvegicus, albinus, Wistar*), machos, adultos, com peso entre 150 e 200 gramas. Esses animais foram escolhidos de forma aleatória, numerados e sorteados.

Os ratos foram divididos em três grupos contendo 16 animais cada, os quais foram submetidos aos seguintes procedimentos:

Grupo I (controle): realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias;

Grupo II (experimental I): realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias e mantidos sob estresse crônico;

Grupo III (experimental II): realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias, mantidos sob estresse crônico e tratados com 5mg de Rofecoxib.

Os animais dos grupos 2 e 3 receberam estímulos estressores pela imobilização em tubos de PVC confeccionados para este fim, conforme metodologia proposta por Alvez-Rezende & Okamoto[6] (Figura 1).

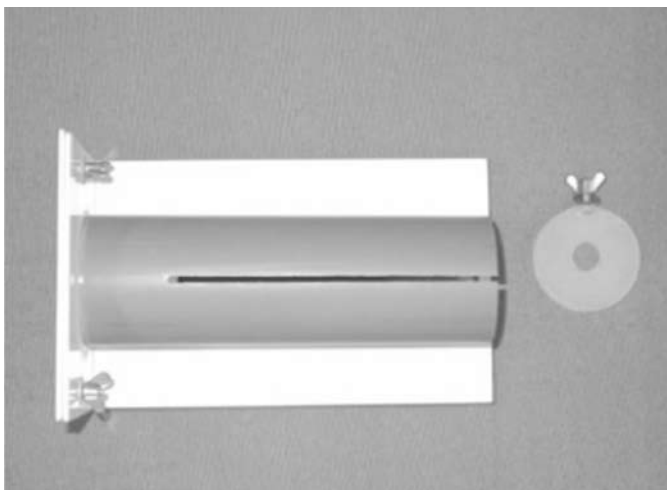

Figura 1. Dispositivo estressor.

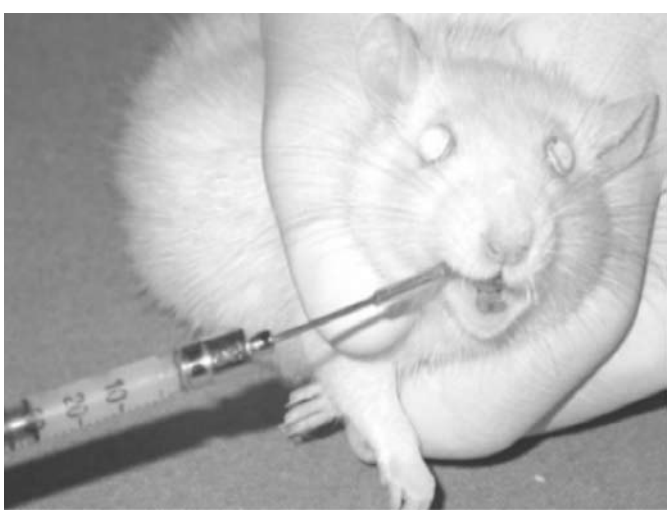

Figura 2. Rato recebendo a droga durante o período pré-operatório.

Figura 3. Droga apresentada em forma de suspensão para posterior administração por gavagem.

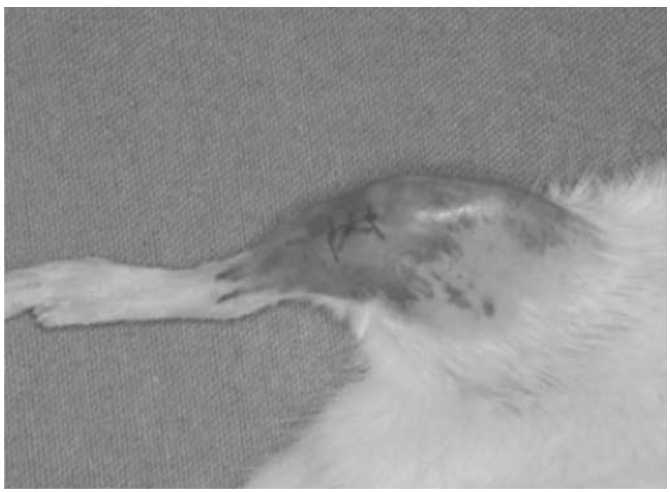

Figura 4. Reposicionamento dos retalhos e sutura com fio de Poliglactina 910.

O estresse foi aplicado nos três dias pré-operatórios e em todos os dias pós-operatórios até o sacrifício. A aplicação do estresse foi realizada todos os dias no período da manhã como padronização da metodologia, já que os fatores ambientais, como temperatura, luz e sons sofriam mudanças insignificantes.

Os ratos do grupo III sofreram a administração do Rofecoxib uma hora antes da aplicação do estímulo estressor nos três dias pré-operatórios e no dia da cirurgia (Figura 2).

O medicamento, encontrado somente na forma sólida, em comprimidos, passou por um processo de trituração para chegar a uma suspensão. A concentração da droga foi estabelecida em 5mg/kg.

A composição da droga, para administração por gavagem, é feita por glicerina, sorbitol, hidroxietilcelulose, nipazim, nipazol e água destilada. A droga foi obtida da seguinte forma: os comprimidos foram triturados (até ficarem bem finos), levigados em glicerina e sorbitol e acrescentou-se uma solução feita com hidroxietilcelulose (Figura 3).

A administração do antiinflamatório, realizada por gavagem, foi com uma dosagem de 0,3mL da droga, por meio de uma seringa de insulina de 1mL, em que foi adaptada uma cânula endodôntica com 40X10mm envolvida com silicone para evitar traumatismo ao animal.

Dos 0,3mL do antiinflamatório usado na seringa de insulina, 0,1mL permaneceu retido dentro da cânula; ou seja, foi administrado 0,2mL da droga.

Na noite anterior à realização do procedimento cirúrgico suspendeu-se o fornecimento da ração e da água até o período depois de passado o efeito das drogas anestésicas.

Para os procedimentos cirúrgicos, os animais foram anestesiados por via intramuscular, utilizando-se o relaxante cloridato de xilazina a 2% e o anestésico geral quetamina a 1%, preparado na dosagem de 0,1mL/100gr do peso corporal.

Em seguida, foi realizada depilação na superfície anterior dos membros posteriores, seguida da assepsia e antissepsia com polivinilpirrolidona tópico a 1% sobre o campo cirúrgico. No terço médio dos referidos membros, foram realizadas as incisões com lâmina de bisturi nº 15, montada em cabo nº 3, com 1cm de extensão, e exposição da tíbia.

Com a broca de aço carbono nº 702, montada em motor elétrico, foi preparada uma cavidade óssea circular com aproximadamente 2mm de diâmetro por 5mm de profundidade, expondo a medula óssea sob intensa irrigação com soro fisiológico a 0,9%.

Durante a incisão, o afastamento do músculo gastrocnêmio e o deslocamento do periósteo foram feitos de forma mais atraumática possível. Os retalhos, na seqüência, foram reposicionados, e foram realizadas as suturas interrompidas com fio de Poliglactina 910 (Figura 4).

Decorridos os tempos de 7, 14, 30 e 60 dias, os animais foram sacrificados por deslocamento da coluna cervical. A seguir, quatro animais de cada grupo tiveram as tíbias seccionadas com uma tesoura de ponta romba e disco de carburundum, após a remoção dos excessos de tecidos duros e moles.

As peças obtidas foram fixadas em formalina a 10%, por um período de 24 horas. A seguir, as mesmas foram colocadas em solução de ácido etilenodiaminatetracético (EDTA) a 20%. A troca da substância descalcificadora era feita duas vezes por semana, durante aproximadamente 20 dias, até a peça não oferecer resistência ao corte. Após processamento laboratorial de rotina, as peças foram incluídas em parafinas para possibilitar a microtomia.

Os cortes semi-seriados com 6μm de espessura foram corados pela técnica da hematoxilina-eosina para o estudo em microscópio óptico de luz.

RESULTADOS

Os resultados obtidos foram descritos em função do tempo pós-operatório das ocorrências histomorfológicas observadas em diferentes grupos experimentais.

Grupo I – No período de sete dias, a loja cirúrgica encontrou-se praticamente ocupada por tecido ósseo neoformado; após 14 dias observou-se, ao longo de toda a extensão, tecido ósseo neoformado; aos 30 dias as incisões de todos os espécimes encontravam-se totalmente reparadas por tecido ósseo bem desenvolvido; aos 60 dias observou-se a loja cirúrgica totalmente reparada, com tecido ósseo bem desenvolvido, que acompanhava a morfologia da cortical pré-existente.

Grupo II – Aos sete dias observou-se a loja cirúrgica sem diferenciação óssea, quase em sua totalidade ocupada por tecido conjuntivo e mostrando algumas células multinucleadas em seu interior; aos 14 dias notou-se, em todos os casos, tecido ósseo neoformado caracterizado por trabéculas ósseas deixando amplo espaço intertrabecular; aos 30 dias observou-se em todos os espécimes inúmeras áreas sem diferenciação óssea; aos 60 dias a loja cirúrgica encontrava-se reparada em todos os espécimes, com trabeculado ósseo irregular.

Grupo III – Aos sete dias, a loja cirúrgica mostrou, na maioria dos casos, trabéculas ósseas neoformadas delgadas e pouco organizadas, em sua porção mais profunda; aos 14 dias observou-se a loja cirúrgica em toda a sua extensão preenchida por tecido ósseo neoformado (em inúmeros pontos, no entanto, observaram-se amplos espaços intertrabeculares ocupados por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea); aos 30 dias, a loja cirúrgica encontrava-se preenchida por tecido ósseo bem desenvolvido que acompanhava a espessura da cortical pré-existente, com exceção de um caso; aos 60 dias, observou-se em um dos espécimes a formação de trabéculas ósseas além do limite externo da cortical óssea e, em outros casos, o tecido ósseo neoformado acompanhava a espessura da cortical pré-existente.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a formação óssea é um complexo de reações que envolvem a ação de vitaminas, hormônios e fatores de crescimento produzidos sistêmica e localmente[8]. Além disso, a quantidade do reparo ósseo, sob condições experimentais em modelo animal, é influenciada pelo espécime, idade, localização anatômica, envolvimento cortical, presença ou ausência de periósteo ou dura-máter e estabilidade do defeito[9].

O estresse é uma realidade em nossas vidas. O organismo humano está em um equilíbrio dinâmico, isto é, em homeostase. O sistema de estresse é ativado quando a homeostase é alterada por forças extrínsecas ou intrínsecas, os estressores. Este sistema, cujo componente central é o Sistema Nervoso Central, incluindo o sistema de hormônio de liberação

de corticotropina (CRH) e neurônios noradrenérgicos, tem sua parte periférica no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e no Sistema Nervoso Autônomo[10].

Os ratos dos grupos II e III foram submetidos durante os três dias pré-operatórios e, após a cirurgia, durante todos os dias até o período de sacrifício, a um estresse crônico durante duas horas diárias por meio de um método de imobilização proposto por Alvez-Rezende & Okamoto[11].

O estresse do cotidiano implica necessariamente tensão mental e ansiedade[12]. Segundo Selye[13], o estresse produzido pela ansiedade é o total das respostas do organismo a um estímulo que tende a alterar o equilíbrio existente. Desta forma, o estresse é o denominador comum de todas as reações de adaptação do corpo, isto é, o estado manifestado por todas as alterações inespecíficas em um sistema biológico.

O método de imobilização utilizado foi escolhido porque não é fisicamente prejudicial ao animal e serve primariamente como um estressor psicológico[14-15].

Com relação à injúria provocada pelo ato cirúrgico, a resposta natural dos tecidos é a inflamação, resultando desta a liberação, pelo tecido lesado, de histamina e outras substâncias, iniciando assim o processo de proteção do organismo[16].

Apesar de primariamente a inflamação representar um dos mecanismos de defesa do organismo, esta pode trazer conseqüências desagradáveis ao indivíduo, especialmente pela formação do edema e da dor. Para minimizar tais efeitos, pode-se lançar mão de drogas antiinflamatórias que modulam o processo inflamatório. No conjunto de drogas que limitam estas seqüelas estão os antiinflamatórios não-esteroidais.

Wassall et al.[17] relatam que os antiinflamatórios não-esteroidais possuem propriedade antitrombótica, antitérmica, analgésica e antiinflamatória. Seu efeito antiinflamatório vem da inibição da síntese de prostaglandinas, efetuada mediante a inativação da enzima ciclooxigenase. Essa inativação dá-se de forma reversível ou irreversível, dependendo do tipo de antiinflamatório não-esteroidal empregado. Alle & Alle-Filho[18] relatam que o efeito dos antiinflamatórios não-esteroidais é inespecífico, sintomático e não interfere na história natural do processo inflamatório.

Os resultados com o grupo II permitiram observar microscopicamente uma desorganização no seu coágulo, um atraso acentuado da maturação e ainda uma demora na formação completa do reparo, quando comparado ao grupo controle.

Segundo Alvez-Rezende & Okamoto[6], uma grande gama de agentes estressores (traumatismos, infecções, calor ou frio intensos, aplicação sistêmica de noradrenalina ou de outras substâncias simpaticomiméticas, intervenções cirúrgicas, injeções subcutâneas de substâncias necrosantes, situações de imobilização forçada e doenças debilitantes) produzem sinais neurais que são transmitidos à eminência média hipotalâmica, na qual o hormônio liberador de corticotrofina é secretado para o sistema porta-hipofisário. Em poucos minutos, toda a seqüência resulta em quantidades aumentadas dos níveis séricos de cortisona que, por sua vez, inicia uma série de defeitos metabólicos orientados no sentido de aliviar a natureza lesiva do estado estressante (aumento da glicogênese, diminuição da síntese protéica e aumento da concentração de ácidos graxos no plasma), acarretando alterações e, de acordo com Alvez-Rezende & Okamoto[6], síntese molecular e na formação de colágeno.

Para Guyton[19], além do aumento dos níveis séricos da cortisona, os estímulos estressores promovem um aumento dos níveis de prolactina, testosterona e, dependendo da natureza do agente agressor, aumento ou diminuição dos níveis de hormônio de crescimento.

Bernick & Ershoff[20] concluíram que a cortisona inibe a calcificação adequada e organizada pela sua ação inibitória na síntese de mucopolissacarídeos, que são responsáveis, em parte, pela fixação do cálcio na matriz óssea.

No grupo III, os resultados permitem observar que ocorreu um atraso no processo de reparação óssea mais acentuado que no grupo I (controle), mas de menor intensidade que a do grupo II (experimental). Esses resultados mostram que a administração do antiinflamatório Rofecoxib, na dose ministrada ao rato, amenizou a ação do estresse, promovendo uma reparação óssea mais precoce.

Os antiinflamatórios não-esteroidais são indicados em processos inflamatórios, nos quais a dor, o edema e a disfunção decorrentes trazem desconforto e prejuízo funcional ao paciente.

Em que pese os resultados deste estudo, trabalhos relacionados ao reparo ósseo associado ao uso de antiinflamatório não-esteroidal, inibidor de COX-2, têm mostrado um atraso no processo normal de reparação. Assim, Gerstenfeld et al.[21], em estudo experimental utilizando um antiinflamatório não-esteroidal não específico em comparação a um inibidor de COX-2, mostraram que o primeiro propiciou uma melhora no processo de reparo.

Também Zhang et al.[22] relatam que a reparação óssea foi deficiente no grupo que se apresentava com a COX-2 inibida e demonstrou um defeito primário na osteogênese. Mais recentemente, Endo et al. [23] concluíram que, mecanicamente, o fêmur de ratos tratados com etodolac, um inibidor específico de COX-2, ficou mais frágil quando comparado ao grupo controle. Ainda em trabalho realizado por Goodman et al.[24]

foi observado que, em experimento animal de fraturas ósseas utilizando os antiinflamatórios não-esteroidais não específicos e inibidores da COX-2, houve distúrbio no processo de reparo. Contudo, os autores referem que a relação entre a dosagem e o tempo de prescrição destes medicamentos com os efeitos resultantes sobre o osso não foram ainda bem elucidados.

Com base nos resultados aqui obtidos e os encontrados na literatura, em desencontro, hipóteses podem ser sugeridas. Os produtos mais marcadamente elaborados durante o estresse, no caso, a cortisona, foram diminuídos com a administração do antiinflamatório. Assim, ocorreu um alívio da natureza lesiva do estado estressante, gerador de um aumento de substâncias endógenas que propiciam uma melhor reparação óssea.

CONCLUSÃO

A reparação do defeito ósseo provocado nos ratos do grupo II, que sofreram a ação do estresse, mostrou-se mais atrasada que a do grupo I (controle). A reparação do defeito ósseo provocado nos ratos do grupo III, que sofreram a ação do estresse, mas receberam a administração de antiinflamatório, mostrou-se menos atrasada que a do grupo II. A prescrição do antiinflamatório Rofecoxib pode ser indicada no caso de experimentos em animais estressados, porque diminui o efeito deste sobre o reparo ósseo de defeitos ósseos provocados na tíbia de ratos.

REFERÊNCIAS

1. Shafer WG, Muhler JC. Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of the rat salivary glands. J Dent Res. 1953; 32(2): 262-8.
2. Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Implante de Tissucol em alvéolos dentais. Estudo histológico em ratos estressados [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquiata Filho; 1991.
3. Trowbridge HO, Emling RC. Inflamação: uma revisão do processo. São Paulo: Quintessence; 1996. 172 p.
4. Euler H. Heilung von estractions wunden: line tue experimentalle studie. Dt Mschr Zannheiek. 1923; 41: 687-700.
5. Ferreira ABH. Novo dicionário da língua portuguesa. 2ª ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1986. Stress, p. 1617.
6. Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Influência do estresse no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. Rev Odont UNESP. 1989; 18: 119-30.
7. Einhorn TA. Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? J Bone Miner Res. 2002; 17(6): 977-8.
8. Alkan A, Erdem E, Günhan O, Karasu C. Histomorphometric evaluation of the effect of doxycycline on the healing of bone defects in experimental diabetes mellitus: a pilot study. J Oral Maxillofac Surg. 2002; 60(8): 898-904.
9. Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E. Healing of experimentally created defects: a review. Br J Oral Maxillofac Surg. 1995; 33(5): 312-8.
10. Strakakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann NY Acad Sci. 1995; 771: 1-18.
11. Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. Braz Dent J. 1997; 8(1): 13-9.
12. Berger FM. Effect of antianxiety drugs on fear and stress. Behav Sci. 1980; 25(4): 315-21.
13. Selye, H. The general adaptation syndrome and the adaptation diseases. Wien Klin Wochenschr. 1952; 64(40): 781-3.
14. Martí O, Gavaldà A, Gómez F, Armario A. Direct evidence for chronic stress-induced facilitation of the adrenocorticotropin response to a novel acute stressor. Neuroendocrinology. 1994; 60(1): 1-7.
15. Melia KR, Ryabinin AE, Schroeder R, Bloom FE, Wilson MC. Induction in habituation of immediate early gene expression in rat brain and repeated restraint stress. J Neurosci. 1994; 14(10): 5929-38.
16. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. Oral Surg. 1975; 14(112): 35-45.
17. Wassall T, Arbex ST, Nunes EL. Avaliação comparativa do Nimesulide versus Naproxeno no tratamento da dor pós-cirurgia oral. Rev Bras Odontol. 1992; 49(1): 15-8.
18. Alle N, Alle-Filho N. Estudo em ratos das propriedades antiinflamatórias das drogas: Indometacina, Butazona, Clinoril, Naprosyn, Benflogin e Inflaril, na fase aguda da inflamação. Rev Odontol Univ São Paulo. 1992; 6(1/2): 31-6.
19. Guyton AC. Fisiologia humana e mecanismo das doenças. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1984. p. 511-4.
20. Bernick S, Ershoff BH. Histochemical study of bone in cortisone-treated rats. Endocrinology. 1963; 72: 231-7.
21. Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svagr B, et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Orthop Res. 2003; 21(4): 670-5.
22. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in boné repair. J Clin Invest. 2002; 109(11): 1405-15.
23. Endo K, Sairyo K, Komatsubara S, Sasa T, Egawa H, Yonekura D, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits the fracture healing. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2002; 21(5): 235-8.
24. Goodman SB, Ma T, Genovese M, Lane Smith R. COX-2 selective inhibitors and bone. Int J Immunopathol Pharmacol. 2003; 16(3): 201-5.

Recebido em: 6/2/2008
Aprovado em: 17/6/2008