

# PAPEL DOS AINES INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2 SOBRE O METABOLISMO E FORMAÇÃO ÓSSEOS AO REDOR DE IMPLANTES DE TITÂNIO. REVISÃO DE LITERATURA

The role of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism and bone healing around titanium implants. Literature Review.

Fernanda Vieira Ribeiro<sup>1</sup>, Francisco Humberto Nociti Júnior<sup>2</sup>, Enilson Antonio Sallum<sup>2</sup>, Antonio Wilson Sallum<sup>2</sup>, Sérgio de Toledo<sup>2</sup>, Márcio Zaffalon Casati<sup>3</sup>

## RESUMO

Tem sido demonstrado que os AINES inibidores seletivos de COX-2 podem interferir no processo de reparo ósseo e na osseointegração ao redor de implantes. Os mecanismos pelos quais tais medicamentos prejudicam o reparo ósseo ainda precisam ser elucidados, mas há evidências de que a enzima COX-2 regula o processo de osteogênese. O objetivo do presente estudo foi discutir a influência dos AINES inibidores seletivos de COX-2 sobre o metabolismo do tecido ósseo e sua formação ao redor de implantes, por meio de uma revisão de literatura. De acordo com as evidências presentes na literatura, pode-se concluir que o uso crônico de AINES inibidores seletivos de COX-2 influencia negativamente o metabolismo do tecido ósseo e sua formação ao redor de implantes. Há a necessidade de mais estudos para investigar se a redução na reparação óssea ao redor de implantes promovida pelos inibidores seletivos de COX-2 é clinicamente relevante.

**UNITERMOS:** Implantes dentais, osseointegração, antiinflamatórios não esteroidais, Cicloxigenase-2, reparo ósseo. R Periodontia 2007; 17:15-22.

## INTRODUÇÃO

A reabilitação por meio de implantes dentais tem sido amplamente realizada em pacientes totalmente ou parcialmente desdentados e tem demonstrado altas taxas de sucesso clínico em longo prazo (JEMT & JOHANSSON, 2006). Entretanto, estudos prévios têm demonstrado que determinadas condições sistêmicas, incluindo certas desordens metabólicas ou intervenções farmacológicas, podem prejudicar o reparo ósseo ao redor de implantes, sendo associadas à falha dos implantes dentais (DUARTE *et al.*, 2003; VAN STEENBERGHE *et al.*, 2002; KAROUSSIS *et al.*, 2004; MOMBELLI & CIONCA 2006).

O efeito dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES) no reparo ósseo foi avaliado em alguns estudos (HO *et al.*, 1999; GIORDANO *et al.*, 2003). Evidências mostraram que os AINES podem promover alterações no metabolismo do tecido ósseo e atrasar o processo de reparo de fraturas (GIORDANO *et al.*, 2003).

Os agentes antiinflamatórios não esteroidais convencionais, os quais inibem tanto a enzima cicloxigenase-1 (COX-1), quanto a cicloxigenase-2 (COX-2), podem provocar efeitos colaterais, como distúrbios gastrintestinais e renais (EMERY, 1996). Atualmente, com o intuito de reduzir os efeitos colaterais promovidos pelos AINES convencionais, foram desenvolvidos AINES que

<sup>1</sup> Doutoranda do Departamento de Prótese e Periodontia – área de periodontia da Faculdade de Odontologia De Piracicaba – Unicamp

<sup>2</sup> Professores titulares da área de periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp

<sup>3</sup> Professor livre docente da área de periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp

apresentam seletividade pela inibição da enzima COX-2, fato que justifica a melhor tolerabilidade a este tipo de medicamento, evitando reações adversas. Esse tipo de antiinflamatório tem sido utilizado, de maneira rotineira, por pacientes com dor crônica e desconfortos associados, por exemplo, à osteoartrite e artrite reumatóide (LEMMEL *et al.*, 1997).

No entanto, a utilização de AINES que inibem seletivamente a enzima COX-2 e apresentam baixa toxicidade para o estômago e os rins pode promover efeitos negativos sobre o reparo ósseo (KAWAGUCHI *et al.*, 1995; GURGEL *et al.*, 2005). Os mecanismos pelos quais os inibidores seletivos de COX-2 prejudicam o reparo ósseo ainda não foram completamente esclarecidos, mas há evidências de que a enzima COX-2 tem importante papel na diferenciação osteoblástica, participando ativamente do processo osteogênico (SATO *et al.*, 1997; ARIKAWA *et al.*, 2004).

Esses efeitos negativos sobre o reparo ósseo podem representar um fator importante a ser considerado no prognóstico da terapia com implantes dentais, particularmente quando esta droga é utilizada diariamente, por períodos extensos. Além de inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* mostrarem o efeito dos AINES sobre o processo de reparo ósseo (SATO *et al.*, 1997; GIANNODIS *et al.*, 2001; SIMON *et al.*, 2002; ARIKAWA *et al.*, 2004; GURGEL *et al.*, 2005), alguns estudos têm observado a influência que tais medicamentos podem exercer sobre a osseointegração de implantes (REDDY *et al.*, 1990; JACOBSSON *et al.*, 1994; RIBEIRO *et al.*, 2006).

Baseados nessas considerações, o objetivo do presente estudo foi discutir a influência dos AINES inibidores seletivos de COX-2 sobre o metabolismo e a formação de tecido ósseo ao redor de implantes.

## REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

### Insucesso dos implantes dentais

Inúmeros fatores têm sido relacionados com as falhas dos implantes dentais. ESPOSITO *et al.* (1998) classificaram esses fatores como: (1) exógenos, relacionados tanto à experiência e técnica do operador, como à biocompatibilidade do material, características da superfície dos implantes e desenho do mesmo; (2) endógenos locais, dependente da quantidade e qualidade óssea, localização anatômica e presença de enxertos no leito receptor e (3) endógenos sistêmicos, associados à presença de desordens sistêmicas e hábitos do paciente. No que se refere aos fatores endógenos, indícios sugerem que alguns distúrbios osteometabólicos, reumatológicos, hormonais e ainda alterações de neutrófilos e imunológicas, podem influenciar o resultado da terapia com implantes (VAN STEENBERGHE *et al.*, 2003).

Dentre os fatores endógenos sistêmicos está a osteoporose (DUARTE *et al.*, 2003), embora tenha sido relatado que o trata-

mento e o controle dos níveis hormonais associados a esta desordem previnem os efeitos negativos exercidos sobre reparo ósseo ao redor de implantes (NARAI & NAGAHATA, 2003). O consumo de cigarros, que ocasiona inúmeras alterações teciduais sistêmicas, inclusive no tecido ósseo, é apontado como um outro fator associado ao fracasso de implantes (VAN STEENBERGHE *et al.*, 2002; KAROUSSIS *et al.*, 2004), sendo observadas maiores taxas de falhas de implantes em pacientes fumantes que não fumantes (BAIN & MOY, 1993; LAMBERT *et al.*, 2000). Além disso, o diabetes também tem sido considerado um fator endógeno sistêmico (MORRIS *et al.*, 2000), apesar de não haver informações suficientes e estudos clínicos controlados em longo prazo categorizando o diabetes como importante fator que negativamente afeta o sucesso dos implantes (MOMBELLI & CIONCA 2006). Outras alterações sistêmicas tais como escleroderma, doença de Parkinson, síndrome de Sjogren, displasia ectodérmica, doença de Crohn, entre outras, foram também sugeridas como fatores que podem ocasionar insucesso na terapia com implantes, embora haja ausência de estudos clínicos controlados que suportem tais evidências (BERGENDAL, 2001; VAN STEENBERGHE *et al.*, 2002; CHU *et al.*, 2004; OCZAKIR *et al.*, 2005; MOMBELLI & CIONCA, 2006).

Além das condições sistêmicas que podem diretamente reduzir o sucesso na osseointegração dos implantes, têm sido sugerido que algumas desordens do organismo, por exigirem o uso em longo prazo de medicamentos, tais como os antiinflamatórios não esteroidais, podem também potencialmente afetar o reparo ósseo ao redor de implantes (REDDY *et al.*, 1990; JACOBSSON *et al.*, 1994; RIBEIRO *et al.*, 2006).

### Antiinflamatórios inibidores seletivos de COX-2

Até a década de 90 era conhecido apenas um tipo da enzima ciclooxigenase. No entanto, sabe-se hoje que existem ao menos duas isoformas desta enzima: a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2). A enzima COX-1, denominada constitutiva, controla mecanismos fisiológicos do organismo, regulando a atividade celular e sendo encontrada na maior parte dos tecidos para promover a homeostasia. Enquanto isso, a COX-2, denominada induzida ou patológica, é produzida em resposta a uma variedade de estímulos pró-inflamatórios, quando sua quantidade é substancialmente aumentada.

Os AINES, em geral, promovem seus efeitos terapêuticos por meio da inibição de ambas as enzimas, tanto da COX-1 quanto da COX-2, porém em intensidade variada para as duas isoformas. AINES convencionais, tais como indometacina, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno são menos ativos contra COX-2 que contra COX-1. Entretanto, o uso prolongado destes AINES não seletivos, os quais inibem consideravelmente a enzima COX-1, pode trazer conseqüências prejudiciais para a integridade do or-

ganismo, provocando efeitos adversos tais como desconforto abdominal, náuseas, vômitos, dispepsias, úlceras e hemorragia gastrointestinal e insuficiência renal (EMERY, 1996).

Em razão dos efeitos prejudiciais provocados pela inibição da COX-1 e diante do conhecimento sobre os perfis farmacológicos distintos entre as enzimas COX-1 e COX-2, foram desenvolvidas, a partir da década de 90, drogas antiinflamatórias não esteroidais com a finalidade de bloquear preferencialmente a enzima COX-2, produzida a partir de estímulos inflamatórios, sob condições patológicas, minimizando os efeitos colaterais no organismo e conferindo maior segurança quando da utilização de AINES, principalmente no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, quando a mesma é utilizada por períodos extensos (EMERY, 1996).

Os inibidores seletivos de COX-2 estão entre as drogas mais utilizadas para o tratamento de doenças como artrite reumatóide, osteoartrite, artrite idiopática juvenil e outras inúmeras condições músculo-esqueléticas crônicas, as quais geram dores, edema e dificuldade de movimentação de uma ou várias regiões (NOBLE & BALFOUR, 1996; LEMMEL *et al.*, 1997).

Alguns destes AINES que inibem preferencialmente a enzima COX-2, tais como meloxicam, etodolac e nimesulide, são considerados AINES inibidores seletivos de COX-2 (NOBLE & BALFOUR, 1996) e apresentam favorável tolerabilidade gastrointestinal e renal, preservando o organismo de reações adversas ligadas à excessiva inibição de COX-1 (NOBLE & BALFOUR, 1996). Posteriormente, com a modificação molecular destas drogas, foram desenvolvidos AINES com capacidade de inibição sobre a enzima COX-2 ainda maior, tais como o celecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, rofecoxibe e etorocoxibe, os quais inibem quase que estritamente apenas a enzima COX-2, sendo denominados inibidores específicos de COX-2 (TALLEY *et al.*, 2000).

Estudos que envolvem a utilização de inibidores da COX-2 têm sido realizados na tentativa de esclarecer melhor os efeitos desta enzima nos diversos tecidos do organismo, incluindo o tecido ósseo, procurando avaliar os riscos e benefícios promovidos por esta droga, bem como os mecanismos de ação que envolvem a inibição da COX-2 por tais medicamentos.

### Mecanismos de ação da COX-2 sobre o reparo ósseo

As prostaglandinas (PGs), as quais podem, em determinadas circunstâncias, estimular a reabsorção óssea, são também responsáveis por mediar importantes eventos relacionados ao processo de formação e reparo ósseo (KAWAGUCHI *et al.*, 1995). Os AINES, por inibirem a síntese de COX-1 e COX-2, reduzem a síntese de PGs provenientes da metabolização do ácido araquidônico (EMERY, 1996). Em função do aumento da utilização de AINES com inibição seletiva para COX-2, estudos têm demonstrado que a enzima COX-2 exerce papel crucial sobre o

processo de reparo ósseo e importantes mecanismos biológicos podem explicar esta associação (SATO *et al.*, 1997; ZHANG *et al.*, 2002).

De acordo com SATO *et al.* (1997), ambas as enzimas, COX-1 e COX-2, podem estar envolvidas com a osteogênese, sendo que a COX-2 apresenta essencial importância na maturação dos osteoblastos após o início do processo de formação óssea. Além disso, a COX-2 é requerida em ambos os processos de ossificação (endocondral e intramembranosa), enquanto que a COX-1 não possui papel crítico nesta ação (ZHANG *et al.*, 2002). Adicionalmente, ZHANG *et al.* (2002) demonstraram que a COX-2 regula importantes fatores de transcrição, tais como *cbfa-1* (*core binding factor alpha 1*) e *osterix*, os quais exercem papel fundamental na diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos (DUCY *et al.*, 1997; KOMORI *et al.*, 1997).

O *cbfa-1*, um membro da família Runx dos fatores de transcrição, está envolvido na regulação de genes específicos da osteoblastogênese, controlando, por exemplo, a produção de osteocalcina, colágeno tipo I, osteopontina e sialoproteína óssea (DUCY *et al.*, 1997; KOMORI *et al.*, 1997). Além disso, a presença desse fator de transcrição é essencial na produção de osteoblastos, já que estudos demonstraram que camundongos nocautes para *cbfa-1* não são capazes de produzir células osteoblásticas (DUCY *et al.*, 1997; KOMORI *et al.*, 1997). *Osterix* é um outro fator de transcrição o qual também tem grande importância no processo de formação óssea (NAKASHIMA *et al.*, 2002). Semelhantemente ao que ocorre com animais que não expressam *cbfa-1* (DUCY *et al.*, 1997; KOMORI *et al.*, 1997), camundongos nocautes para *osterix* apresentam falta de osteoblastos, além de não ativarem importantes marcadores ligados à osteoblastogênese, tais como osteopontina, osteocalcina e sialoproteína óssea, havendo persistência de células mesenquimais indiferenciadas (NAKASHIMA *et al.*, 2002). O fenótipo observado nos camundongos nocautes para *osterix* é semelhante ao observado em animais nocautes para *cbfa-1* (KOMORI *et al.*, 1997). No entanto, nos camundongos nocautes para *osterix*, o fator de transcrição *cbfa-1* apresenta expressão normal e sem alterações, enquanto que não pode ser observada expressão de *osterix* nos camundongos nocautes para *cbfa-1*, sugerindo que *osterix* dependa da presença de *cbfa-1* (KOMORI *et al.*, 1997).

Outro importante aspecto que pode explicar o efeito negativo dos inibidores seletivos de COX-2 sobre o reparo ósseo é o fato de haver uma interação entre os metabólitos da COX-2 e as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) no processo de reparo do tecido ósseo. Determinadas BMPs, tais como BMP-2, BMP-4 e BMP-7, não somente estimulam a diferenciação osteoblástica de células osteoprogenitoras, como também transdiferenciam células mesenquimais não osteogênicas em células da linhagem osteoblástica (YAMAGUCHI *et al.*, 1996; 2000). De maneira ge-

ral, a COX-2 é induzida nas fases iniciais do processo de reparo ósseo e produz aumentadas quantidades de PGE<sub>2</sub>. As PGE<sub>2</sub>, por sua vez, podem induzir à produção de BMPs e/ou cooperar com as BMPs para que seja elevada a expressão de cbfa-1 e osterix (NAKASHIMA *et al.*, 2002; ZHANG *et al.*, 2002). Adicionalmente, parece existir uma interação sinérgica entre cbfa-1 e BMP-2 para que a diferenciação osteoblástica seja estimulada, tanto *in vitro* como *in vivo* (YANG *et al.*, 2003). Estudos sugerem também que a BMP-2 pode induzir a expressão de osterix independentemente de cbfa-1 (CELIL & CAMPBELL *et al.*, 2005), embora osterix tenha sido sugerido como dependente do fator de transcrição cbfa-1 (NAKASHIMA *et al.*, 2002).

Outros estudos têm relatado mecanismos alternativos que podem agir independente de, ou em paralelo ao cbfa-1, durante a progressão da diferenciação da linhagem osteoblástica (JADLOWIEC *et al.*, 2004). De acordo com estes autores, além do cbfa-1, outros componentes são necessários para regular a expressão de osterix durante a osteoblastogênese e, adicionalmente, os estudos sugerem que mecanismos independentes de cbfa-1/osterix devam ainda ser elucidados.

ARIKAWA *et al.* (2004) observaram recentemente que células tronco mesenquimais humanas constitutivamente expressavam COX-2, e que a inibição da síntese de PGE<sub>2</sub> por NS-398, um inibidor seletivo de COX-2, suprimia a expressão de BMP-2. Tais observações sugerem que a PGE<sub>2</sub>, endogenamente produzida por COX-2, seja essencial para a adequada expressão de BMP-2. Adicionalmente, a enzima COX-2 parece ser necessária para que ocorra a máxima osteogênese na presença de BMP-2 e a complementação de BMP-2 à COX-2, *in vitro*, suporta a possibilidade de que os eventos associados às BMPs possam ser dependentes de metabólitos da COX (Zhang *et al.*, 2002).

Deste modo, de acordo com os mecanismos discutidos, a COX-2 regula fatores de transcrição associados à osteogênese e controla a diferenciação osteoblástica. Portanto, a redução no processo osteoblastogênico pode ser uma hipótese para explicar os efeitos prejudiciais dos AINES seletivos para COX-2 sobre o metabolismo ósseo.

#### **Inibidores seletivos de COX-2 e o reparo ósseo: estudos *in vivo***

Inúmeros AINES não seletivos incluindo ibuprofeno, indometacina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ketorolac, piroxicam, flurbiprofeno, diclofenaco sódico e naproxeno têm demonstrado inibição no processo de reparo ósseo em diversas situações experimentais tais como no reparo de fraturas no fêmur e na tíbia de ratos (OBEID *et al.*, 1992; HO *et al.*, 1999; GOODMAN *et al.*, 2002). Adicionalmente, em um estudo retrospectivo em humanos, GIANNOUNDIS *et al.* (2001) avaliaram os fatores que poderiam estar relacionados à não união de fratu-

ras no fêmur, dentre eles, o uso de AINES. Dos pacientes avaliados, 67 apresentaram e 32 não apresentaram união da fratura óssea. Os autores verificaram que houve associação entre o uso de AINES pelos pacientes após a injúria e ausência ou atraso no reparo das fraturas.

Após o surgimento dos AINES que inibem preferencialmente ou especificamente a enzima COX-2, evitando deste modo os efeitos adversos provocados pelos AINES convencionais, o que ampliou, consequentemente, o uso de tais medicamentos, diversos estudos foram realizados com o propósito de também investigar o papel desse tipo de antiinflamatório não esteroidal sobre o processo de reparo ósseo (GOODMAN *et al.*, 2002; SIMON *et al.*, 2002; ENDO *et al.*, 2005; GURGEL *et al.*, 2005; LEONELLI *et al.*, 2006).

De acordo com GOODMAN *et al.* (2002), AINES que inibem em maior intensidade a enzima COX-2 possuem maior impacto negativo sobre a formação do tecido ósseo. Adicionalmente, SIMON *et al.* (2002) sugeriram que AINES inibidores seletivos de COX-2 promoveram acentuado prejuízo sobre o reparo de fraturas, podendo bloquear por completo o processo de ossificação endocondral, além de ressaltar que a atividade da COX-2 é necessária para que ocorra efetivo reparo ósseo. Corroborando com tais achados, GURGEL *et al.* (2005) demonstraram que o meloxicam, um AINES com inibição seletiva para COX-2, foi capaz de reduzir o reparo ósseo em defeitos de calvárias de ratos após sua administração contínua, sendo observado prejuízo no processo de reparo inclusive em períodos curtos de administração da droga. LEONELLI *et al.* (2006) também avaliaram o efeito de um AINES com inibição específica para COX-2, rofecoxibe, e um AINES tradicional, indometacina, ambos administrados durante o período de quatro semanas, no reparo de fraturas no fêmur de ratos. Apesar de ambos os AINES terem reduzido o reparo das fraturas, esse prejuízo foi apenas estatisticamente significativo para o rofecoxibe.

Apesar de alguns estudos *in vitro* e *in vivo* mostrarem o efeito dos AINES que preferencialmente inibem a enzima COX-2 sobre o processo de reparo ósseo (GOODMAN *et al.*, 2002; SIMON *et al.*, 2002; ENDO *et al.*, 2005; GURGEL *et al.*, 2005; LEONELLI *et al.*, 2006), pouca atenção tem sido direcionada à influência que tais medicamentos podem ocasionar sobre a osseointegração de implantes.

#### **Antiinflamatórios não esteroidais e o reparo ósseo em implantes**

Pouca informação há na literatura com relação à influência dos AINES sobre o processo de reparo ósseo ao redor de implantes dentais.

Um dos poucos estudos realizados nesse contexto foi desenvolvido por REDDY *et al.* (1990), os quais examinaram o efeito

da administração sistêmica de flurbiprofeno sobre o reparo ósseo subsequente à colocação de implantes dentais. Implantes de titânio foram instalados em quatro pacientes. No período pós-operatório, dois dos pacientes receberam 100 mg de flurbiprofeno, duas vezes ao dia, durante três meses, e os outros dois pacientes não receberam o medicamento. Radiografias do pós-operatório imediato e de quatro meses após a instalação dos implantes foram analisadas por meio de subtração radiográfica. Foram analisados o ganho ou a perda óssea ao redor dos implantes. Os resultados sugeriram que o uso do flurbiprofeno está associado ao aumento da densidade óssea ao redor das roscas dos implantes. No entanto, segundo os autores, o número de pacientes utilizados no relato de caso é muito reduzido para que os resultados encontrados ofereçam relevante significância científica.

JACOBSSON *et al.*, (1994) também avaliaram o efeito dos AINES no reparo ósseo ao redor de implantes. Foram utilizados dez coelhos, os quais receberam implantes recobertos com hidroxiapatita inseridos no fêmur. Cinco animais receberam 30 mg de diclofenaco, via intramuscular, diariamente, durante uma semana após a colocação dos implantes. Os demais animais não foram submetidos à terapia com AINES, sendo utilizados como controle. As avaliações foram realizadas após o período de três semanas da colocação dos implantes, por meio de teste mecânico. Os autores concluíram que o AINES inibiu o reparo ósseo ao redor dos implantes e que esse efeito inibitório não foi neutralizado pela cobertura de hidroxiapatita presente nos implantes.

RIBEIRO *et al.* (2006) foram os únicos que avaliaram a influência de um AINES seletivo para COX-2 sobre a formação óssea ao redor de implantes de titânio. Neste estudo, 31 ratos receberam um implante dental de titânio em uma das tíbias. Posteriormente, os animais foram aleatoriamente incluídos nos grupos: Controle, os quais receberam 1 ml/kg de solução fisiológica de cloreto de sódio, e Teste, os quais receberam 3 mg/kg de meloxicam, ambos administrados via subcutânea, diariamente, durante 60 dias. Os animais foram sacrificados após 60 dias da cirurgia e secções não descalcificadas foram obtidas para avaliação histométrica. Foram avaliados os parâmetros: extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, preenchimento ósseo dentro das roscas do implante e densidade óssea numa região 500  $\mu$ m adjacente à superfície do implante. Os dados foram obtidos separadamente para região cortical e região medular. Os resultados demonstraram que o meloxicam reduziu significativamente o reparo ósseo ao redor de implantes, em todos os parâmetros avaliados, tanto no osso medular como no cortical. Os autores concluíram que a administração contínua de meloxicam influenciou negativamente a formação óssea ao redor de implantes de titânio.

De acordo com os estudos de Jacobsson *et al.* (1994) e

Ribeiro *et al.* (2006), pode-se sugerir que em casos de pacientes que utilizam drogas inibidoras de COX-2 diariamente, por longos períodos, deve-se ter cautela no momento da escolha do tratamento protético reabilitador, sendo que alternativas convencionais, diferentes de próteses implanto-suportadas, devem ser cuidadosamente consideradas. No entanto, há necessidade de estudos que avaliem o papel do uso dessas drogas previamente à colocação de implantes.

Adicionalmente, os AINES inibidores seletivos de COX-2 são também utilizados por períodos curtos de administração para o tratamento de dores e inflamações agudas e como medicação pós-operatória. De acordo com os dados presentes na literatura (RIBEIRO *et al.*, 2006), os quais referem-se à administração diária do medicamento por um período extenso, não pode ser sugerido que a utilização de AINES inibidores de COX-2 deva ser evitada no período pós-operatório imediato em pacientes submetidos à colocação de implantes dentais. No entanto, DEKEL *et al.* (1981), HO *et al.* (1999) e GERSTENFELD *et al.* (2003) mostraram que nas duas primeiras semanas de reparo a atividade osteogênica é mais intensa devido à elevada produção e atividade de COX-2, conseqüentemente, havendo maiores níveis de PGs, importantes no processo de formação óssea (ZHANG *et al.*, 2002). Confirmando essas observações, Gurgel *et al.* (2005) verificaram que o uso do meloxicam, um AINES com inibição seletiva para COX-2, interferiu negativamente sobre o processo de reparo ósseo em defeitos confeccionados em calvárias de ratos, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os animais que receberam a droga por 15 ou 45 dias. De acordo com os resultados, os autores sugeriram que a utilização do meloxicam nos primeiros dias de reparo apresentou maior prejuízo sobre o processo de formação óssea, não exercendo efeitos negativos adicionais significantes no período subsequente. Considerando essas observações, é necessário ainda investigar se o uso de AINES seletivos para COX-2 por períodos curtos de tempo, e não cronicamente, também causariam efeitos prejudiciais sobre a formação óssea ao redor de implantes, já que os primeiros dias de reparo parecem ser os mais importantes para adequada atividade de osteogênica.

Além disso, estudos têm sugerido que superfícies de implantes modificadas podem melhorar o prognóstico para implantes inseridos em determinadas circunstâncias que promovem alterações, tanto locais quanto sistêmicas, como em áreas com tecido ósseo de menor densidade, em regiões de reconstrução óssea e áreas de osso regenerado, na presença de osso tipo IV, em portadores de diabetes e na presença do fumo (MORRIS *et al.*, 2000; KUMAR *et al.*, 2002; ROCCUZZO *et al.*, 2002; WENG *et al.*, 2003; CASATI, 2006). Deste modo, uma vez que há evidências de que o uso crônico de inibidores seletivos de COX-2 interfere negativamente sobre o processo de reparo ósseo ao redor de implantes

(RIBEIRO *et al.*, 2006), seria interessante que fosse investigado se um implante com superfície tratada melhoraria o prognóstico.

Adicionalmente, considerando-se que o uso de AINES seletivos para COX-2 interfere negativamente na formação óssea, há ainda necessidade da realização de estudos a fim de que seja investigado se um tempo maior de reparo antes da colocação de carga sobre os implantes poderia reduzir o efeito negativo desses medicamentos sobre o processo de reparo ósseo, no caso de pacientes que utilizam tais medicamentos por longos períodos.

Deste modo, mais estudos são necessários para investigar a verdadeira relevância clínica da utilização crônica de AINES inibidores seletivos para COX-2 sobre o processo de formação óssea ao redor de implantes. Adicionalmente, estudos clínicos controlados longitudinais e randomizados em humanos são também necessários para que seja determinado se o uso em longo prazo de inibidores seletivos de COX-2 pode, de fato, representar um prejuízo para pacientes candidatos à reabilitação com implantes dentais.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso crônico de AINES inibidores seletivos de COX-2 interfere negativamente sobre o metabolismo do teci-

do ósseo e sua formação ao redor de implantes, havendo a necessidade de mais estudos para investigar a relevância clínica do uso de tais medicamentos em pacientes submetidos à colocação de implantes dentais.

## ABSTRACT

Previous studies have shown that selective COX-2 inhibitors can be associated with impaired bone repair and bone healing around titanium implants. The mechanisms by which selective COX-2 inhibitors affect the bone during the healing process are not fully understood, but there is evidence to show that the COX-2 enzyme is a critical regulator of osteogenesis. The aim of this study was to discuss the influence of selective COX-2 inhibitors on bone metabolism and bone formation around titanium implants. According to the evidences, the chronic use of selective COX-2 inhibitors may negatively influence bone metabolism and bone formation around titanium implants. However, further studies should be considered to investigate whether the decreased bone repair around implants, promoted by selective COX-2 inhibitors, is clinically relevant.

**UNITERMS:** Dental Implants, Osseointegration, Non-steroidal Anti-inflammatory, Cyclooxygenase-2, Bone Repair.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Arikawa T, Omura K, Morita I. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol.* 2004; 200(3):400-6.
- 2- Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implant* 1993; 8: 609-15.
- 3- Bergemdal B. Prosthetic habilitation of a young patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia and oligodontia: a case report of 20 years of treatment. *Int J Prosthodont.* 2001; 14(5): 471-9.
- 4- Casati MZ. Efeito do plasma rico em plaquetas na regeneração óssea guiada e do tratamento de superfície de implantes na terapia de defeitos ósseos periimplantares. Estudo histométrico em cães. [Tese de Livre Docência]. Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2006.
- 5- Celil AB, Campbell PG. BMP-2 and insulin-like growth factor-I mediate Osterix (Osx) expression in human mesenchymal stem cells via the MAPK and protein kinase D signaling pathways. *J Biol Chem.* 2005; 280(36): 31353-9.
- 6- Chu FC, Deng FL, Siu AS, Chow TW. Implant-tissue supported, magnet-

- retained mandibular overdenture for an edentulous patient with Parkinson's disease: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2004; 91(3): 219-22.
- 7- Dekel S, Lenthall G, Francis MJ. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 1981; 63: 185-9.
- 8- Duarte PM, César Neto JB, Gonçalves PF, Sallum EA, Nociti Jr. FH. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants. A histometric study in rats. *Implant Dentistry.* 2003; 12: 340-5.
- 9- Ducey P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-54.
- 10- Emery, P. Clinical implications of selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Scand J Rheumatol.* 1996; 102 Suppl 1: 23-8.
- 11- Endo K, Sairyo K, Komatsubara S, Sasa T, Egawa H, Ogawa T, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitor delays fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2005; 76(4): 470-4.
- 12- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological Factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II) Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106(3): 721-64.
- 13- 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.
- 14- Giannoudis PV, MacDonald D, Matthews SJ, Smith RM, Furlong J, De Bôer P. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br.* 2001; 83(5): 655-8.
- 15- 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.
- 16- Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsuura I, Wong N, *et al.* COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res.* 2002; 20(6): 1164-9.
- 17- Gurgel BCV, Ribeiro FV, Silva MAD, Nociti Junior FH, Sallum AW, Sallum EA, *et al.* Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. *Pesqui Odontol Bras.* 2005; 19(4): 312-6.
- 18- Ho ML, Chang JK, Chuang LY, Hsu HK, Wang GJ. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on osteoblastic functions. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58(6): 983-90.
- 19- Jacobsson SA, Djerf K, Ivarsson I, Wahlstrom O. Effect of diclofenac on fixation of hydroxyapatite-coated implants. An experimental study. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76(5): 831-3.
- 20- Jadlowiec J, Koch H, Zhang X, Campbell PG, Seyedain M, Sfeir C. Phosphoryn regulates the gene expression and differentiation of NIH3T3, MC3T3-E1, and human mesenchymal stem cells via the integrin/MAPK signaling pathway. *J Biol Chem.* 2004; 279(51): 53323-30.
- 21- Jemt T, Johansson J. Implant treatment in the edentulous maxillae: a 15-year follow-up study on 76 consecutive patients provided with fixed prostheses. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006; 8(2): 61-9.
- 22- Karoussis IK, Müller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Brägger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Impl Res.* 2004; 15(1): 1-7.
- 23- Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; 313: 36-46.
- 24- Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, *et al.* Targeted disruption of *cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997; 89(5): 755-64.
- 25- Kumar A, Jaffin RA, Berman C. The effect of smoking on achieving osseointegration of surface-modified implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002; 17(6): 816-9.
- 26- Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol.* 2000; 5: 79-89.
- 27- Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, Platt P, Nissila M, Sahlberg D, *et al.* Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24(2): 282-90.
- 28- Leonelli SM, Goldberg BA, Safanda J, Bagwe MR, Sethuratnam S, King SJ. Effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing. *Am J Orthop.* 2006; 35(2): 79-84.
- 29- Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17 Suppl 2: 97-103.
- 30- Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol.* 2000; 5(1): 157-65.
- 31- Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, *et al.* The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002; 108: 17-29.
- 32- Narai S., Nagahata S. Effects of alendronate on removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18(2): 218-23.
- 33- Noble S, Balfour JA. Meloxicam: new drug profile. *Drugs* 1996; 51(3): 424-30.
- 34- Obeid G, Zhang X, Wang X. Effect of ibuprofen on the healing and remodeling of bone and articular cartilage in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(8): 843-9.

- 35- Oczakir C, Balmer S, Mericske-Stern R. Implant-prosthetic treatment for special care patients: a case series study. *Int J Prosthodont.* 2005; 18(5): 383-9.
- 36- Reddy MS, Jeffcoat MK, Richardson RC. Assessment of adjunctive flurbiprofen therapy in root-form implant healing with digital subtraction radiography. *Journal Oral Implantol.* 1990; 16(4): 272-6.
- 37- Ribeiro FV, Cesar-Neto JB, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, De Toledo S, *et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. *J Periodontol.* 2006; 77(10): 1731-5.
- 38- Rocuzzo M, Wilson TG. A prospective study evaluating a protocol for 6 weeks' loading of SLA implants in the posterior maxilla. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13(5): 502-7.
- 39- Sato Y, Arai N, Negishi A, Ohya K. Expression of cyclooxygenase genes and involvement of endogenous prostaglandin during osteogenesis in the rat tibial bone marrow cavity. *J Med Dent Sci.* 1997; 44(4): 81-92.
- 40- Simon AM, Manigrasso MB, O' Connor JP. Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(6): 977-8.
- 41- Talley JJ, Brown DL, Carter JS, Graneto MJ, Koboldt CM, Masferrer JL, *et al.* 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]- benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *J Med Chem.* 2000 ;43(5): 775-7.
- 42- Van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontol* 2000. 2003; 33: 163-71.
- 43- Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13(6): 617-22.
- 44- Weng D, Hoffmeyer M, Hürzeler MB, Richter E-J. The Osseotite vs. machined surface in poor bone quality. A study in dogs. *Clin Oral Implant Res.* 2003; 14(6): 703-8.
- 45- Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev.* 2000; 21(4): 393-411.
- 46- Yamaguchi A, Ishizuya T, Kintou N, Wada Y, Katagiri T, Wozney JM, *et al.* Effects of BMP-2, BMP-4, and BMP-6 on osteoblastic differentiation of bone marrow-derived stromal cell lines, ST2 and MC3T3-G2/PA6. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 220(2): 366-71.
- 47- Yang S, Wei D, Wang D, Phimphilai M, Krebsbach PH, Franceschi RT. In vitro and in vivo synergistic interactions between the Runx2/ Cbfa1 transcription factor and bone morphogenetic protein-2 in stimulating osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(4): 705-15.
- 48- Zhang X, Schqarz 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 bone repair. *J Clin Invest.* 2002; 109: 1405-15.

Endereço para correspondência:

Fernanda Vieira Ribeiro

Av. Limeira, 901 - Caixa Postal 52

CEP: 13414-903 – Piracicaba – SP

Tel./Fax: (19) 2106-5301

E-mail: fernanda@ribbeiro.com