



Bem-vindo Revista Periodontia Março-2001

O USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Sinopse

Lenize ZANOTTI **

Odvaldo Honor de BRITO **

Abstract

Roberta AGUIAR ***

Urubatan Vieira de MEDEIROS ****

SINOPSE

O presente levantamento tem como principal propósito enfatizar a importância dos antiinflamatórios não esteróides (NSAINE) como coadjuvantes no tratamento da doença periodontal e despertar o interesse dos profissionais para o uso destas drogas na prevenção e tratamento da doença periodontal. Tais medicamentos atuam no metabolismo do ácido araquidônico, que tem como principais produtos finais os mediadores inflamatórios que são estimuladores da reabsorção óssea. Assim as drogas antiinflamatórias não esteróides (NSAINE), exercem forte influência na terapia periodontal, já que inibem a metabolização do ácido araquidônico pela cicloxigenase, representando um melhor controle na progressão da doença. Neste estudo foram abordados os seguintes medicamentos: a indometacina, o flurbiprofeno, o ibuprofeno, o piroxican e o naproxeno.

UNITERMOS

Antiinflamatórios não esteróides, Doença Periodontal.

INTRODUÇÃO

Várias pesquisas são realizadas para verificar a influência das bactérias e seus produtos bacterianos como fator primário na etiologia de muitas formas de doença periodontal destrutiva.

A doença periodontal é uma infecção bacteriana específica, que inicia com a destruição do tecido conjuntivo mole e progride para a perda do ligamento periodontal e osso alveolar de suporte. Desta forma, o desenvolvimento de quimioterápicos como adjunto ao tratamento periodontal, tais como, antibióticos e anti-sépticos, objetivam a destruição dos agentes etiológicos e controlam a perda dos tecidos de suporte dentário (SALVI et al¹⁷).

Sabe-se, hoje, que o mecanismo para o desenvolvimento da doença periodontal não depende somente da presença de periodontopatógenos, mas também da resposta imunológica do hospedeiro frente a estes agentes agressores (WILLIAMS et al.²²). É conhecido que durante a evolução do processo inflamatório há diferentes participações de mediadores biológicos, em especial as prostaglandinas do grupo E (OFFENBACHER et al.¹²). Desta forma, o emprego dos agentes antiinflamatórios na periodontite, está direcionado ao bloqueio deste mediador biológico, como um auxiliar no tratamento da doença periodontal progressiva

Quando ocorre um dano localizado, seja ele por estímulo biológico, físico, ou mecânico, ocorre uma reação por ativação de enzimas como a fosfolipase A₂, que vai retirar das membranas das células lesadas uma série de fosfolipídios, entre eles o ácido araquidônico (HANADA e OGA¹). O ácido araquidônico pode ser metabolizado por várias enzimas, sendo as principais a cicloxigenase (que está presente na maioria dos órgãos do corpo humano) e a lipoxigenase. O metabolismo da cicloxigenase resulta na formação de subprodutos, que são biologicamente ativos e exercem importantes funções nas reações inflamatórias (figura 1).

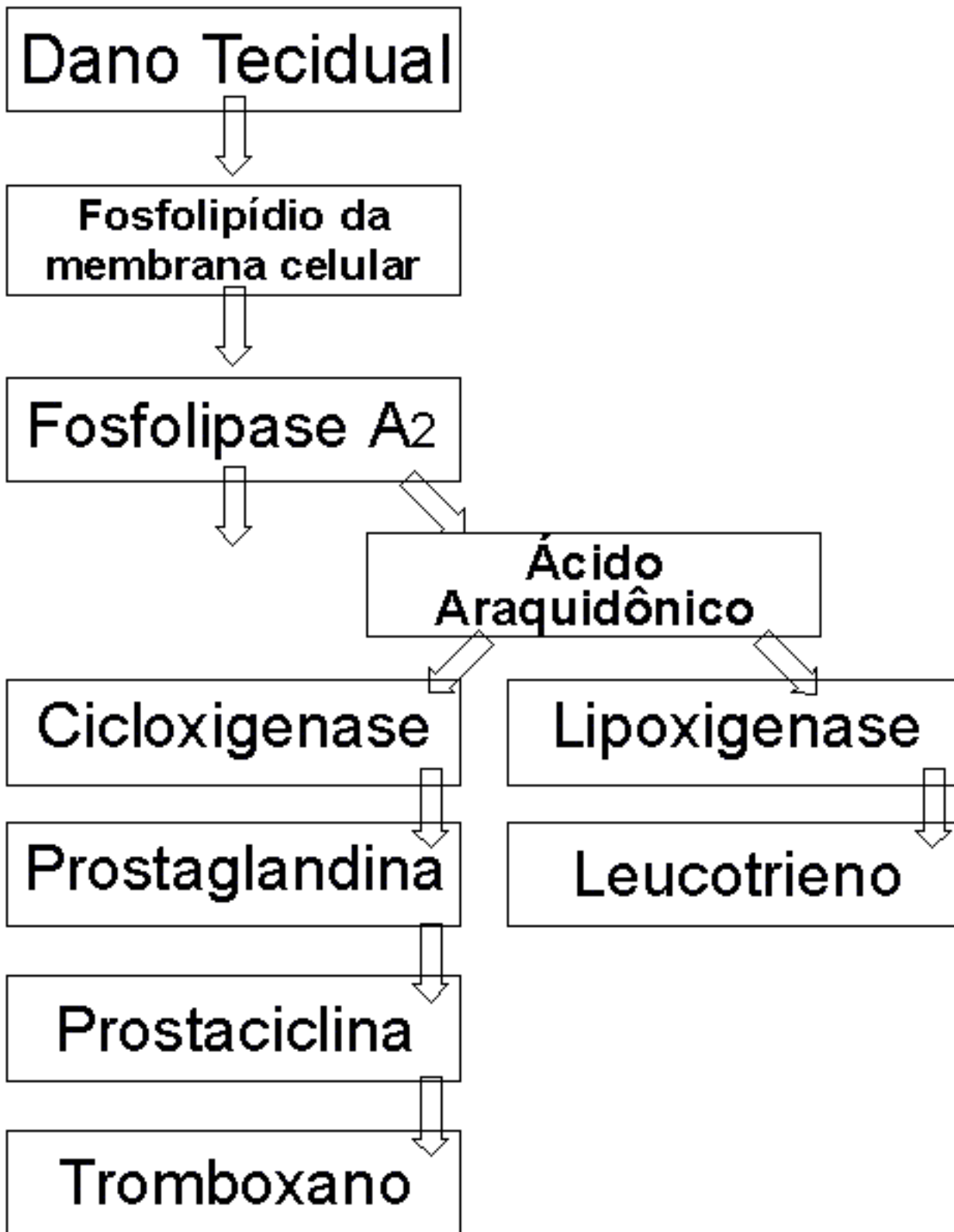


FIGURA 1 : Metabolismo do Ácido araquidônico.

A importância clínica destes mediadores biológicos na participação dos mecanismos de reabsorção óssea da doença periodontal progressiva, tem sido pesquisado por vários autores, dentre eles, WILLIAMS et al.²¹, OFFENBACHER et al.¹⁵, e JEFFCOAT et al.⁵.

Dados de pesquisas suportam que a progressão da doença periodontal está associada à formação e produção de prostanóides (prostaglandina, tromboxano e prostaciclina), que são componentes derivados do metabolismo do ácido araquidônico, com propriedades pró-inflamatórias que estimulam a reabsorção óssea (OFFENBACHER et al.¹⁴). Quando a produção e liberação destas prostaglandinas (ex: PGE₂), é bloqueada nos tecidos periodontais, consegue-se também controlar a perda óssea periodontal.

A partir de 1949, com o estudo dos mecanismos da inflamação e a ação de agentes antiinflamatórios, foram desenvolvidas pesquisas sobre a patogênese das doenças inflamatórias (HANADA e OGA¹). Nesta época as pesquisas ainda estavam concentradas nos antiinflamatórios esteróides ou hormonais. O uso de fármacos antiinflamatórios com ação específica no tratamento da doença periodontal, é um evento relativamente recente. O interesse pelos fármacos não esteróides (DsAINE) foi despertado somente na década de 1960. Assim os derivados do indol (indometacina), derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno) e da benzotiazina (piroxicam), foram introduzidos no tratamento de doenças inflamatórias, pelo fato de apresentarem uma baixa incidência de efeitos colaterais, comparados aos esteróides (hormonais).

Sendo assim, qual a contribuição do ácido araquidônico e seus metabólitos na patogenia da doença periodontal? Como as drogas antiinflamatórias não esteróides (DsAINE) podem inibir a enzima cicloxigenase para controlar o processo da doença periodontal?

REVISÃO DE LITERATURA

Os antiinflamatórios não esteróides são potentes inibidores da cicloxigenase, enzima que tem sido associada com o aumento da progressão e severidade da doença periodontal em humanos (OFFENBACHER et al.¹²), e em cães beagles (WILLIAMS et al.¹⁸). O uso das DsAINE promove o bloqueio da síntese de prostaglandinas, mediadores ativos no processo de reabsorção óssea na doença periodontal. Assim as DsAINE podem suprimir a reabsorção óssea, através do bloqueio do metabolismo do ácido araquidônico, o qual representa um potente regulador da doença periodontal (SALVI et al.¹⁷).

Os experimentos com as DsAINE na doença periodontal inflamatória, iniciaram com NYMAN, SCHROEDER e LINDHE (SALVI et al.¹⁷), com uma longa série de estudos em animais, demonstrando que o uso da indometacina, proporcionava um decréscimo na quantidade de reabsorção óssea alveolar.

WILLIAMS et al.¹⁹, através de investigações com o uso tópico do flurbiprofeno, analisaram 12 cães, por um período de 6 meses pré-tratamento, e após este período, a droga foi usada por 7 meses topicamente na concentração de 0,3 mg/dia. Foram realizadas, durante este período, radiografias nos intervalos de 0, 3 e 6 meses pré-tratamento e 0, 4 e 7 meses após a aplicação da droga, comparadas pelo método da subtração radiográfica. Observou-se que no grupo não tratado houve um aumento de 38% de perda óssea, e no grupo que recebeu a medicação uma redução da perda óssea em 71%. Concluiu-se que, quando aplicado o flurbiprofeno nos tecidos gengivais verificou-se um significativo impacto na progressão da doença periodontal.

Usando também cães beagles como modelo, WILLIAMS et al.¹⁸, em 1988, compararam o uso da indometacina com o do flurbiprofeno sistêmico no metabolismo do ácido araquidônico, e o efeito na perda óssea alveolar durante o tratamento periodontal.

Observou-se que o grupo controle aumentou significativamente a perda óssea do período de pré-tratamento para o período pós-tratamento. O grupo tratado com indometacina apresentou resultados inferiores, quando comparado com o grupo do flurbiprofeno, que teve redução da perda óssea estatisticamente mais significativa. Entretanto, as duas drogas apresentaram resultados similares.

KORNMAN et al.⁹, em 1990, avaliando o efeito da aplicação tópica do ácido meclofenâmico e ibuprofeno na perda óssea alveolar, pesquisaram a microbiota subgengival e a resposta de leucócitos polimorfonucleares em 18 macacos por um período de 20 semanas. No grupo controle foi observado perda óssea alveolar, enquanto no grupo teste ambos os antiinflamatórios inibiram a perda óssea, sendo o ibuprofeno estatisticamente mais significativo. Todas as mudanças ocorreram sem alterar os sinais clínicos de gengivite, e o nível de PMNL sulcular foi significativamente maior no grupo placebo do que no grupo tratado com o ácido meclofenâmico. Este resultado foi possível pela ação do fármaco sobre a via da lipoxigenase no metabolismo do ácido araquidônico, e/ou diretamente sobre os leucócitos polimorfonucleares.

O piroxican tópico foi investigado por HOWELL et al.³, na forma de gel e líquido, em 12 cães beagles divididos em 3 grupos com gengivite. O

acúmulo de placa bacteriana foi igual para todos os grupos avaliados. O índice gengival de LÖE e SILNESS foi significativamente menor nos 2 grupos usando piroxican. Quando comparados os sítios com sangramento, o grupo com piroxican líquido obteve melhor resultado.

Ainda, o grupo de HOWELL et al.⁴ avaliou o uso do naproxeno na inibição da perda óssea alveolar em 12 cães beagles com ocorrência natural da periodontite. Cada cão tinha avançada perda alveolar, severa inflamação gengival e grande acúmulo de placa e cálculo, que nunca tinham sido removidos dos dentes. A progressão da periodontite e da perda óssea foi determinada por radiografias padronizadas no período de 0, 3 e 6 meses do pré-tratamento, a partir daí, os cães foram separados em 2 grupos de acordo com a média da perda óssea alveolar. Concluiu-se que, o grupo tratado com naproxeno com perda óssea no pré-tratamento, passou a não apresentar no período de tratamento.

Outro modelo de estudo em animal, foi introduzido por OFFENBACHER et al.¹³ utilizando o flurbiprofeno. Num experimento com 32 macacos fêmea (*Macaca Mulatta*), divididos em 4 grupos de acordo com o nível da inserção conjuntiva, sendo em 3 grupos administrado flurbiprofeno sistêmico e 1 grupo controle. O estudo indicou que os níveis de PGE no fluido em macacos são quase idênticos aos observados em humanos com periodontite do adulto, também foi verificado que o efeito terapêutico dos inibidores da cicloxigenase não apenas representa a importância destas moléculas na patogênese da doença, mas também sugere que estes agentes podem ser importantes moduladores farmacológicos na progressão da doença periodontal. Assim, os achados quimioterápicos futuros para o controle da infecção bacteriana estão também na modulação da resposta inflamatória do hospedeiro.

Após o estudo supracitado WILLIAMS et al.²⁰, em 1989, pesquisaram o flurbiprofeno, para determinar se este inibidor da cicloxigenase poderia também reduzir a velocidade da perda óssea alveolar em humanos. Foi um estudo duplo-cego, em 56 adultos, por um período de 2 anos e meio. Dos 44 pacientes que usaram flurbiprofeno e permaneceram até o final do estudo, todos demonstraram melhora na condição periodontal, em relação ao controle. Entretanto, em ambos os grupos, a velocidade da perda óssea retornou aos níveis do pré-tratamento, após 24 meses do período de tratamento.

A concentração do flurbiprofeno no fluido gengival humano, administrado sistemicamente, foi avaliada por HEASMAN et al.², em 1990. Os resultados demonstraram um aumento da concentração do antiinflamatório após duas horas de sua administração, sendo considerado o pico da concentração no fluido gengival, e com o passar

das horas reduziu sua concentração.

JOHNSON et al.⁸, usando o naproxeno no tratamento da gengivite em estudo duplo-cego, procuraram determinar se a droga suprimia a inflamação gengival. Avaliaram 102 pacientes, sendo 49 com naproxeno, e 53 com placebo. Na avaliação dos resultados, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao índice de placa, e o índice gengival não demonstrou melhora em nenhum dos dois grupos. Somente após a profilaxia profissional houve uma significativa melhora no grupo que usou naproxeno.

MODÉER et al.¹⁰ utilizaram a indometacina em cultura de fibroblastos para bloquear a produção de bradicinina pelas células do tecido gengival humano (neste caso, fibroblastos), havendo, como consequência, a perda óssea alveolar. A indometacina não afetou a produção de bradicinina pelos fibroblastos. Desta forma, o fibroblasto gengival pode contribuir, através da regulação da bradicinina, para alterar a quantidade de prostanoídes encontrada no sulco gengival de pacientes com doença periodontal.

Usando antiinflamatórios não esteróides como o naproxeno, JEFFCOAT et al.⁷, estudaram 15 pacientes com periodontite de progressão rápida, sendo que 7 pacientes receberam 500 mg/dia de naproxeno por 3 meses e 8 pacientes receberam placebo. A atividade da doença foi avaliada, através de radiografias, por três parâmetros relacionados ao osso alveolar: altura, alteração do metabolismo, perda ou ganho ósseo.

Observou-se que os pacientes tratados com naproxeno apresentaram uma redução da perda óssea alveolar determinada pela altura óssea, durante 3 meses de tratamento, um metabolismo ósseo reduzido e também um ganho ósseo, enquanto nenhuma mudança significativa foi observada no grupo placebo. A pesquisa concluiu que o naproxeno pode ser usado como adjunto da terapia periodontal básica, em pacientes com periodontite de progressão rápida.

Comparando o uso tópico de ketorolac de trometamine com o flurbiprofeno e placebo, na inibição da perda óssea alveolar em pacientes com periodontite do adulto, JEFFCOAT et al.⁶ avaliaram 55 pacientes, divididos em 3 grupos por um período de 6 meses. Foram padronizadas radiografias de subtração digital para os três grupos no tempo 0, 3 e 6 meses. Os resultados demonstraram que a perda óssea alveolar ocorreu somente no grupo controle, mas não no grupo flurbiprofeno, e no grupo ketorolac de trometamine. Observou-se ainda que ocorreu a redução do nível de PGE no fluido do sulco gengival, e que a melhora no índice gengival não teve nenhuma relação com o uso destes medicamentos.

Observou-se também que o ketorolac tópico preservou mais osso do que flurbiprofeno, indicando que o uso tópico de ketorolac pode contribuir no tratamento de periodontite do adulto.

DISCUSSÃO

Os estudos relatados demonstram que o uso das DsAINE como adjunto ao tratamento periodontal, teve como objetivo a interferência no metabolismo da reabsorção óssea, através do controle dos mediadores biológicos, principalmente as prostaglandinas.

Autores como WILLIAMS et al.¹⁸ e OFFENBACHER et al.¹² relatam que os DsAINE são potentes inibidores da enzima cicloxigenase, que participa do metabolismo do ácido araquidônico, um dos principais produtos que influenciam a progressão da doença periodontal.

Usando também a indometacina em animais, WILLIAMS et al.¹⁸ compararam o seu emprego com o flurbiprofeno, e encontraram semelhança no bloqueio do metabolismo do ácido araquidônico, onde ambos apresentaram bons resultados.

A ação do flurbiprofeno sistêmico é superior a do flurbiprofeno tópico, já que o primeiro inibe a reabsorção óssea enquanto que o segundo apenas controla a progressão da doença periodontal; segundo estudos de WILLIAMS et al.¹⁹. O grupo de HOWELL et al.³ avaliou também a ação do naproxeno (DsAINE) na inibição da perda óssea alveolar em animais com periodontite. Nos grupos estudados observou-se que o naproxeno impedia a perda óssea alveolar durante o período de tratamento periodontal.

Em 1991, JEFFCOAT et al.⁷ estudaram 15 pacientes com periodontite de progressão rápida, usando o naproxeno como adjunto na terapia periodontal básica. Observaram que aqueles pacientes tratados medicados obtiveram uma redução na perda óssea alveolar, através da diminuição do metabolismo ósseo, e quando avaliados por subtração radiográfica, evidenciaram ganho ósseo.

CONCLUSÕES

O uso de antiinflamatórios não-esteróides (DsAINE) como adjunto às terapias periodontais (além dos antibióticos, antissépticos e demais antimicrobianos), está sendo continuamente pesquisado, levando em consideração a posologia no tempo de uso, concentração da droga e características clínicas da doença periodontal. Fica claro que estes medicamentos podem ser utilizados em periodontia, buscando sempre avaliar a condição sistêmica dos pacientes, para obtenção de bons resultados clínicos.

É determinante saber que o metabolismo do ácido araquidônico produz mediadores químicos responsáveis pelo desencadeamento da resposta inflamatória na doença periodontal, como a prostaglandina, a prostaciclina, o tromboxano e o leucotrieno. A prostaglandina (especialmente a da série E), é um dos mais potentes estimuladores da reabsorção óssea e provável mediador nas doenças de perda óssea (RAISZ et al.¹⁶). Sendo assim, um provável agente da patogênese da doença periodontal.

Desta forma, a inibição da enzima cicloxigenase para o controle do processo da doença periodontal, parece ser de extrema importância, evidenciando um significativo impacto na progressão da doença periodontal. Com o uso das DsAINE que atuam sobre o metabolismo do ácido araquidônico, inibindo a produção de mediadores químicos pró-inflamatórios, os quais participam diretamente no estímulo à reabsorção óssea e subsequente perda óssea periodontal, obteremos um melhor controle da progressão da doença e um ganho no aparato de inserção periodontal. Por isso, o uso destes farmacoterápicos pode servir como potente auxiliar na terapia periodontal básica, agindo diretamente no controle do metabolismo ósseo na doença periodontal.

ABSTRACT

The objective of this literature review is to approach the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of periodontal disease, and increase the interest about these drugs by dental surgeons. These medications have action in the metabolism of arachidonic acid that have inflammatory mediators such as prostaglandin's final product, which will stimulate bone resorption and consequent bone loss. The NSAIDs have a significant influence in periodontal treatment, because they inhibit the metabolism of arachidonic acid by cyclooxygenase, making a better control in the disease progress. This study refers to such medications: indometacin, flurbiprofen, ibuprofen, piroxicam and naproxen.

KEY WORDS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Periodontal Disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HANADA e OGA - Antiinflamatórios. In: ZANINI e OGA. Farmacologia Aplicada. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 1985. p. 433-445.
2. HEASMAN, P. A. et al. Flurbiprofen in human crevicular fluid analyzed by high - performance liquid chromatography. J. Periodont. Res., v. 25, p. 88 - 92, 1990.
3. HOWELL, T. H.; FIORELLINI, J.; WEBER, H. P. & WILLIAMS, R.C. Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs. J. Periodont Res., v. 26, p. 180 - 183, 1991.
4. HOWELL, T. H.; JEFFCOAT, M. K.; GOLDHABER, P.; REDDY, M. S.; KAPLAN, M.L.; JOHNSON, H.G.; HALL, C. M. & WILLIAMS, R. C. Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. J. Periodont. Res., v. 26, p. 498 -501, 1991.

5. JEFFCOAT, M.K.; WILLIAMS, R.C.; REDDY, M.S.; ENGLISH, R. & GOLDHABER, P. Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *J. Periodont. Res.*, v.23, p. 381 - 385, 1988.
6. JEFFCOAT, M.K.; REDDY, M.S.; HAIGH, S.; BUCHANAN, W.; DoYLE, M. J.; MEREDITH, M.P.; NELSON, S.L.; GOODALE, M.B. & WEHMEYER, K.R. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J. Periodontol*; v. 66, p. 329 - 338, May 1995.
7. JEFFCOAT, M. K.; PAGE, R.C.; REDDY, M.S.; WANNAWISUTE, A.; WAITE, P., PALCANIS, K.; COGEN, R.; WILLIAMS, R.C. & BASCH, C. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J. Periodont. Res.*, v. 26, p. 415 - 421, 1991.
8. JOHNSON, R. H.; ARMITAGE, G.C; FRANCISCO, C. & PAGE, R.C. Assessment of the efficacy of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, naprosyn, in the treatment of gingivitis. *J. Periodont. Res.*, v.25, p.230-235., 1990.
9. KORNMAN, K.S.; BLODGETT, R.F.; BRUNSVOLD, M. & HOLT, S.C. Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate *Macaca fascicularis*. *J. Periodont. Res.*, v. 25, p. 300 - 307, 1990.
10. MODÉER, T; LJUNGGREN, Ö. & LERNER, U. H. Bradykinin - 2 receptors - mediated release of 3H - arachidonic acid and formation of prostaglandin E2 in human gingival fibroblasts. *J. Periodont. Res.*, v. 25, p. 358 - 363, 1990.
11. MUNDY, G.R. Inflammatory mediators and the destruction of bone. *J. Periodont. Res.*, v. 26, p. 213 - 217, 1991.
12. OFFENBACHER, S.; ODLE, B.M.; GRAY, R.C. & VAN DYKE, T.E. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal

disease status of adult and juvenile periodontitis patients. J. Periodontol, v. 19, p. 1 - 13, 1984.

13. OFFENBACHER, S.; ODLE, B.M.; BRASWELL, L.D.; JOHNSON, H.G.; HALL, C.M.; Mc CLURE, H.; ORKIN, J.L.; STROBERT, E.A. & GREEN, M.D. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. J. Periodont. Res., v. 24, p. 63 - 74, 1989.

14. OFFENBACHER, S.; HEASMAN, P.A. & COLLINS, J.G. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. J. Periodontol, v. 64, p. 432 - 444, 1993

15. RAISZ, L. et al. Effect of prostaglandin endoperoxides and metabolites on bone resorption in vitro. Nature. v. 267, p.532 - 534, 1977. In: World Workshop on periodontology. Annals of periodontology. v. 1, n.º 1, Nov. 1996.

16. SALVI, G. E.; COLLINS, J.G.; LANG, N.P.; WILLIAMS, R.C. & OFFENBACHER, S. Non - steroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs) in: Proceedings of the 2nd European Workshop on periodontology. Chemicals in periodontics. Ed. Quintessence., Fev, 1996.

17. WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S.; JEFFCOAT, M.K.; HOWELL, T. H.; JOHNSON, H.G.; HALL, C.M.; WECHTER, W.J. & GOLDHABER, P. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: Effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. J. Periodont. Res., v. 23, p. 134 - 138, 1988.

18. WILLIAMS, R. C.; JEFFCOAT, M.K.; HOWELL, T.H.; REDDY, M.S.; JOHNSON, H.G. HALL, C.M. & GOLDHABER, P. Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. J. Periodontol Res. , v. 23, p. 166-169, 1988.

19. WILLIAMS, R. C.; JEFFCOAT, M.K.; HOWELL, T.H.; ROLLA, A.; STUBBS, D.; TEOH, K.W.; REDDY, M.S. & GOLDHABER, P. Altering the progression of human alveolar bone loss with non- steroidal anti - inflammatory drug flurbiprofen. J.Periodontol.. v. 60, p. 485 - 490, 1989.

20. WILLIAMS, R. C. Periodontal disease. The New England Journal of Medicine. v. 322, p. 373 - 382, 1990.

21. WILLIAMS, R.C. Perspectivas futuras na terapia antiinflamatória. In: GENCO, R.J.; Cohen, D.W. e Goldman, H.M. Periodontia Contemporânea. 1ª ed. São Paulo. Ed. Santos, 1996. p. 683-6

*** Doutoranda em Odontologia/UFRJ, Mestre e Especialista em Periodontia/UFRJ,
Professora Curso de Especialização em Periodontia EAP-ABO/ES**

**** Especialista em Periodontia pela EAP-ABO/ES**

***** Aluna de Graduação do Curso de Odontologia da UFES**

****** Doutor/USP, Professor Titular do Depart. Odont. Prev. Comunitária - UERJ/
UFRJ**

