

FACULDADE SETE LAGOAS
BIBLIOTECA PROFESSOR DOUTOR PAULO NEVES DE CARVALHO

MARIELLE DE PAULA MAURICIO

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E A OSSEOINTEGRAÇÃO

ITAJAÍ
2016

MARIELLE DE PAULA MAURICIO

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E A OSSEOINTEGRAÇÃO

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de Implantodontia.

Área de Concentração: Implantodontia

Orientadores: Prof. Francisco Patiño, MSc.

Co-orientadora: Prof. Juliana Sedrez Reis Patiño, Dra

ITAJAÍ

2016

Mauricio, Marielle de Paula
Anti-inflamatórios não esteroidais e a
osseointegração/Marielle de Paula Maurício – 2016

28f.

Orientador: Francisco Patiño.

Co-orientadora: Juliana Sedrez Reis Patiño.

Monografia (especialização) - Faculdade Sete Lagoas, 2016.

1. AINES. 2. Reparo ósseo. 3. Osseointegração.

I. Título.

II. Francisco Patiño.

FACULDADE SETE LAGOAS
BIBLIOTECA PROFESSOR DOUTOR PAULO NEVES DE CARVALHO

Monografia intitulada “**Anti-inflamatórios não esteroidais e a osseointegração**”
de autoria de Marielle de Paula Mauricio, aprovada pela banca examinadora
constituída pelos seguintes professores

Prof. Francisco Patiño, MSc – BIOEDUC – Orientador

Prof^a. Juliana Sedrez Reis Patiño – BIOEDUC – Coorientador

Prof. Abelardo Nunes Lunardelli – Prof. Convidado

ITAJAÍ ____ de _____ de 2016.

RESUMO

AINES convencionais e seletivos de COX-2 podem interferir no processo de reparo ósseo e na osseointegração, sendo que os mecanismos ainda precisam ser elucidados. Há evidências de que a enzima COX-2 regula o processo de osteogênese apresentando importante papel nesta ação. O objetivo deste trabalho é discutir a influência dos AINES sobre o metabolismo do tecido ósseo e sua formação ao redor de implantes, principalmente para pacientes que fazem uso contínuo deste fármaco.

Palavras-chaves: AINES, reparo ósseo, osseointegração.

ABSTRACT

Conventional NSAIDs and selective COX-2 may interfere with bone repair and osseointegration, and the mechanisms remain to be elucidated. There is evidence that COX -2 enzyme regulates the process of osteogenesis presenting important role in this action. The objective of this paper is to discuss the influence of NSAIDs on the metabolism of bone and their formation around implants, especially for patients who continued use of this drug.

Keywords: NSAIDs, bone repair, osseointegration.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. PROPOSIÇÃO	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1. Processo inflamatório e reparo ósseo	10
3.2. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	14
3.3. Reparo ósseo ao redor de implantes	Erro! Indicador não definido.
4. METODOLOGIA.....	Erro! Indicador não definido.
5. DISCUSSÃO	18
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1 INTRODUÇÃO

A implantodontia apresenta-se como uma área de grande importância para melhoria na qualidade de vida dos pacientes desdentados e parcialmente desdentados. Com o passar dos anos as técnicas cirúrgicas e terapêuticas tem evoluído visando adequar-se a demanda da população que apresenta maior expectativa de vida.

Assim, grande parte dos pacientes atendidos na clínica odontológica faz uso crônico ou esporádico de fármacos como anti-inflamatório não esteroidais (AINES), em casos de doenças crônicas como osteoartrite e artrite reumatóide (LEMMEL *et al.*, 1997). Porém, verificou-se que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), principalmente quando utilizados em períodos extensos, interferem no reparo ósseo podendo promover alterações no metabolismo do tecido ósseo e atrasar o processo de reparo de fraturas (SATO *et al.*, 1997; GIANNOUDIS *et al.*, 2001; SIMON *et al.*, 2002; ARIKAWA *et al.*, 2002; GURGEL *et al.*, 2005), sendo um fato importante a se considerar no prognóstico da terapia com implantes, visto que a qualidade do tecido ósseo é importante para maior taxa de sucesso no tratamento.

Segundo Lindh *et al.*(2004), quantidade, densidade e qualidade do tecido ósseo são fatores que interferem no resultado do tratamento com implantes. Pois, o tecido ósseo é complexo, e sua qualidade compreende vários parâmetros microscópicos, morfológicos, moleculares e biomecânicos como a forma, nível de mineralização e microarquitetura trabecular ou cortical (BECKER *et al.*, 1997; BERGKVIST *et al.*, 2004; OSTMAN *et al.*, 2006; HERRMANN *et al.*, 2007; ALSAADI *et al.*, 2008).

Levando em consideração esses fatores e que estudos têm demonstrado que determinadas condições sistêmicas, desordens metabólicas ou intervenções farmacológicas podem alterar o reparo ósseo ao redor de implantes (STEENBERGHE *et al.*, 2002; DUARTE *et al.*, 2003; KAROUSSIS *et al.*, 2004; MOMBELLI; CIONCA, 2006), o objetivo deste estudo é fazer uma levantamento bibliográfico para verificar qual é a influência dos AINES no reparo ósseo e consequentemente na osseointegração de implantes dentários.

2 PROPOSIÇÃO

Analisar, através de uma revisão de literatura, a influência dos AINES sobre o metabolismo do tecido ósseo e sua formação ao redor de implantes, principalmente para pacientes que fazem uso contínuo deste fármaco.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Processo inflamatório e reparo ósseo

No processo inflamatório, a liberação de ácido araquidônico no interior das células ocorre pela ativação da enzima fosfolipase A2, que age sobre os fosfolipídios das membranas celulares das células associadas à inflamação (VANE; BOTTING, 1995; ANDRADE *et al.*, 2000).

São duas as vias de metabolização do ácido araquidônico a via da cicloxigenase (COX) ou da via lipoxigenase (VANE; BOTTING, 1995; ANDRADE *et al.*, 2000). Pela via da cicloxigenase, o ácido araquidônico forma cicloendoperóxidos intermediários instáveis, tais como prostaglandina, prostaciclina e tromboxanas (NEEDLEMAN *et al.*, 1986). Por meio da via lipoxigenase, o ácido araquidônico é metabolizado, principalmente, em leucotrienos (SEYMOUR; HEASMAN, 1988).

A via cicloxigenase é subdividida comumente em duas outras vias a cicloxigenase-1 (COX-1) e a cicloxigenase-2 (COX-2) (XIE *et al.*, 1991). A enzima COX-1, denominada constitutiva, é encontrada na maior parte dos tecidos e controla mecanismos fisiológicos do organismo (mucosa gástrica, plaquetas, endotélio e rins), regulando a atividade celular e promovendo homeostasia (VANE *et al.*, 1998). A COX-2, denominada induzida ou patológica, tem sua quantidade aumentada substancialmente sob qualquer estímulo inflamatório é produzida em resposta a uma variedade de estímulos pró-inflamatórios como, por exemplo, as citocinas, fatores de crescimento ou lipopolissacarídeos bacterianos (O'SULLIVAN *et al.*, 1992; MASFERRER *et al.*, 1994; LARA, 1998; WADLEIGH; HERSCHMAN, 1999). Está associada também à dor, à febre e aos mecanismos de carcinogênese (LEE *et al.*, 1992; SCHWARTZ *et al.*, 1999).

A enzima COX-1 tem seu papel na gênese da resposta inflamatória e, por outro lado, a enzima COX-2 pode participar de importantes eventos fisiológicos, nem sempre estando vinculada a processos patológicos e inflamatórios (LARA, 1998).

Os hormônios agem em conjunto com fatores locais como citocinas e fatores de crescimento, para regular o metabolismo ósseo, sua formação e absorção. Devem atuar em concentrações precisas e estabelecendo interações sinérgicas ou antagônicas para garantir que as funções celulares mantenham-se corretamente.

Além disso, a liberação de prostaglandinas (PGs) está ligada com a regulação do metabolismo ósseo em condições fisiológicas e patológicas (RAISZ, 1999; RAISZ, 2001; HARDER; NA, 2003; OKADA *et al.*, 2003). Essas são responsáveis por mediar importantes eventos relacionados ao processo de formação e reparo ósseo e em determinadas circunstâncias, estimular a reabsorção óssea (KAWAGUCHI *et al.*, 1995). Podem ser produzidas por osteoblastos de maneira auto-regulada, sendo que as PGs ocasionalmente regulam sua própria produção (PILBEAN *et al.*, 1997). As PGs são capazes de aumentar a atividade osteoblástica e a formação óssea, interferindo positivamente na diferenciação dessas células (NORRDIN; SHIH, 1988).

Estes mediadores apresentam um importante papel no processo de reparo ósseo. A administração de PGE2 (prostaglandinas) ocasiona aumento na taxa de reparo de fraturas em muitos modelos animais (NORRDIN; SHIH, 1988; KELLER *et al.*, 1993), indicando que, de fato, tais metabólitos sejam necessários para que ocorra eficiente reparo ósseo.

No tecido ósseo as prostaglandinas, principalmente a PGE2, são produzidas pelo osteoblastos sob estímulo principalmente da COX-2, sendo a expressão regulada por hormônios, citocinas e fatores de crescimento que têm influência no metabolismo ósseo (RAISZ 1999; RAISZ, 2001; SIMON *et al.*, 2002, OKADA *et al.*, 2003).

3.2 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

Os antiinflamatórios podem ser denominados não esteroidais por não estarem relacionados a hormônios (LARA, 1998), ou esteroidais, sendo ligados ao hormônio glicocorticoide, conhecidos também como corticosteroides. Possuem uma ação antiinflamatória mais elevada que os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) por bloquearem a enzima fosfolipase A2, reduzindo, deste modo, não só a liberação de prostaglandinas, mas também de outros mediadores químicos tais como tromboxanas e leucotrienos (SEYMOUR; HEASMAN, 1988).

Os antiinflamatórios não esteroidais estão entre os medicamentos mais freqüentemente prescritos no mundo (EINHORN, 2002). São inibidores da atividade das cicloxigenase, portanto da síntese de prostaglandinas. Indicado para casos de dor agudas pós-operatórias ou crônicas como doenças reumáticas e

musculoesqueléticas (FRACON, 2009). Esses medicamentos podem ser usados para o tratamento de doenças como: artrite reumatoide, osteoartrite, artrite idiopática juvenil, 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). Em doenças em que ocorre o aumento da expressão da COX-2, com a espondilite anquilosante, gota, alguns tipos de cânceres, notadamente os de origem epitelial e do mal de Alzheimer (CHANDRASEKHARAN; SIMMONS, 2004; ARDOIN; SUNDY, 2006).

Os AINES convencionais inibem as duas vias da COX-1 e COX-2, podendo variar a intensidade de ação em cada via (EMERY, 1996). Segundo Sato *et al.* (1997), tanto COX-1 quanto COX-2 podem estar envolvidas com a osteogênese.

O uso prolongado destes AINES convencionais pode trazer consequências prejudiciais para a integridade do organismo, principalmente os quais inibem consideravelmente a enzima COX-1 (VANE; BOTTING, 1995; LARA, 1998), provocando efeitos adversos tais como desconforto abdominal, náuseas, vômitos, dispepsias, úlceras, hemorragia gastrintestinal e insuficiência renal (EMERY, 1996). Por essa razão a partir da década de 90 desenvolveu-se drogas antiinflamatórias não esteroidais com a finalidade de bloquear preferencialmente a enzima COX-2, produzida a partir de estímulos inflamatórios, sob condições patológicas, com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais no organismo e conferir maior segurança quando da utilização de AINES, principalmente no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, quando a mesma é utilizada por períodos extensos (GIERSE *et al.*, 1995; EMERY, 1996).

Os seletivos de COX-2 passaram a ter grande importância terapêutica, estão entre os fármacos mais utilizados para o tratamento de doenças. A COX-2 está ligada à maturação dos osteoblastos após o início do processo de formação óssea, sendo requerida em ambos os processos de ossificação endocondral e intramembranosa. Regula importantes fatores de transcrição os quais exercem papel fundamental na diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos (DUCY *et al.*, 1997; KOMORI *et al.*, 1997).

Ocorre uma interação entre os metabólitos da COX-2 e as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) no processo de reparo do tecido ósseo. Determinadas BMPs (BMP-2, BMP-4 e BMP-7), estimulam a diferenciação osteoblástica de células osteoprogenitoras e transdiferenciam células mesenquimais não osteogênicas em

células da linhagem osteoblástica (YAMAGUSHI *et al.*, 2000). Ocorre uma ação sinérgica entre fatores de transcrição induzidos por COX-2 e BMP-2 para que a diferenciação osteoblástica seja estimulada, tanto *in vitro* como *in vivo* (YANG *et al.*, 2003).

AINES seletivos COX-2 apresentam impacto na formação do tecido ósseo (GOODMAN *et al.*, 2002), podendo bloquear por completo o processo de ossificação endocondral. A atividade da COX-2 é necessária para que ocorra efetivo reparo ósseo (SIMON *et al.*, 2002).

Okada *et al.* (2000), sugeriram que a enzima COX-2 pode ser responsável por eventos associados ao tecido ósseo, relatando que camundongos com deficiência de COX-2 apresentaram menor densidade óssea quando comparados a animais normais, evidenciando a importância desta enzima no processo de osteogênese.

É citado na literatura que a enzima COX-2, não está associada apenas à inflamação, possui importante papel em determinados processos fisiológicos (MORHAM *et al.*, 1995; CHAKRABORTY *et al.*, 1996; MITCHELL; EVANS, 1998; OKADA *et al.*, 2000), exercendo papel fundamental na diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos (DUCY *et al.*, 1997; KOMORI *et al.*, 1997) diferentemente do que foi sugerido por muitos anos em alguns estudos (MASFERRER *et al.*, 1994; LARA, 1998).

Em estudo realizado por Zhang *et al.* (2002), verificou-se o papel das isoformas da COX sobre a ossificação endocondral e intramembranosa. Para a avaliação sobre o reparo ósseo endocondral, foram analisadas radiograficamente, fraturas ósseas confeccionadas em tíbias de camundongos nocautes para COX-1 ou COX-2 em um prazo de 7, 14 e 21 dias da confecção do defeito e comparadas aos animais controle, os quais expressavam normalmente tais enzimas. Estatisticamente houve diferença significativa, aos 14 dias e 21 dias, o grupo que não expressava COX-2 apresentou menor calcificação do calo ósseo quando comparado o grupo controle. Em nenhum dos períodos avaliados neste estudo foi constatada diferença no reparo ósseo entre o grupo controle e o grupo que não expressava COX-1. Similar ocorre na ossificação intramembranosa, onde a COX-2 é necessária para o reparo (ZHANG *et al.* 2002).

Goodman *et al.* (2002), compararam o efeito do naproxeno, um AINES convencional, com o rofecoxibe, seletivo COX-2, a respeito do crescimento ósseo ao redor de câmaras inseridas em tíbias de coelhos. Passando-se 6 semanas do

procedimento cirúrgico, os animais foram submetidos ao tratamento com naproxeno (110mg/kg/dia), adicionado à água ingerida pelos animais, e rofecoxibe (12,5mg/dia), inserido diretamente na cavidade oral dos mesmos, ambos administrados durante o período de 4 semanas. Histologicamente avaliou-se a quantidade de formação óssea e foi realizada avaliação imunohistoquímica de fosfatase alcalina. Nos grupos tratados com AINES a porcentagem de crescimento ósseo foi significativamente menor quando comparados ao grupo controle, que não recebeu medicação, ocorrendo redução do número de células positivas para fosfatase alcalina significativa apenas para o grupo tratado com rofecoxibe. Os autores sugeriram que ocorre maior impacto negativo sobre a formação do tecido ósseo para os AINES que inibem em maior intensidade a enzima COX-2.

Outro estudo avaliou utilizando exames radiográficos, mecânicos e histológicos o papel dos AINES inibidores de COX-2 e convencionais, no reparo ósseo de fraturas femurais em ratos, administrados via gavagem: celecoxibe (4mg/kg/dia) e rofecoxibe (3mg/kg/dia) seletivos COX-2, comparados ao AINES convencional, a indometacina (1mg/kg/dia). Os animais foram sacrificados após 2, 4, 6 e 8 semanas do dia da confecção da fratura e feitas as aferições. Os resultados radiográficos, mecânicos e histológicos demonstraram que os animais que receberam celecoxibe e rofecoxibe apresentaram redução ou completa ausência de reparo na região da fratura óssea, verificando-se prejuízo em menor proporção no reparo ósseo nos animais tratados com indometacina (SIMON *et al.*, 2002). Ao avaliarem os três métodos de exames em animais que não expressavam a enzima COX-2, após serem feitas fraturas no fêmur foi observado que estes animais, também apresentaram o processo de reparo da fratura óssea deficiente. Sendo assim, os autores sugeriram que celecoxibe e rofecoxibe promoveram maior prejuízo sobre o reparo de fraturas, podendo bloquear por completo o processo de ossificação endocondral e ressaltam que a atividade da COX-2 é necessária para que ocorra efetivo reparo ósseo (SIMON *et al.*, 2002).

Endo *et al.* (2005), avaliaram em ratos o efeito do etodolac, inibidor seletivo de COX-2, no reparo ósseo em fraturas criadas no fêmur de ratos. De acordo com os autores, a administração do AINES que preferencialmente inibe a COX-2 provoca prejuízo no reparo ósseo principalmente em suas fases iniciais.

Gurgel *et al.* (2005), investigaram em ratos o efeito do meloxicam, inibidor seletivo de COX-2, no reparo ósseo em defeitos de calvárias em ratos. Após a

confeção dos defeitos, distribuiu-se aleatoriamente os animais em 4 grupos de tratamento: 1- soro fisiológico por 15 dias; 2- soro fisiológico por 45 dias; 3- 3mg/kg de meloxicam por 15 dias; 4- 3mg/kg de meloxicam por 45 dias, esses receberam injeções subcutâneas diárias. Os preenchimentos ósseos na região do defeito foram histometricamente avaliados e os grupos tratados com meloxicam apresentaram uma redução significativa no reparo ósseo quando comparados com os respectivos grupos controle não sendo observada diferença entre os períodos experimentais. Os autores concluíram que o meloxicam 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 no período mais curto de administração da droga.

3.3 Reparo ósseo ao redor de implantes

O insucesso dos implantes dentais pode ser ocasionado por fatores exógenos como a experiência e técnica do operador, biocompatibilidade do material, características da superfície dos implantes e desenho do mesmo. Através de fatores endógenos locais, sendo eles, a quantidade e qualidade óssea, localização anatômica, presença de enxertos no leito receptor. Pode tratar-se também de fatores endógenos sistêmicos como a presença de desordens do organismo, hábitos do paciente, uso contínuo de medicamentos (STEENBERGHE *et al.*, 2003).

Reddy *et al.* (1990), examinaram o efeito da administração sistêmica de flurbiprofeno no reparo ósseo posteriormente à colocação de implantes dentais que foram instalados em 4 pacientes. No período pós-operatório, 2 dos pacientes receberam 100mg de flurbiprofeno, por 3 meses 2 vezes ao dia e os outros 2 pacientes não receberam medicação. Utilizou-se o método de subtração radiográfica para avaliar radiografias do pós-operatório imediato e de 4 meses após a instalação dos implantes. Os parâmetros eram 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.

Similar estudo foi feito por Jacobsson *et al.*(1994), onde foram utilizados 10 coelhos, que receberam implantes recobertos com hidroxiapatita inseridos no fêmur. Destes 5 animais receberam 30mg de diclofenaco, via intramuscular, diariamente, durante 1 semana após a colocação dos implantes. Os demais animais não foram submetidos à terapia com AINES, sendo utilizados como controle. Após o período de 3 semanas da colocação dos implantes, as avaliações foram realizadas utilizando teste mecânico. Foi concluído 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.

Jeffcoat *et al.* (1995), fizeram análise clínica do efeito do flurbiprofeno na osseointegração após a cirurgia de implantes na mandíbula em 29 pacientes, sendo esses designados a receberem flurbiprofeno nas dosagens de 50 ou 100mg/kg, 2 vezes ao dia, durante o período de 3 meses, a partir do dia da instalação dos implantes. Um grupo de pacientes não recebeu medicamento. Foram realizadas radiografias no pós-operatório imediato, após 3, 6, 9 e 12 meses, para posterior avaliação por meio de subtração radiográfica, sendo que no terceiro mês foi feita a colocação da carga protética. Os pacientes tratados com flurbiprofeno na dose de 100mg/kg apresentaram menor perda óssea entre o terceiro e sexto mês em relação aos demais grupos, não sendo observadas diferenças na quantidade óssea ao redor de implantes entre os grupos nas avaliações posteriores.

Em estudo feito por Ribeiro *et al.* (2007), foi avaliado o efeito do meloxicam sobre o reparo ósseo ao redor de implantes. A amostra foi composta de 34 ratos adultos, instalou-se nas tíbia um implante de titânio 4mm x 2,2mm. Dividiu-se os animais em 2 grupos: o controle (n=17) recebendo solução salina e o grupo de estudo (n=17) que foi administrado o meloxicam via subcutânea na dosagem de 3mg/kg. Após 60 dias os animais foram sacrificados e as tíbias analisadas em microscópio de luz com relação a extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, preenchimento do tecido ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante, porcentagem de tecido ósseo na região adjacente às roscas e posteriormente foi realizada análise estatística entre os grupos. Ao final do presente estudo, foram incluídos para análise estatística 17 animais do grupo teste e 14 animais do grupo controle, por terem sido perdidas algumas amostras. As comparações intergrupo demonstraram que o meloxicam interferiu negativamente no reparo ósseo ao redor dos implantes de titânio, tanto no osso cortical quanto no osso

medular. Para osso cortical diferenças estatisticamente significante foram observadas com relação à porcentagem de contato osso implante, porcentagem de preenchimento do tecido ósseo dentro dos limites das roscas e porcentagem de osso adjacente às roscas entre os grupos controle e teste. Além disso, para a região osso medular, a análise dos dados mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em todos os parâmetros analisados. Concluiu-se neste estudo que a dose administrada influencia negativamente a formação óssea ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos, tanto no osso cortical quanto no osso medular.

4 METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado tendo como suporte a metodologia exploratória descritiva. Desenvolvido através da análise qualitativa sustentado por pesquisa bibliográfica realizada buscando informações conceituais e atualizadas coletadas em capítulos de livros, artigos científicos nacionais e internacionais datando desde 1980 até 2014.

Compõem também esta busca, as bases de dados via on line científicas Méd line, BBO, LILACS e Scielo utilizando as palavras-chaves: “AINES; reparo ósseo; osseointegração”, como descritores do assunto.

Os critérios de inclusão utilizados foram os idiomas inglês e português; trabalhos que abordassem conceitos, variáveis e discussões sobre o tema.

Além disso, na seleção bibliográfica houve atenção especial para que os trabalhos escolhidos fossem dos autores mais conceituados da implantodontia com o intuito de aprimorar o texto final do trabalho.

Entre os trabalhos encontrados e analisados foram selecionados aqueles que estavam especificamente relacionados com o assunto e que corroboravam para a finalização desta revisão de literatura.

5 DISCUSSÃO

Na literatura há pouca informação sobre a influência de tais medicamentos na osseointegração de implantes, porém os estudos realizados apresentam indícios da influência destes (REDDY *et al.*, 1990; JACOBSSON *et al.*, 1994; JEFFCOAT *et al.*, 1995; RIBEIRO *et al.*, 2007).

A presença de COX-2 é importante para que haja expressão adequada dos fatores críticos no processo de formação óssea associada ao reparo (Zhang *et al.*, 2002). Duncan e Turner (1995) e Forwood (1996) corroboram com tais observações verificando que a formação óssea em resposta ao estresse mecânico é mediada pela COX-2.

Estudos realizados com AINES não seletivos incluindo ibuprofeno (LINDHOLM; TORNKVIST, 1981; OBEID *et al.*, 1992; YAZDI *et al.*, 1992; ALTMAN *et al.*, 1995), ácidoacetilsalicílico (ALLEN *et al.*, 1980; YAZDI *et al.*, 1992), diclofenaco sódico (AKMAN *et al.*, 2002) e naproxeno (GOODMAN *et al.*, 2002) têm demonstrado inibição no processo de reparo ósseo em diversas situações experimentais como: em osteotomias confeccionadas em tíbias de coelhos (KELLER *et al.*, 1989), em fraturas na junção têmporo-mandibular de ratos (OBEID *et al.*, 1992), em defeitos confeccionados na ulna de coelhos associados a enxertos de matriz óssea desmineralizada (HO *et al.*, 1995, 1998), no reparo de fraturas no fêmur (ALTMAN *et al.*, 1995), na tíbia de ratos (LINDHOLM; TORNKVIST, 1981; AKMAN *et al.*, 2002), mas ainda existem poucos relatos específicos à osseointegração.

Com o uso mais frequente dos AINES que inibem preferencialmente ou especificamente a enzima COX-2, diversos estudos foram realizados com o propósito de também investigar o papel desse tipo de antiinflamatório não esteroidal seletivo sobre o processo de reparo ósseo (GOODMAN *et al.*, 2002; SIMON *et al.*, 2002; BERGENTOCK *et al.*, 2005; ENDO *et al.*, 2005; GURGEL *et al.*, 2005; LEONELLI *et al.*, 2006).

Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram 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), porém pouco estuda-se direcionadamente à influência que tais medicamentos podem ocasionar sobre a osseointegração de implantes.

Orienta-se que para paciente que utilizam drogas inibidoras de COX-2 diariamente, por longos períodos deve-se ter cautela ao optar por terapia com implantes (REDDY *et al.*, 1990; JACOBSSON *et al.*, 1994; RIBEIRO *et al.*, 2006). Há necessidade de mais estudos que avaliem o papel do uso contínuo dessas drogas previamente à colocação de implantes.

Não contra indica-se a administração de AINES seletivos no pós-operatório (RIBEIRO *et al.*, 2006), porém estudos demonstram que a utilização de meloxicam nos primeiros dias de reparo apresentou maior prejuízo sobre o processo de formação óssea, não exercendo efeitos negativos adicionais significantes no período subsequente. Nas duas primeiras semanas de reparo a atividade osteogênica é mais intensa devido à elevada produção e atividade de COX-2, níveis de PGs, importantes no processo de formação óssea (DEKEL *et al.*, 1981; HO *et al.*, 1999; ZANG *et al.*, 2002; GERSTENFELD *et al.*, 2003).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verifica-se na literatura que o uso de AINES tem influência negativa no reparo ósseo principalmente em casos de uso contínuo do medicamento, porém faz-se necessário uma avaliação mais criteriosa com relação à instalação de implantes dentários, visto existem pouco estudos clínicos odontológicos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKMAN S, GOGUS A, SENER N, BILGIC B, AKSOY B, SECKIN F. Effect of diclofenac sodium on union of tibial fractures in rats. **Adv Ther.** 2002; 19(3): 119-5.
- AKMAN S; GOGUS A; SENER N; BILGIC B; AKSOY B; SECKIN F. Effect of diclofenac sodium on union of tibial fractures in rats. **Adv Ther.** 2002; 19(3): 119-5.
- 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.
- ALLEN H.L; WASE A; BEAR W.T. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. **Acta Orthop Scand.** 1980; 51(4):595-600.
- ALSAADI, G.; QUIRYNEN, M.; MICHILES, K.; TEUGHEL, W.; KOMAREK, A. e VAN STEENBERGHE, D. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. **Journal of Clinical Periodontology.** v 35, p. 51-57, 2008
- ALTMAN R.D; LATTA L.L; KEER R; RENFREE K; HORNICEK F.J; BANOVA K. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. **J Orthop Trauma.** 1995; 9(5): 392-400.
- ALTMAN R.D; LATTA L.L; KEER R; RENFREE K; HORNICEK F.J; BANOVA K. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. **J Orthop Trauma.** 1995; 9(5): 392-400.
- ANDRADE E.D; RANALI J.; VOLPATO M.C. Uso de medicamento na prevenção do controle e da dor. In: de Andrade E.D., organizador. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* São Paulo; Editora Artes Médicas, Divisão Odontológica; 2000, p. 45-64.
- ARDOIN S.P; SUNDY J.S. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Curr Opin Rheumatol,** 18, n. 3, p. 221-6, 2006.
- 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.
- BECKER, W.; BECKER, B.E.; ISRAELSON, H.; LUCCHINI, J.P.; HANDELSMAN, M.; AMMONS, W.; ROSENBERG, E.; ROSE, L.; TUCKER, L.M. e LEKHOLM, U. One-step surgical placement of branemark implants: A prospective multicenter clinical study. **The International Journal of Oral e Maxillofacial Implants.** v. 12 p. 454-462, 1997.
- BERGENSTOCK M; MIN W; SIMON A.M, Sabatino C, O'Connor JP. A comparison between the effects of acetaminophen and celecoxib on bone fracture healing in rats. **J Orthop Trauma.** 2005; 19(10): 717-23.

BERGKVIST, G.; SAHLHOLM, S.; NILNER, K. e LINDH, C. Implant-supported fixed prostheses in the edentulous maxilla. A 2-year clinical and radiological follow-up of treatment with non-submerged ITI implants. **Clinical Oral Implants Research**. v. 15 p. 351-359, 2004.

BILEZIKIAN J. P; RAISZ L. G.; RODAN G. A. Principles of Bone Biology. San Diego, California: **Academiz Press**. Inc., 1996.

CHAKRABORTY I; DAS S.K; WANG J; DEY S.K. Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. **J Mol. Endocrinol**. 1996; 16(2): 107-22.

CHANDRASEBHARAN N.V; SIMMONS D.L. The cyclooxygenases. **Genome Biology**, v. 5, n. 9, p. 1-7, 2004.

DEKEL S; LENTHALL G; FRANCIS M.J; Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits. **J Bone Joint Surg Br**. 1981; 63: 185-9.

DUARTE P.M.; CÉSAR NETO J.B.; GONÇALVES P.F.; SALLUM E.A., NOCITI J.R. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants. A histometric study in rats. **Implant Dentistry**. 2003; 12: 340-5.

DUCY P; ZHANG R; GEOFFROY V; RIDALL A.L; KARSENTY G. A transcriptional activator of osteoblast differentiation. **Cell** 1997; 89: 747-54.

DUCY P; ZHANG R; GEOFFROY V; RIDALL AL; KARSENTY G. A transcriptional activator of osteoblast differentiation. **Cell** 1997; 89: 747-54.

DUNCAN R.L, TURNER C.H. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. **Calcif Tissue Int**. 1995; 57: 344–58.

EINHORN T.A. Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? **J Bone Miner Res**. 2002; 17(6): 977-8.

EMERY P. Clinical implications of selective cyclooxygenase-2 inhibitor. **Scand J Rheumatol**. 1996; 102 Suppl 1: 23-8.

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.

FORWOOD M.R. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. **J Bone Miner Res** 1996; 11:1688- 93.

GERSTENFELD L.C; 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):670-5.100.

GIANNOUDIS P.V.; MACDONALD D.; MATTHEWS S.J.; SMITH R.M.; FURLONG J., 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.

GIERSE J.K; HAUSER S.D; CREELY D.P; KOBOLDT C; RANGWALA S.H; ISAKSON P.C. *et al.* expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase. **Biochem J.** 1995; 305: 479-84.

GOODMAN S; 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.

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.

GURGEL B.C.V.; RIBEIRO F.V.; SILVA M.A.D.; NOCITI JUNIOR F.H.; SALLUM A.W.; SALLUM E.A.; Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. **Pesqui Odontol Bras.** 2005; 19(4): 312-6.

GURGEL B.C.V; RIBEIRO F.V; SILVA M.A.D; NOCITI JUNIOR F.H; SALLUM A.W; SALLUM E.A, *et al.* Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. **Pesqui Odontol Bras.** 2005; 19(4): 312-6.

HARDER A T; AN Y. H. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: A Concise Review. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, p. 807-815, 2003.

HERRMANN, I.; KULTJE, C.; HOLM, S. e LEKHOLM, U. A study on variances in multivariate analyses of oral implant outcome. **Clinical Implant Dentistry and Related Research** v. 9 p. 6-14, 2007

HO M.L; CHANG J.K; CHUANG L.Y; HSU H.K; WANG G.J.Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on osteoblastic functions. **Biochem Pharmacol.** 1999; 58(6): 983-90.

JACOBSSON S.A; 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.

JACOBSSON S.A; 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.

JEFFCOAT M.K; REDDY M.S; WANG I.C; MEUNINGHOFF L.A; FARMER J.B; KOTH D.L. The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants. **J Am Dent Assoc.** 1995; 126(3): 305-11.

KAROUSSIS I.K.; MÜLLER S.; SALVI G.E.; HEITZ-MAYFIELD L.J.A.; BRÄGGER U.; LANG N.P. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. **Clin Oral Impl Res.** 2004; 15(1): 1-7.

KAWAGUCHI H; PILBEAM C.C; HARRISON J.R; RAISZ L.G. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. **Clin Orthop Relat Res.** 1995; 313: 36-46.

KAWAGUCHI H; PILBEAM CC; HARRISON J.R; RAISZ L.G. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. **Clin Orthop Relat Res.** 1995; 313: 36-46.

KELLER J.C; TRANCIK T.M; YOUNG F.A; MARY E. Effects of indomethacin on bone ingrowth. **J Orthop Res.** 1989; 7(1): 28-34.

KELLER J; KLAMER A; BAK B; SUDER P. Effect of local prostaglandin E2 on fracture callus in rabbits. **Acta Orthop Scand.** 1993; 64(1):59-63.

KLEIN-NULEND J; BURGER E.H; SEMEINS C.M; RAISZ L.G; PILBEAM C.C. Pulsating fluid flow stimulates prostaglandin release and inducible prostaglandin G/Hsynthase mRNA expression in primary mouse bone cells. **J Bone Miner Res.** 1997; 12(1): 45-51.

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.

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.

LARA P.M. Os eicosanóides nos processos inflamatórios. In: Fascículo de atualização farmacológica da inflamação. **Bios Comunicação e Editora Ltda**, 1998.

LARA PM. Os eicosanóides nos processos inflamatórios. In: Fascículo de atualização farmacológica da inflamação. **Bios Comunicação e Editora Ltda**, 1998.

LEE S.H; SOYOOLA E; CHANMUGAM P; HART S; SUN W; ZHONG H, *et al.* Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. **J Biol Chem.** 1992; 267(36): 25934-8.

LEMMEL E. M.; BOLTEN W.; BURGOS-VARGAS R.; PLATT P.; NISSILA M.; SAHLBERG D. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.** 1997; 24(2): 282-90.

LEMMEL E.M; 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.

LEONELLI S., GOLDBERG B.A; SAFANDA J; BAGWE M.R; SETHURATNAM S; KING S.J. Effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing. **Am J Orthop.** 2006; 35(2): 79-84.

LINDH, C.; OBRANT, K.; PETERSSON, A. Maxillary bone mineral density and its relationship to the bone mineral density of the lumbar spine and hip. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** v. 98 p.102-9, 2004.

LINDHOLM T.S, TORNKVIST H. Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the anti-inflammatory drug ibuprofen. An experimental study on adult rat with fracture. **Scand J Rheumatol**. 1981; 10(1): 38-42.

LINDHOLM T.S; TORNKVIST H. Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the anti-inflammatory drug ibuprofen. An experimental study on adult rat with fracture. **Scand J Rheumatol**. 1981; 10(1): 38-42.

MASFERRER J.L; ZWEIFEL B.S; MANNING P.T; HAUSER S.D; LEAHY K.M; SMITH W.G, *et al*. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1994; 91(8): 3228-32.

MASFERRER J.L; ZWEIFEL B.S; MANNING P.T; HAUSER S.D; LEAHY K.M; SMITH W.G, *et al*. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1994; 91(8): 3228-32.

MITCHELL J.A; AKARASEREENONT P; THIEMERMANN C; FLOWER R.J; VANE J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1993; 90(24): 11693-7.

MITCHELL J.A; EVANS T.W. Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target. **Inflamm res**. 1998; 47 suppl 2: S88-92.

MOMBELLI A.; CIONCA N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. **Clin Oral Implants Res**. 2006; 17 Suppl 2: 97-103.

MORHAM S.G; LANGENBACH R; LOFTIN C.D; TIANO H.F; VOULOUMANOS N; JENNETTE J.C *et al*. prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. **Cell** 1995; 83(3): 473-82.

NEEDLEMAN P; TURK J, JAKSCHIK B.A; MORRISON A.R; LEFKOWITH J.B. Arachidonic acid metabolism. **Annu Rev Biochem**. 1986; 55: 69-102.

NOBLE S; BALFOUR J.A. Meloxicam: new drug profile. **Drugs** 1996; 51(3): 424-30.

NORRDIN R.W; SHIH M.S. Systemic effects of prostaglandin E2 on vertebral trabecular remodeling in beagles used in a healing study. **Calcif Tissue Int**. 1988; 42(6): 363-8.

NORRDIN RW, SHIH MS. Systemic effects of prostaglandin E2 on vertebral trabecular remodeling in beagles used in a healing study. **Calcif Tissue Int**. 1988; 42(6): 363-8.

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.

OKADA Y; LORENZO J.A; FREEMAN A.M. Prostaglandin G H synthase-2 is required for maximal formation of osteoclast-like cells in culture. **J Clin Invest**. 2000; 105(6): 823-32.

OKADA Y; PILBEAN C; RAISZ L; TANALA Y. Role of cyclooxygenase-2 in bone resorption. **J. Uoeh**, v. 25, n.2, p. 185-95, June, 2003.

OSTMAN, P.O.; HELLMAN, M.; WENDELHAG, I. e SENNERBY, L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. **The International Journal of Prosthodontics**. v.19 p. 77-83; discussion 84, 2006

O'SULLIVAN M.G; HUGGINS E.M, MEADE E.A; DEWITT D.L; MCCALL C.E. Lipopolysaccharide induces prostaglandin H synthase-2 in alveolar macrophages. **Biochem Biophys Res Commun**. 1992; 187(2): 1123-7.

PILBEAM CC, FALL PM, ALANDER CB, RAISZ LG. Differential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on constitutive and inducible prostaglandin G/H synthase in cultured bone cells. **J Bone Miner Res**. 1997; 12(8): 1198-203.

RAISZ L. G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. **Clinical Chemistry**, v. 45, n.8, p. 353-1358, 1999.

RAISZ L. G. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. **The American Journal of Medicine**, v. 110, n. 3A, fev. 2001.

REDDY M.S; JEFFCOAT M.K; RICHARDSON R.C. Assessment of adjunctive flurbiprofen therapy in root-form implant healing with digital subtraction radiography. **Journal Oral Implantol**. 1990; 16(4): 272-6.

REDDY M.S; JEFFCOAT M.K; RICHARDSON R.C. Assessment of adjunctive flurbiprofen therapy in root-form implant healing with digital subtraction radiography. **Journal Oral Implantol**. 1990; 16(4): 272-6.

RIBEIRO F.V. Efeito do meloxicam sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. **Piracicaba, SP**: [s.n.], 2007.

RIBEIRO F.V; CESAR-NETO J.B; NOCITI F.H; SALLUM E.A; SALLUM A.W; TOLEDO S, *et al*. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. **J Periodontol**. 2006; 77(10): 1731-5.

SALVI G.E; WILLIAMS R.C; OFFENBACHER S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis. **Curr Opin Periodontol**. 1997; 4: 51-8.

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.

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.

SEYMOUR R.A; HEASMAN P. Drugs and the periodontium. **J Clin Periodontol**. 1988; 15(1): 1-16.

SEYMOUR R.A; HEASMAN P.A. Drugs and the periodontium. **J Clin Periodontol**.1988; 15(1): 1-16.

SIMON A M; MANIGRASSO M B; O'CONNOR P. Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *Journal of Bone and Mineral Research* v. 17, n. 6, 2002.

SIMON A.M.; MANIGRASSO M.B.; O'CONNOR J.P.; Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. **J Bone Miner Res**. 2002; 17(6): 977-8.

SIMON A.M; MANIGRASSO M.B; O'CONNOR J.P. Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. **J Bone Miner Res**. 2002; 17(6): 977-8.

SIMON A.M; MANIGRASSO M.B; O'CONNOR J.P. Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. **J Bone Miner Res**. 2002; 17(6): 977-8.

VAN STEENBERGHE D, QUIRYNEN M, MOLLY L, JACOBS R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. **Periodontol 2000**. 2003; 33: 163-71.

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.

VANE J.R, BOTTING R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflamm Res**. 1995; 44: 1-10.

VANE J.R.; BOTTING R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflamm Res**. 1995; 44: 1-10.

VANE J.R; BAKHLE Y.S; BOTTING R.M. Cyclooxygenases 1 and 2. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. 1998; 38: 97-120.

WADLEIGH D.J; HERSCHMAN H.R. Transcriptional regulation of the cyclooxygenase-2 gene by diverse ligands in murine osteoblasts. **Biochem Biophys Res Commun**. 1999; 264(3): 865-70.

WADLEIGH D.J; HERSCHMAN H.R. Transcriptional regulation of the cyclooxygenase-2 gene by diverse ligands in murine osteoblasts. **Biochem Biophys Res Commun**. 1999; 264(3): 865-70.

XIE W.L; CHIPMAN J.G; ROBERTSON D.L; ERIKSON R.L; SIMMONS D.L. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1991; 88(7): 2692-6.

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.

YANG S; WEI D; WANG D; PHIMPHILAI M; KREBSBACH P.H; FRANCESCHI R.T. 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.

YAZDI M; CHEUNG D.T; COBBLE S; NIMNI M.E; SCHONFELD S.E. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on demineralized bone-induced bone formation. **J Periodont Res.** 1992; 27(1): 28-33.

ZHANG X; SCHQARZ E.M; YOUNG D.A; PUZAS J.E; ROSIER R.N; O'KEEFE R.J. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest.* 2002; 109: 1405-15.

ZHANG X; SCHQARZ E.M; YOUNG D.A; PUZAS J.E; ROSIER R.N; O'KEEFE R.J. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. **J Clin Invest.** 2002; 109: 1405-15.