A grayscale microscopic image of bone tissue, showing a complex network of trabeculae and osteons. The image is used as a background for the document cover.

VICTOR PRADO CURVÊLLO

**EFEITO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO
ESTEROIDAL ROFECOXIB (VIOXX®) NO
PROCESSO DE REPARO ÓSSEO EM
TÍBIAS DE RATOS ESTRESSADOS.
ESTUDO MICROSCÓPICO**

MARÍLIA

2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

VICTOR PRADO CURVÊLLO

**EFEITO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO
ESTEROIDAL ROFECOXIB (VIOXX®) NO
PROCESSO DE REPARO ÓSSEO EM
TÍBIAS DE RATOS ESTRESSADOS.
ESTUDO MICROSCÓPICO**

Dissertação apresentada à Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Ciências Odontológicas, para obtenção do Título de Mestre em Clínica Odontológica, área de concentração em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial.
Orientador: Prof. Dr. Tetuo Okamoto
Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Milanezi

MARÍLIA

2004

C981e Curvêllo, Victor Prado
Efeito do antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbia de ratos estressados. Estudo microscópico / Victor Prado Curvêllo. – Marília: UNIMAR, 2004. 105 p.

Dissertação (Mestrado). – Faculdade de Ciências Odontológicas da Universidade de Marília, 2004.

1. Odontologia 2. Odontologia-Cirurgia 3. Reparo Ósseo I. Curvêllo Victor Prado II. Efeito do antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbia de ratos estressados. Estudo Microscópico

CDD – 617.66

Universidade de Marília – UNIMAR

Reitor Dr. Marcio Mesquita Serva

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Pró-Reitor

Prof. Dr. Sosígenes Victor Benfatti

Faculdade de Odontologia

Diretor

Prof. Dr. Valdir Gouvêa Garcia

**Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica
Área de Concentração em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial**

Orientador

Prof. Dr. Tetuo Okamoto

Co-Orientador

Prof. Dr. Luiz Alberto Milanezi

UNIMAR – Universidade de Marília

NOTAS DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

VICTOR PRADO CURVÊLLO

TÍTULO:

**EFEITO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL
ROFECOXIB (VIOXX®) NO PROCESSO DE REPARO ÓSSEO EM
TÍBIAS DE RATOS ESTRESSADOS. ESTUDO MICROSCÓPICO**

Data da Defesa: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Tetuo Okamoto

Avaliação: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Luiz Alberto Milanezi

Avaliação: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Hugo Nary Filho

Avaliação: _____ Assinatura: _____

DADOS CURICULARES

VICTOR PRADO CURVÊLLO

Nascimento: 29 de maio de 1975 – São Paulo SP

Filiação Valter Luiz Prado Curvêllo
Pura Soares de Rapyo Prado Curvêllo

1995/1998: Curso de Graduação
Universidade do Sagrado Coração – USC

1999/2000: Estágio em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-
Facial na Universidade do Sagrado Coração

2000/2002 Membro do CELUSC – Centro de Estudos de Laser da
Universidade do Sagrado Coração - USC

2001: Aluno Especial no curso de pós-graduação em nível
de mestrado na UNESP-Araçatuba

2002/2004: Professor na disciplina de Fisiologia da
Universidade do Sagrado Coração - USC

DEDICATÓRIA:

Dedico este trabalho aos meus pais Valter e Purita e à minha irmã Patricia, os seres humanos mais importantes da minha vida, pelos momentos de união, companheirismo, compreensão, carinho e amor que sempre tiveram comigo; pela dedicação e sacrifício incondicionais de suas vidas, visando minha formação moral e intelectual, à realização dos meus sonhos, à minha felicidade.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

A Deus, por estar sempre presente, protegendo e guiando-me pelos difíceis caminhos da vida.

A meu pai Valter Luiz, pelo exemplo de caráter, profissional e pai que sempre foi. Pela sua confiança e credibilidade durante toda a minha formação como pessoa e profissional. Tenho muito orgulho de ser seu filho. Te amo sempre...

À minha mãe Purita, exemplo de generosidade, simplicidade e ternura. Pelos eternos e infinitos momentos de compreensão, durante toda a sua vida. Sem medir esforços, tornou-se uma grande amiga. Te amo sempre...

À minha querida, única e insubstituível irmã Patricia, pelas palavras, amor, dedicação, cumplicidade e amizade sempre presentes nos momentos em que mais precisei e que com certeza serão eternos. Te amo sempre....

Ao Prof. Dr. Tetuo Okamoto, pelo exemplo de pessoa, profissional e orientador, e pelos momentos de aprendizado e atenção.

Ao Prof. Dr. Hugo Nary Filho, amigo, mestre, exemplo de pessoa e profissional; pelo seu incentivo, e aprendizado constante. Sou eternamente grato a você.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Marques Padovan, amigo, professor, exemplo de pessoa como pai, filho, marido, irmão e principalmente amigo. Pela ajuda de orientação durante meu período de residência: sou-lhe eternamente grato.

À Prof. Dra. Mariza Akemi Matsumoto, pela ajuda incansável nos conselhos e na finalização da dissertação, além da participação ativa na minha formação como cirurgião.

Ao Prof. Dr. Milanezi, pelos momentos de aprendizado e descontração que passamos nesses dois anos de caminhada.

À Prof^a. Dr^a. Maria Cristina Rossifini Alvez Rezende, pelo auxílio na confecção do projeto dessa dissertação. Pela sua amizade.

Aos meus familiares, avós Arnaldo (in memoriam) e Dely, avós e padrinhos Luíz e Nely, Tios Alfonso e Bia, Tios Luizito e Kika, Tios Zeca e Claudia, Tios Márcio e Vânia; a o amado afilhado Alf, aos primos queridos Mariana, Luiz Neto, Eduardo, Guilherme, Renata, Ana Luiza, Eduardo e André, sempre presentes em minha vida, próximos ou distantes, sempre na torcida.

À Verena, exemplo de pessoa, companheira e amiga; sempre presente nos momentos de felicidade e tristeza; pela sua enorme dedicação, compreensão e auxílio na realização dessa dissertação.

Aos amigos de mestrado Sergião, Paulão, Igor, Ulisses, Rodrigo, Marco, Roberto e Flávia, pelos momentos de descontração e aprendizado que passamos juntos nesses dois anos.

Aos queridos professores da disciplina de cirurgia da USC, Aparício, Falcão, Eduardo, Roberto, Paulo e Onassis, pelo incentivo, amizade e aprendizado durante o período da graduação, residência e até os dias de hoje.

À querida irmã Maria Izabel, pela confiança que me foi dada, pelo exemplo de pessoa e atenção.

OUTROS AGRADECIMENTOS:

À Universidade de Marília - UNIMAR, na pessoa do Prof. Dr. Sosígenes Victor Benfatti pelo auxílio e desenvolvimento da dissertação.

À tia Lú e tio Hélio, meus amigos e pais postíços pelos momentos de alegria e auxílio na confecção dessa dissertação.

Ao amigo e funcionário “Sergião”, pela ajuda e compreensão que me dispensou durante todo o período da elaboração da dissertação; pelos momentos de trabalho e diversão que passamos juntos.

À Universidade do Sagrado Coração, pelo respeito, confiança e apoio que recebi durante os quase dez anos que aí estou.

Ao Prof. Dr. César Antunes de Freitas, grande amigo e professor; obrigado pelas orientações e dicas. Admiro muito a sua pessoa.

Ao Prof. Dr. Dejair, grande amigo e professor: Sou-lhe eternamente grato pelo ajuda na elaboração da parte prática da minha dissertação e pela ajuda no meu início de vida docente.

À Funcionária da Pós-Graduação de Marília, Andréa dos Santos Infate Hermínio, sempre atenciosa e compreensiva com minhas dúvidas; sou muito grato a você.

Aos Professores da USC: admiro todos e luto todos os dias pela “nossa família”.

À Prof. Márcia, pela amizade e atenção, no início da minha carreira docente.

Aos Funcionários do Departamento de Odontologia da USC, Elza, Ciça, Cida, Jaqueline.

Aos Funcionários da Faculdade de Odontologia: à querida Dona Cida, Cláudio, Kleber, Marquinho, Nivaldo, Néia, Ramona, Celina, Dirce, Giedre, Soninha, Marcelinho, Solange, Solange, Emerson, Dona Matilde, Lu, Cida, Betão, Fátima e aos que mesmo mais distantes auxiliaram na minha caminhada.

Aos meus amigos Jean, Luís, Fabrício, João, Gustavo, André (JOE), Rodrigo, Pardal, Vitinho, Mano, Murilo, Marcão, Cinho, Celinho, Hiroshi, Henrique pelos insubstituíveis momentos que se passaram, que passamos e passaremos juntos por todas nossas vidas. Nossa amizade será eterna.

À amiga Kátia, presente em minha vida, principalmente em momentos difíceis, pela atenção que sempre me dispensou e pelas consultas de fisioterapia que realizou durante esse período.

Aos amigos Osmar, Alexandre, Fábão, pelos momentos de diversão que passamos juntos.

Ao amigo Edson, pelo trabalho de formatação e imagem da dissertação.

À estagiária Andréia Sofia, pelo auxílio com os ratos no cuidado do dia a dia.

Aos amigos Tatu e Mala, pela ajuda nas fotos e na parte prática da dissertação.

À amiga Daniela, pelo auxílio durante o período de elaboração da dissertação

Às alunas Camila e Viviane, pelo auxílio no desenvolvimento da dissertação. Exemplo de alunas. Torço para que vençam na vida.

Às pessoas que direta ou indiretamente participaram para a finalização dessa dissertação.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	27
2.1 REPARO ÓSSEO	28
2.2 STRESS	31
2.3 ANTINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL	34
3. PROPOSIÇÃO.....	41
4. MATERIAL E MÉTODO	43
5. RESULTADOS	57
6. DISCUSSÃO	74
7. CONCLUSÕES	85
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
RESUMO	99
ABSTRACT.....	102
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	104
AUTORIZAÇÃO PARA REPRODUÇÃO.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH** — **Hormônio adenocorticotrófico**
- AINES** — **Antiinflamatórios não-esteroidais**
- COX-1** — **Cicloxigenase 1**
- COX-2** — **Cicloxigenase 2**
- CRFS** — **Peptídeos**
- LH** — **Hormônio luteinizante**
- EDTA** — **Etilenodiaminotetracético**
- ACTH** — **Hormônio adenocorticotrópico**
- ADH** — **Anti-diurético**
- CRH** — **Corticotropina**
- PTH** — **Paratormônio**
- BMP** — **Proteína morfogenética óssea**
- PDGF** — **Fator de crescimento derivado de plaquetas**
- FGF** — **Fator de crescimento fibroblástico**

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Dispositivo estressor.....	45
Figura 2 Dispositivo estressor.....	46
Figura 3 Rato sendo estressado com o uso do estressor.....	46
Figura 4 Antiinflamatório não-esteroidal rofecoxib (vioxx®).....	47
Figura 5 Antiinflamatório não-esteroidal rofecoxib (vioxx®).....	47
Figura 6 Rato recebendo a droga durante período pré-operatório....	48
Figura 7 Droga apresentada em forma de suspensão para posterior administração por gavagem.....	48
Figura 8 Droga apresentada em forma de suspensão para posterior administração por gavagem.....	49
Figura 9 Material utilizado para administração da droga por gavagem.....	49
Figura 10 Dosagem da droga administrada.....	50
Figura 11 Drogas utilizadas para a realização da anestesia.....	51
Figura 12 Drogas utilizadas para a realização da anestesia.....	51
Figura 13 Realização da depilação na tíbia.....	52
Figura 14 Realização da assepsia e antissepsia com P.V.P.I.....	52
Figura 15 Exposição da tíbia após deslocamento do retalho.....	53
Figura 16 Broca de aço carbono nº 702.....	53
Figura 17 Realização do defeito ósseo.....	54
Figura 18 Visualização do defeito ósseo.....	54
Figura 19 Fio 4-0 de poliglactina 910.....	55
Figura 20 Reposicionamento dos retalhos e sutura com o fio de poliglactino 910.....	55
Figura 21 Tíbia do rato sendo dissecada.....	56
Figura 22 Visualização da tíbia após sua remoção.....	56
Figura 23 Grupo I (Controle). 7 dias. Evidência de delgadas trabéculas imaturas com osteoblastos sem suas bordas. HE, original 63X.....	58
Figura 24 Grupo I (Controle). 7 dias. Tecido conjuntivo sem diferenciação óssea com numerosos fibroblastos e alguns macrófagos e linfócitos. HE, original 160X.....	59

- Figura 25 Grupo I (Controle). 7 dias.** Trabéculas ósseas imaturas com amplo espaço inter-trabecular. HE, original 160X59
- Figura 26 Grupo II (Estressado). 7 dias.** Tecido conjuntivo sem diferenciação óssea mostrando algumas células multinucleadas. HE, original 63X60
- Figura 27 Grupo II (Estressado). 7 dias.** Tecido conjuntivo pouco organizado com numerosos fibroblastos e alguns macrófagos e linfócitos além de osteoclastos junto às bordas da loja cirúrgica. HE, original 160X.....60
- Figura 28 Grupo II (Estressado). 7 dias.** Evidência do início de neoformação óssea com numerosos osteoblastos junto à área mais profunda da loja cirúrgica. HE, original 160X.....61
- Figura 29 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 7 dias.** Área profunda da loja cirúrgica mostrando delgadas trabéculas ósseas pouco organizadas. HE, original 63X.....61
- Figura 30 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 7 dias.** Tecido conjuntivo sem diferenciação óssea rico em fibroblastos. HE, original 160X.....62
- Figura 31 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 7 dias.** Espécime mostrando trabéculas ósseas delgadas e imaturas com numerosos osteoblastos. HE. Original 160X.62
- Figura 32 Grupo I (Controle). 14 dias.** Trabéculas ósseas delgadas ocupando toda extensão da loja cirúrgica. HE. Original 63X.....63
- Figura 33 Grupo I (Controle). 14 dias.** Evidência da neoformação óssea além do limite externo e interno da cortical. HE. Original 160X.....63
- Figura 34 Grupo I (Controle). 14 dias.** Neoformação óssea acompanhando a morfologia e espessura da cortical. HE. Original 160X.64
- Figura 35 Grupo II (Estressado). 14 dias.** Evidência de trabéculas ósseas delgadas mostrando amplo espaço inter-trabecular. HE, original 63X.64

Figura 36 Grupo II (Estressado). 14 dias. Espécime mostrando a neoformação óssea além do limite externo e interno da cortical óssea. HE, original 160X.	65
Figura 37 Grupo II (Estressado). 14 dias. Evidência da neoformação óssea abaixo do limite superior da cortical óssea. HE, original 160X.	65
Figura 38 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 14 dias. Loja cirúrgica ocupada por trabéculas ósseas mais desenvolvidas que aquelas observadas no grupo anterior. HE, original 63X.	66
Figura 39 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 14 dias. Trabéculas ósseas mostrando amplos espaços inter-trabeculares ocupados por tecido conjuntivo. HE, original 160X.	66
Figura 40 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 14 dias. Trabéculas ósseas mostrando amplos espaços inter-trabeculares ocupados por tecido conjuntivo. HE, original 160X.	67
Figura 41 Grupo I (Controle). 30 dias. Tecido ósseo neoformado acompanhando a espessura da cortical óssea. HE, original 63X.	67
Figura 42 Grupo I (Controle). 30 dias. Evidência de pequenas áreas sem ossificação. HE, original 160X.	68
Figura 43 Grupo II (Estressado). 30 dias. Espécimes em que se evidencia a reparação parcial da espessura óssea. HE, original 160X.	68
Figura 44 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 30 dias. Loja cirúrgica preenchida por tecido ósseo bem desenvolvido acompanhando a espessura da cortical. HE, original 63X.	69
Figura 45 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 30 dias. Maior aumento da figura anterior. HE, original 160X.	69
Figura 46 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 30 dias. Evidência de trabéculas ósseas com inúmeras áreas sem diferenciação óssea. HE, original 160X.	70

- Figura 47 Grupo I (Controle). 60 dias.** Loja cirúrgica reparada por tecido ósseo neoformado que acompanha a morfologia da cortical pré-existente. HE, original 63X.....70
- Figura 48 Grupo I (Controle). 60 dias.** Loja cirúrgica reparada por tecido ósseo neoformado que acompanha a morfologia da cortical pré-existente. HE, original 160X.....71
- Figura 49 Grupo II (Estressado). 60 dias.** Evidência de áreas de reabsorção das bordas da ferida reparadas por tecido ósseo neoformado. HE, original 160X.....71
- Figura 50 Grupo II (Estressado). 60 dias.** Evidência de áreas de reabsorção das bordas da ferida reparadas por tecido ósseo neoformado, HE, original 63 X.....72
- Figura 51 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 60 dias.** Formação de trabéculas ósseas além do limite externo da cortical óssea. HE, original 160X.....72
- Figura 52 Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 60 dias.** Tecido ósseo neoformado acompanhando a espessura da cortical pré-existente. HE, original 160X.73

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1 Realização da depilação na tíbia do rato.....	52
Esquema 2 Realização da assepsia e antissepsia com P.V.P.I.....	52
Esquema 3 Visualização do músculo gastrocnêmio na tíbia.....	52
Esquema 4 Exposição da tíbia após deslocamento do retalho.....	53
Esquema 5 Realização do defeito ósseo.....	54
Esquema 6 Visualização do defeito ósseo	54
Esquema 7 Reposicionamento dos retalhos e sutura com o fio de poliglactina 910	55

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Registrado

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1	Distribuição dos ratos segundo os grupos e os períodos de sacrifício.....45
Tabela 2	Relação de antiinflamatórios não-esteroidais, com seus nomes comerciais e posologia79



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A capacidade do tecido lesado de reparar-se é uma resposta da própria vida, sendo que uma ferida não cicatrizada eventualmente resultará na morte do organismo. Deve ficar claramente entendido que a cicatrização de uma ferida não é um fenômeno isolado e solitário, mas na realidade uma série complexa de eventos biológicos (SHAFER, 1980).

A cicatrização de uma ferida parece ser um mecanismo primário de sobrevivência, perfeitamente ajustado ao coágulo formado. No caso de cavidades ósseas, o processo de reparo pode ser morfológicamente dividido em três fases: exsudativa, caracterizada pela formação do coágulo de fibrina, proliferativa, marcada pela proliferação fibroblástica e capilar, e reparadora propriamente dita, com síntese de colágeno e mineralização da matriz extracelular (ALVES-REZENDE, 1991; TROWBRIDGE & EMLING, 1996).

Os estudos envolvendo o reparo da ferida de extração dental se multiplicaram a partir das pesquisas iniciais de Euler (1923), de tal maneira que este processo tem sido investigado em uma série de modelos experimentais, nas mais variadas condições locais e sistêmicas, com o intuito de se observar a relação entre o reparo e os possíveis fatores que nele interferem, acelerando-o ou retardando-o.

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

O termo homeostase tem como significado *repouso*, ou

até mesmo *equilíbrio*, e, segundo Ferreira (1986), o termo *stress* significa um conjunto de reações do organismo a agressões de ordens físicas, psíquicas, infecciosa, e outras capazes de perturbar a homeostase.

O crescimento da tecnologia e da própria civilização moderna vem trazendo inúmeras vantagens para a humanidade. Porém, ao mesmo tempo, este crescimento traz consigo a violência e agitação existentes nas grandes cidades, as incertezas da economia e a disputa no mercado de trabalho, culminando com o estresse no cotidiano.

Para Berger (1980), o estresse do cotidiano implica necessariamente em tensão mental e ansiedade. Segundo Selye (1946), o estresse produzido pela ansiedade é o total das respostas do organismo a um estímulo que tende a alterar o equilíbrio existente. Desta forma, o estresse é o denominador comum de todas as reações de adaptação do corpo, ou seja, o estado manifestado por todas as alterações inespecíficas produzidas em um sistema biológico.

O processo de reparo se relaciona intimamente com os mecanismos de hemostasia e fibrinólise, já que a formação do coágulo sanguíneo são condições fundamentais para assegurar a reparação ordenada do osso. Dessa maneira, a constituição, manutenção e eliminação do coágulo sanguíneo são fatores reguladores da reparação da ferida, de tal forma que qualquer distúrbio, como o estresse, pode desorganizá-lo, e conseqüentemente retardar consideravelmente o reparo ósseo.

Alves-Rezende & Okamoto (1989) trabalharam experimentalmente com alvéolos dentais de ratos, e detectaram a ação depressora do estresse pré e pós-operatório que promovia a desorganização do coágulo sanguíneo sobre a cicatrização da ferida alveolar. Estes autores relacionaram tais achados ao estresse, que promoveria a desorganização do coágulo pelo desequilíbrio do sistema

plasminogênio-plasmina, pelo aumento acentuado dos níveis de ativadores do plasminogênio que induz ao aumento da fibrinogênólise e da plasmina na rede de fibrina.

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

Einhorn (2002) relata que os antiinflamatórios não-esteroidais estão entre os medicamentos mais freqüentemente prescritos no mundo. Indicados para tratamento de diversas formas de artrite, dores menstruais e dores de cabeça, eles atuam para modular o processo inflamatório agudo por inibição da enzima cicloxigenase-1 (COX-1) e redução da síntese de prostaglandina. Sua performance como medicamento antiinflamatório tem sido favorável, contudo o seu uso tem sido limitado pelos efeitos gastrintestinais colaterais, tais como dispepsia, dores abdominais, e em algumas ocasiões, ocorrendo perfuração duodenal ou hemorragia.

Com o desenvolvimento de inibidores específicos da cicloxigenase-2 (COX-2) responsável pela inibição da produção de prostaglandinas sem os efeitos colaterais, a indicação de antiinflamatórios tomou novos rumos.

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

Considerando o grande número de pessoas estressadas que são submetidas às cirurgias na rotina dos

consultórios, impõe-se a necessidade da realização de um estudo em animais que tenha por escopo conhecer as possíveis interações do estresse sob a ação de medicamentos utilizados quando necessário. Assim, achamos oportuno este trabalho com o propósito de avaliar o reparo ósseo em ratos estressados, sob efeito ou não de antiinflamatório.

A grayscale microscopic image showing a dense field of cells, likely epithelial or fibroblastic in nature, with visible nuclei and cytoplasm. The cells are arranged in a somewhat organized pattern, possibly forming a monolayer or a thin tissue section. The image is used as a background for the title text.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1- REPARO ÓSSEO

O osso é um dos poucos tecidos no adulto que se repara totalmente em forma e função após uma lesão (Szachowicz, 1995; Mourad, 1997; Ferguson et al., 1999). Qualquer alteração óssea, como fraturas, defeitos e inserção de implantes, ativa a reparação através da liberação de fatores de crescimento que servem de estímulo para a diferenciação de células osteogênicas e produção de osso. Para tanto, algumas condições básicas devem ser asseguradas, como amplo suprimento sanguíneo e estabilidade mecânica (SCHENK, 1994). O mecanismo deste padrão de reparação é considerado uma recapitulação da osteogênese que ocorre no embrião e durante o período de crescimento (VORTKAMP et al., 1998; FERGUNSON et al., 1999).

Segundo Junqueira & Carneiro (1995), a reparação de fraturas ósseas sempre se inicia com hemorragia no local, pela lesão dos vasos sanguíneos do osso e perióstio. Nesta, nota-se destruição de matriz e morte de células ósseas. Para que a reparação se inicie, o coágulo e os restos celulares da matriz devem ser removidos pelos macrófagos. O perióstio e o endóstio próximos à área fraturada respondem com uma intensa proliferação de seus fibroblastos, que formam um tecido muito rico em células, constituindo um calo em torno da fratura e penetrando entre as extremidades ósseas rompidas. Neste anel, bem como no conjuntivo que se localiza entre as extremidades ósseas fraturadas, surge tecido ósseo imaturo, tanto pela ossificação endocondral de pequenos fragmentos de cartilagem que aí se forma, quanto por ossificação intramembranosa. Podem, então, ser encontradas no local de reparação, ao mesmo tempo, áreas de cartilagem, área de ossificação intramembranosa e áreas de

ossificação endocondral. Esse processo evolui de modo a aparecer um calo ósseo, constituído por tecido ósseo imaturo que se forma de modo desordenado, mas que une provisoriamente as extremidades do osso fraturado. Com a volta gradual do osso às suas atividades, as trações normais a que está sujeito vão determinar a remodelação do calo. Pouco a pouco, o tecido ósseo primário do calo vai sendo absorvido e substituído por osso lamelar, até que a estrutura que o osso apresentava antes da fratura seja refeita.

Friedenstein et al. (1976) afirmaram que existem dois tipos de células osteoprecursoras ou osteogénicas: determinadas e induzíveis. As células osteoprecursoras determinadas são as células estromais da medula óssea e as células indiferenciadas da camada profunda do perióstio e do endóstio. Estas células reagem à indução pela BMP, por exemplo, com proliferação e diferenciação em osteoblastos. Já as células osteoprecursoras induzíveis são encontradas em tecidos distantes do tecido ósseo, como no conjuntivo subcutâneo, no tecido muscular esquelético, baço e fígado. Estas últimas apresentam indução mais complexa e a resposta acontece por formação óssea direta ou ossificação intramembranosa. Neste caso, a osteogênese é mais rápida.

Hollinger & Wong (1996) descreveram a seqüência dinâmica de eventos durante o reparo de uma fratura, identificando vários moduladores celulares relacionados. Após a fratura, há estimulação da inflamação, com ativação do sistema complemento. A ruptura de vasos locais inicia a formação do hematoma e as plaquetas da área liberam PDGF e FGF, fatores quimiotáticos e reguladores da atividade celular. Osteoclastos chegam, então, à região para remover restos necróticos da borda óssea e restos de tecido, juntamente com macrófagos, no estágio conhecido como fase de demolição. Por volta do terceiro a quinto dia após a fratura, células e produtos do estroma se condensam e células endoteliais derivadas dos vasos intactos migram e proliferam, formando novos

capilares, que penetram no hematoma. O estímulo para tanto parece ser a hipóxia local e a ação quimiotática de PDGF e FGF. Há migração de fibroblastos e formação do tecido de granulação. Células osteoprogenitoras aparecem por volta do terceiro dia após a fratura. As células determinadas provêm do periósteo e medula óssea e podem expressar o fenótipo osteoblástico. As células induzíveis migram para a região da fratura através de vasos sanguíneos. Células mesenquimais indiferenciadas também podem ser consideradas osteoprogenitoras e, sob a ação de BMPs, serem convertidas em osteoblastos. Os osteoblastos iniciam a síntese de matriz, após o que começa a deposição e crescimento de cristais, com estrutura de hidroxiapatita, sobre as fibras colágenas. Este processo é iniciado pela ação da enzima fosfatase alcalina, aproximadamente dez dias após a fratura. Em locais onde há mobilidade, pode ocorrer o desenvolvimento de cartilagem, que possui menos exigências metabólicas que o osso. Quando o movimento é ausente ou minimizado, o reparo geralmente ocorre através de formação óssea primária. Finalmente, ocorre remodelação óssea. Durante o processo dinâmico de reparo de fraturas, as células ósseas não funcionam de maneira isolada de interações sistêmicas, sendo que a modulação do reparo local é realizada através do sistema endócrino com ação do PTH, calcitonina, insulina, hormônio do crescimento, hormônios esteróides e da tireóide.

Segundo Grandini (1978), a importância do metabolismo protéico na cicatrização de feridas é óbvio. O tecido envolvido no reparo é colagenoso e apresenta uma característica síntese de proteínas, fato que conduz o tecido em formação para sua completa maturação. O intrincado relacionamento entre o metabolismo protéico e o metabolismo dos carboidratos torna-se enfático quando observamos que algumas alterações sistêmicas, afetando esse metabolismo, modificam o padrão de cicatrização.

Alguns autores comprovam através de estudos em

reparo alveolar com ratos que as alterações sistêmicas afetam esse processo. Barroso et al(1972), no hipotireoidismo, notou intensa reabsorção da cortical alveolar e redução na velocidade de fibrogênese, havendo atraso na cronologia do processo de reparo. Estes mesmos fatos foram observados em animais submetidos à tiroparatireoidectomia (GOSUEN, 1972). Neste caso, a intensa osteoclasia observada foi atribuída à provável hiperplasia das glândulas paratireóides acessórias.

A administração de anticoncepcivo hormonal em doses mais elevadas provocou pronunciado atraso no processo de reparo alveolar em ratas, interferindo, principalmente, na organização do coágulo e na fase de proliferação celular.

A hipertensão renal crônica, provocada em ratos mediante a colocação de um “clamp” na artéria renal, alterou significativamente o processo de reparo em feridas de extração dental (CARVALHO, 1980).

Outro fator que atrasa o processo de reparação óssea é o estresse. Alvez-Rezende & Okamoto (1989) concluíram que o estresse altera a cronologia do processo de reparo alveolar, retardando-o. Essa alteração se mostra agravada quando o estresse é aplicado no período pós-operatório.

2.2-STRESS

O estresse, produzido pela ansiedade, é segundo Selye (1946), o total de respostas do organismo ao estímulo que tende a alterar o equilíbrio existente. O estresse é a resposta estereotipada, não específica do corpo para realizar tarefas, como mudanças que

ocorrem quando um indivíduo tem que lidar com qualquer aumento na demanda da atividade vital, ou tem que se adaptar à uma mudança.

O estresse atua através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, na forma de arco reflexo neuroendócrino, com centro no sistema nervoso central em nível de hipotálamo médio basal, provocando a liberação do fator liberador da corticotropina (CRH), o qual, provavelmente em conjunto com outros hormônios como o anti-diurético (ADH) e catecolaminas, estimula a liberação hipofisária de ACTH, que então estimula a secreção dos glicocorticóides (cortisol por humanos e corticosterona para ratos e camundongos) pelo córtex da adrenal (MUNCK & GUYRE, 1989); os glicocorticóides atuam periféricamente, exercendo importantes efeitos na regulação do metabolismo glicídico, equilíbrio hidrossalino e nos processos inflamatórios e imunológicos (JIMENEZ, 1990). Os agentes estressores provocam aumento na quantidade dos níveis séricos de glicocorticóides (MANN & ORR, 1990; TAKASE e col., 1992), que por sua vez iniciam uma série de efeitos metabólicos orientados no sentido de aliviar a natureza do estado estressante (aumento da gliconeogênese, diminuição da síntese protéica e aumento da concentração de ácidos graxos no plasma), acarretando alterações na síntese molecular e na formação de colágeno (ALVES & OKAMOTO, 1989). Os glicocorticóides protegem contra o estresse mais por inibição do que por estimulação dos mecanismos de defesa, assim prevenindo a injúria por sobrecarga (MUNCK & GUYRE, 1989). As ações supressoras dos glicocorticóides são exercidas pela inibição da produção ou da ação dos mediadores de mecanismos homeostáticos. Entre estes mediadores estão substâncias consideradas importantes nas reações imunes e inflamatórias, como os eicosanóides, interleucinas, linfocinas, enzimas como os ativadores do plasminogênio, collagenase e elastase, entre outros (MUNCK & GUYRE, 1989).

A produção aumentada de cortisol tem efeito

linfocitolítico, inibe a mobilização de macrófagos, a migração de polimorfonucleares e a síntese de anticorpos humorais (PALMBLAD e col. 1977). Aumentos notáveis da atividade fibrinolítica do plasma aparecem durante os estados estressantes (WILLIANS e col. 1976). O estresse exerce um efeito fibrinolítico sobre a coagulação sanguínea por ação direta das prostaglandinas liberadas durante a atuação do agente estressor (PALMBLAD et al, 1977), alterando, assim, de forma significativa, o processo de reparação tecidual dependente da formação do tecido de granulação, como o tecido ósseo. O sistema plasminogênio-plasmina sofre total desequilíbrio de sua atividade durante o estresse, caracterizado pelo aumento dos níveis dos ativadores do plasminogênio (COHEN, 1968). Desta forma, o cortisol teria uma ação depressora sobre a formação de tecido de granulação, proliferação de fibroblastos e de novos brotos endoteliais e de matriz extracelular, elementos essenciais à reparação tecidual. Aparentemente, não há uma supressão real, mas sim apenas um retardo da atividade mesenquimatosa (SHAFER, 1980).

Alvez-Rezende & Okamoto (1997) evidenciaram, em estudo realizado, que o aumento da fibrinólise no estresse estaria diretamente relacionado ao aumento maciço dos níveis dos ativadores do plasminogênio, os quais, incorporados ao coágulo sanguíneo, explicariam sua dissolução e/ou desorganização.

Trabalhos como o de Gamillo et al. (1986) mostram o aumento na concentração plasmática de corticosteróides após a indução de estresse, subsequente ao isolamento ou amontoamento de ratos. Os níveis de corticosterona plasmática também foram significativamente maiores em ratos submetidos à imobilização como nos trabalhos de Nakane e col. (1985), Yahata e col. (1987), Pitman e col. (1987), Natelson et al. (1988), Mann & Orr (1990), Kvetnansky e col. (1993) e Marti et al. (1994).

Além do aumento de glicocorticóides, sabe-se que a

exposição aguda ou crônica a estímulos estressantes provoca: diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona (MANN & ORR, 1990; LÓPEZ-CALDERÓN et al. , 1991); aumento na secreção de prolactina (NONAKA et al. 1991; HAANSWINCKEL et al., 1991); diminuição de GH (KRULICH et al, 1974); efeito bifásico na secreção de hormônio luteinizante (LH) (MARTI et al., 1993) e aumento da concentração de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) no plasma (COLLU et al. 1984).

Stringheto & Caruso (1999) salientaram que o estresse vem se tornando problema de saúde pública, já que acomete grande parte da população e sobrecarrega o sistema de saúde por conta das complicações financeiras que provoca. As drogas antidepressivas seriam obrigatoriamente o recurso inicial, quando os sintomas clínicos aparecem, prejudicando o cotidiano dos pacientes.

2.3-ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL

Segundo Majno (1975), a inflamação é definida como a reação do tecido vivo vascularizado a uma agressão local. Algumas respostas a uma agressão local são a fagocitose do agente agressor, inibição do agente irritante por células especializadas (hemócitos), que então o ingerem, e a neutralização dos estímulos nocivos por hipertrofia da célula ou uma de suas organelas. A característica básica para os seres superiores é a reação dos vasos sanguíneos, levando ao acúmulo de líquido e de células sanguíneas.

O processo inflamatório está intimamente relacionado com o processo de reparo. A inflamação serve para destruir, diluir, ou imobilizar o agente agressor, mas, com o tempo, ela deflagra

uma série de acontecimentos que, tanto quanto possível, curam e reconstituem o tecido lesado.

Segundo Katsung (1998), a inflamação é um mecanismo de defesa natural do organismo a qualquer agressão eventualmente sofrida. Sua intensidade mostra-se diretamente proporcional ao tamanho do trauma sofrido.

Segundo Wannmacher (1995), a inflamação aguda refere-se à resposta inicial à lesão tecidual; é mediada pela liberação de autacóides e, em geral, precede o desenvolvimento da resposta imune.

Apesar de, primariamente, a inflamação representar um dos mecanismos de defesa do nosso organismo, esta pode trazer conseqüências desagradáveis ao indivíduo, especialmente pela formação do edema e da dor. Para minimizar tais efeitos, pode-se lançar mão das drogas antiinflamatórias que modulam o processo inflamatório. Idealmente, esperar-se-ia que tais drogas aumentassem os efeitos salutareos da inflamação, e diminuíssem as seqüelas nocivas.

No conjunto de drogas que limitam estas seqüelas, estão os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES). Estes fármacos possuem propriedade analgésica, antitérmica, antiinflamatória e antitrombótica. Seu efeito decorre da inibição de síntese das prostaglandinas, efetuada mediante a inativação da enzima cicloxigenase. São indicados em processos inflamatórios nos quais a dor, o edema e a disfunção decorrentes trazem desconforto e prejuízo funcional ao paciente.

A grande maioria das algias odontológicas tem sua etiologia nos processos inflamatórios. Portanto, o conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos antiinflamatórios, principalmente as drogas do grupo dos antiinflamatórios não-esteroidais, assim

como suas posologias, são de importância para que possamos apresentar aos pacientes uma opção terapêutica segura e rápida no controle dos problemas advindos da inflamação.

A aspirina, segundo Wannmacher (1995), acetila covalentemente, inativando-se de forma irreversível; enquanto os demais representantes agem reversível ou irreversivelmente. O mesmo mecanismo de ação é, ao menos parcialmente, responsável por alguns dos efeitos adversos, como as toxicidades renal e gastrointestinal.

Ciancino et al. (1989) ressaltam ainda que a aspirina inibe a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento em baixas doses (100mg/dia). No entanto, o emprego pós-operatório de aspirina não aumenta a tendência hemorrágica, exceto em pacientes que usam anticoagulantes ou agentes trombolíticos.

Todos os AINEs apresentam efeitos adversos comuns, presumivelmente devidos à inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Wannmacher (1995) ressalta que os distúrbios gastrointestinais são atribuídos à redução do efeito citoprotetor gástrico das prostaglandinas. O aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, a estimulação da secreção de muco e bicarbonato e a diminuição de ácido livre desaparecem com o bloqueio da síntese desses compostos. As manifestações incluem eritema e erosões gástricas, ulcerações gástrica e duodenal, dispepsia, dor epigástrica, náuseas e vômitos, anorexia, flatulência, diarreia e perda de sangue pelo tubo digestivo.

De acordo com Shutz et al. (1997), as prostaglandinas exercem uma variedade de efeitos sobre os vasos sanguíneos, as terminações nervosas e as células envolvidas na inflamação.

Segundo Oates et al. (1988) distúrbios como problemas

renais decorrem do emprego prolongado em pacientes com perfusão renal. A nefrotoxicidade relaciona-se com a inibição das prostaglandinas renais, protetoras contra os efeitos vasoconstritores de angiotensina e catecolaminas. Ainda em situações de cirrose com ascite, nefrite lúpica, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca, os AINEs podem intensificar a redução da filtração glomerular, provocando manifestações clínicas importantes.

Segundo Meade et al. (1993) e Mitchel et al (1993), há dois tipos de cicloxigenases, quais sejam COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma enzima constitucional expressa em muitos tecidos, incluindo plaquetas sanguíneas, e está envolvida na sinalização de uma célula para outra e na homeostase tecidual. A COX-2 é induzida em células inflamatórias quando elas são ativadas, e é considerada como sendo a enzima que produz os mediadores da inflamação da classe dos prostanóides. Muitos AINEs atualmente em uso são inibidores de ambas as isoenzimas, embora variem quanto ao grau de inibição de cada uma delas.

De acordo com Rang et al. (1997), a ação antiinflamatória dos AINEs está claramente relacionada com a sua inibição da COX-2 e é provável que, quando usados como agentes antiinflamatórios, seus efeitos indesejados se devam principalmente à sua inibição de COX-1. Conforme Enrich et al. (1999), os novos compostos com ação seletiva sobre COX-2 que estão sendo desenvolvidos acabam gerando uma nova abordagem no tratamento da inflamação (Tabela 2). Um exemplo é o rofecoxib, que inibe especificamente a COX-2, não atuando, assim, sobre a COX-1 e, conseqüentemente, não impedindo a formação de prostaglandinas fisiológicas, o que diminui futuras irritações gastrointestinais, distúrbios plaquetários e disfunções renais.

Rang et al. (1997) relatam que os leucotrienos possuem poderoso efeito quimiotático sobre os eosinófilos, neutrófilos e macrófagos e promovem broncoconstrição e alterações da

permeabilidade vascular. Evidências recentes sugerem que a isoenzima COX-2, responsável pela produção de prostaglandinas por células envolvidas na inflamação, não é idêntica a COX, presente na maioria das outras células do organismo (COX 1).

Pela influência direta no desencadeamento e manutenção do processo inflamatório, observa-se que os processos de reparo, especialmente ósseo, podem sofrer alterações quando instituída terapia antiinflamatória.

No trabalho realizado por Akman et al. (2002), onde se estudou o efeito do diclofenaco sódico na união de fratura de tíbia de ratos, observou-se que ao final de duas semanas, por meio de exames clínicos, diferenças significantes ocorreram entre os dois grupos tratados com a droga e o grupo controle, com maior formação de calo ósseo no grupo controle. Radiograficamente, diferenças numéricas foram observadas entre o grupo controle e os grupos tratados, mas não significantes estatisticamente. No período entre a quarta e a sexta semana, as observações clínicas e radiográficas foram comparáveis entre os grupos. Em nível histológico, diferenças não significantes na formação do calo ósseo foram evidentes em todas as avaliações.

Beck et al. (2003) concluíram que a administração via oral do diclofenaco retarda significativamente o processo de reparo ósseo em defeitos em tíbias de ratos. Relatam ainda que este efeito pode ser comparável com outros AINEs no processo de reparo em humano.

Huo et al. (1991), em um estudo da influência do ibuprofeno no processo de reparo, mostraram que os parâmetros histomorfométricos da remodelação óssea, incluindo volume ósseo e formação óssea desses animais com fratura unilateral de fêmur, não foram diferentes entre o grupo tratado e o grupo controle.

Giordano et al. (2003) realizaram estudo avaliando o

efeito do tenoxicam no processo de reparo ósseo em tíbia de ratos, onde se observou que, sob as condições de estudo propostas, os resultados da administração intramuscular de tenoxicam mostraram atraso no processo de reparo ósseo na tíbia de ratos. Os resultados sugerem a hipótese de que a droga administrada previamente ao defeito experimental pode retardar o reparo ósseo, entretanto, este fato não é estatisticamente significativo.

Tais efeitos não são exclusivos dos AINEs que atuam na COX-1. Mesmo os medicamentos que têm como alvo a COX-2, apesar dos menores efeitos colaterais gastrintestinais, podem interferir nos processos de reparação.

Brown et al. (2004) observaram os efeitos do celecoxib, um inibidor específico de COX-2, em fraturas ósseas, onde este não retardou a reparação nas doze semanas após fraturas no fêmur de ratos adultos. Entre a quarta e a oitava semanas, a reparação fibrosa predominava no grupo de celecoxib em comparação com os resultados no grupo não tratado; porém, a resistência mecânica e sinais radiográficos de reparo não foram significativamente inibidos. Muitos ortopedistas confiam em analgesia narcótica para o período pós fratura e antiinflamatórios não-esteroidais têm mostrado atraso na união de fratura. Este efeito pode ser menor com inibidores específicos de COX-2.

O antiinflamatório não-esteroidal rofecoxib é encontrado apenas na forma de comprimidos nas dosagens de 12,5mg e 25mg acondicionados em caixas contendo 7, 14 ou 28 comprimidos e, em dosagens de 50mg, em caixas contendo 4 comprimidos. Cada comprimido contém celulose microcristalina, lactose, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, óxido de ferro amarelo e estearato de magnésio; os comprimidos de 50mg contém ainda óxido de ferro vermelho.

Rofecoxib (3-fenil-4[4-(metilsulfonil)fenil1]-2-(5H)

furanona, Vioxx, um potente e altamente seletivo inibidor de COX-2 (PRASIT et al. 1999), tem sido aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento de artrite e dor. A alta seletividade do rofecoxib como inibidor de COX-2 tem sido examinada em vários estudos in vitro e in vivo em ratos (CHAN et al. 1999). Em tentativas clínicas, rofecoxib mostrou efetivo poder analgésico em modelos de dor dental (ENRICH et al. 1999) e efetiva atividade anti-pirética em macacos e humanos (SCHWARTZ et al. 1999).

Segundo Cannon (2000), rofecoxib é um inibidor específico da COX-2 em humanos, pois experimentos em humanos vivos revelaram nas amostras de sangue coletadas, uma certa inibição da COX-2 depois de ministradas doses desta substância. O grau de inibição da COX-2 foi igual ao obtido com os AINEs, em doses de 15 a 40 vezes à dose clínica proposta; o rofecoxib não mostrou dependência direta entre a inibição da COX-2 e a quantidade de doses aplicadas.

Segundo Chan et al. (1999) rofecoxib mostrou claramente ter capacidade antiinflamatória, analgésica e antipirética comparados com os outros AINES em experimentos em animais; por outro lado, apresenta uma diferença acentuada em relação ao perfil de efeitos gastrointestinais colaterais. Concluem que os antiinflamatórios inibidores de COX-2 podem ser classificados como uma classe nova de agente terapêutico para o tratamento de condições inflamatórias agudas e crônicas, com um objetivo molecular e bioquímico bem definido.



PROPOSIÇÃO

3- PROPOSIÇÃO

O propósito do presente estudo é avaliar microscopicamente o reparo ósseo em tíbias de ratos estressados, previamente submetidos ou não à ação de antiinflamatório não-esteroidal.

A grayscale microscopic image showing a dense field of cells, likely a tissue section or a cell culture. The cells are irregular in shape and have prominent nuclei. The image is slightly blurred, giving it a soft, ethereal appearance. The text 'MATERIAL E MÉTODO' is overlaid on the bottom portion of the image.

MATERIAL E MÉTODO

4 - MATERIAL E MÉTODO

Para realização deste experimento, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade do Sagrado Coração, da cidade de Bauru, SP, e recebeu parecer favorável para o seu desenvolvimento (Anexo 1).

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

Durante todo o período experimental, os animais foram alimentados com ração sólida para ratos¹ e água *ad libitum*. Foram mantidos, antes e durante o experimento, em caixas plásticas de 40x32x17cm, em condições controladas de iluminação, com 12 horas de luz e 12 horas de escuro, e temperatura entre 21 e 25 C°.

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

Grupo 1 (controle): realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias;

Grupo 2 (experimental I): realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias e mantidos sob estresse crônico;

Grupo 3 (experimental II): realização de defeitos ósseos experimentais em ambas as tíbias, mantidos sob estresse crônicos e tratados com 5mg de rofecoxib. (Tabela 1)

¹ Ração ativada Produtor-Anderson&Clayton S/A.

Tabela 1 - Distribuição dos ratos segundo os grupos e os períodos de sacrifício

SACRIFÍCIO GRUPOS	7 dias	14 dias	30 dias	60 dias
GRUPO I	4 ratos	4 ratos	4 ratos	4 ratos
GRUPO II	4 ratos	4 ratos	4 ratos	4 ratos
GRUPO III	4 ratos	4 ratos	4 ratos	4 ratos

Os animais dos Grupos 2 e 3 receberam estímulos estressores, no período da manhã, pela imobilização em tubos de PVC confeccionados para este fim, durante 2 (duas) horas diárias conforme metodologia proposta por Alves Rezende & Okamoto 1989, 1997 (Fig. 1 e 2).

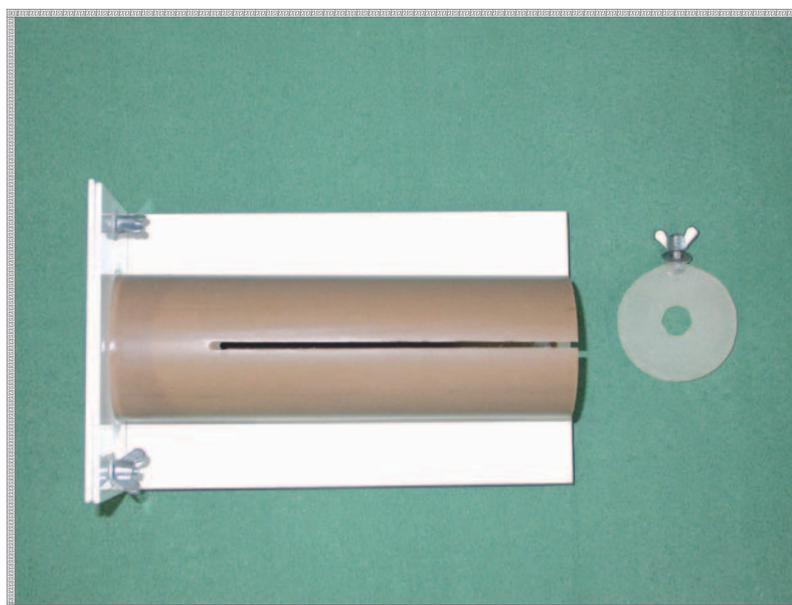
**FIGURA 1 -** Dispositivo estressor



FIGURA 2 - Dispositivo estressor

O estressor consistia de um tubo de PVC com um anel de resina posicionado na região posterior, com a função de imobilizar o rato, tendo, na região anterior, uma espécie de guilhotina que mantinha o pescoço do animal fixo, sem muita pressão, o que promovia a imobilização total do rato. (Fig. 3)

O estresse foi aplicado nos 3 (três) dias pré-operatórios e em todos os dias pós-operatórios até o sacrifício, com duração de 2 horas diárias.

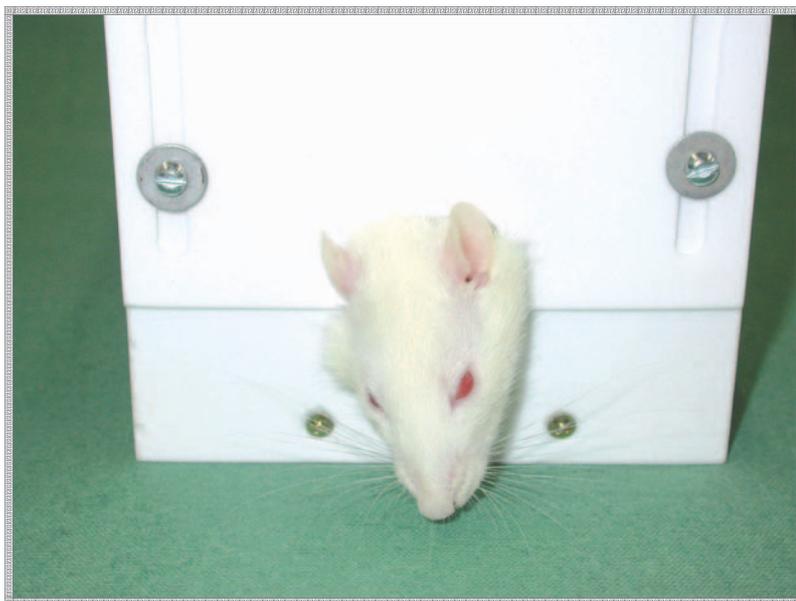


FIGURA 3 - Rato sendo estressado com o uso do estressor

A aplicação do estresse era realizada todos os dias no período da manhã como padronização da metodologia, já que os fatores ambientais, como temperatura, luz, sons sofriam mudanças insignificantes.

Os ratos do grupo III tratados com rofecoxib² (Fig. 4 e 5) foram submetidos à administração por gavagem de 1ml por quilo de peso corporal, uma hora antes da aplicação do estímulo estressor nos três dias pré-operatórios e no dia da cirurgia (Fig. 6).

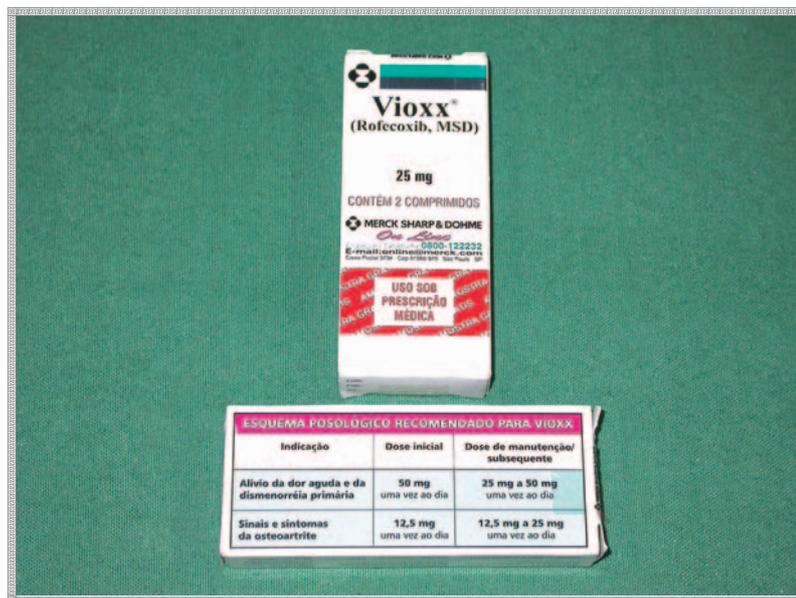


FIGURA 4 - Antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx[®])



FIGURA 5 - Antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx[®])

² Vioxx, MerckSharp & Dohme, Colônia Xotepingo, México



FIGURA 6 - Rato recebendo a droga durante período pré-operatório

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

A composição da droga, para administração por gavagem, contém glicerina, sorbitol, hidroxietilcelulose, nipazim, nipazol e água destilada. A droga foi obtida da seguinte forma: os comprimidos foram triturados, (até ficarem bem finos), levigados em glicerina e sorbitol, acrescentando-se uma solução feita com hidroxietilcelulose (nipazim, nipazol e água destilada) (Fig .7 e 8)

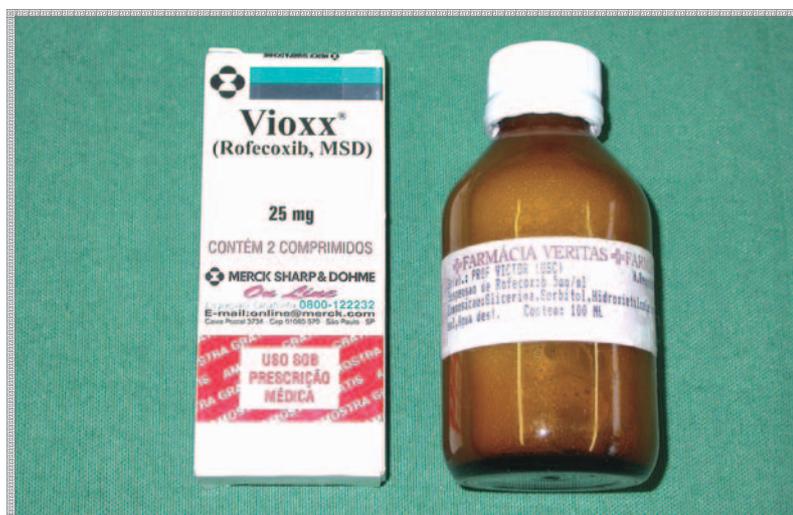


FIGURA 7 - Droga apresentada em forma de suspensão para posterior administração por gavagem

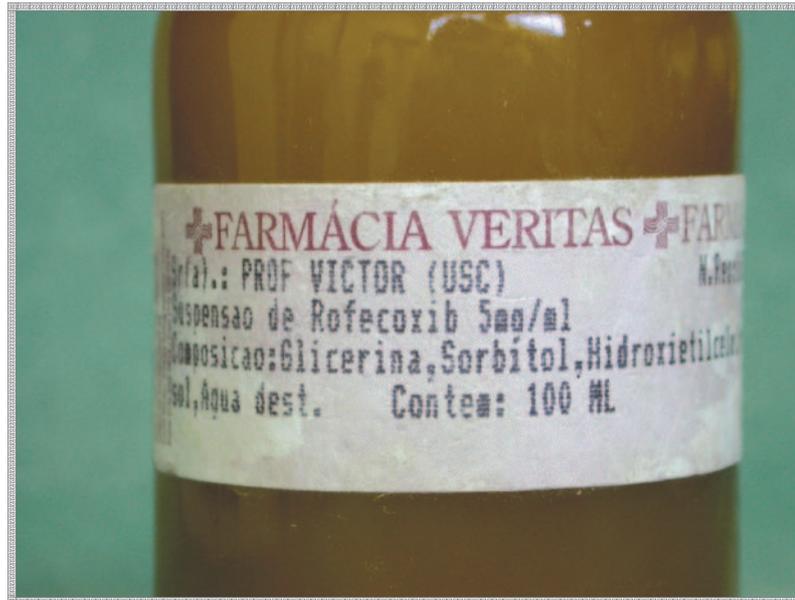


FIGURA 8 - Droga apresentada em forma de suspensão para posterior administração por gavagem

A administração do antiinflamatório, realizada por gavagem, foi feita em uma dosagem de 0,3 ml da droga, através de uma seringa de insulina de 1ml, em que foi adaptada uma cânula endodôntica com 40x10mm envolvida com silicone para evitar traumatismo ao animal (Fig. 9 e 10).

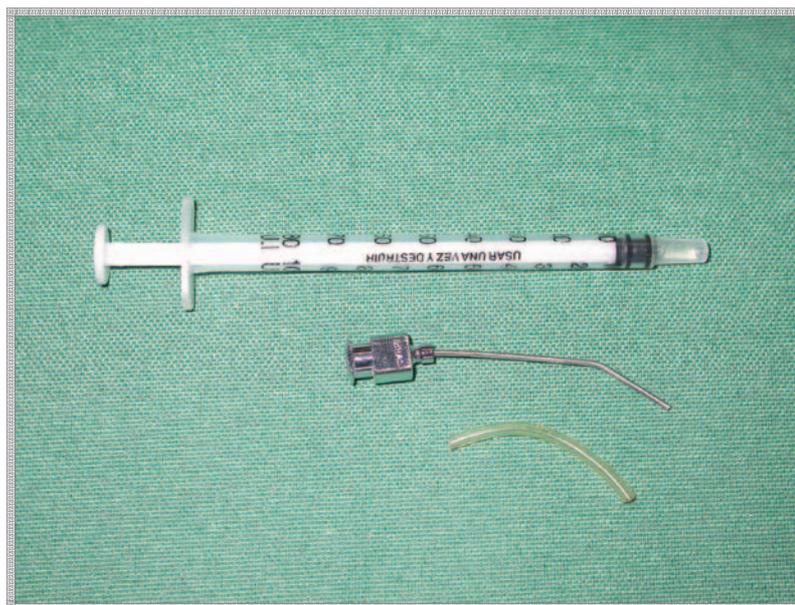


FIGURA 9 - Material utilizado para administração da droga por gavagem



FIGURA 10 - Dosagem da droga administrada

Dos 0,3ml do antiinflamatório usado na seringa de insulina, 0,1ml da droga permaneceu retida dentro da cânula, sendo ministrado ao animal 0,2ml da droga.

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

Para os procedimentos cirúrgicos, os animais foram anestesiados por via intramuscular, utilizando-se o relaxante cloridato de xilazina a 2%³ e o anestésico geral quetamina a 1%⁴, preparado na dosagem de 0,1ml/100gr do peso corporal (Fig. 11 e 12).

³ Vibraxyl, Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, Brasil

⁴ Francotar, Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, Brasil



FIGURA 11 - Drogas utilizadas para a realização da anestesia

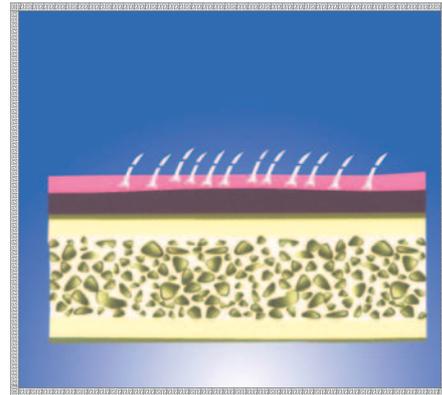


FIGURA 12 - Drogas utilizadas para a realização da anestesia

Em seguida, foram realizadas as depilações na superfície anterior dos membros posteriores (Fig. 13 e Esq 1).



FIGURA 13 - Realização da depilação na tibia do rato

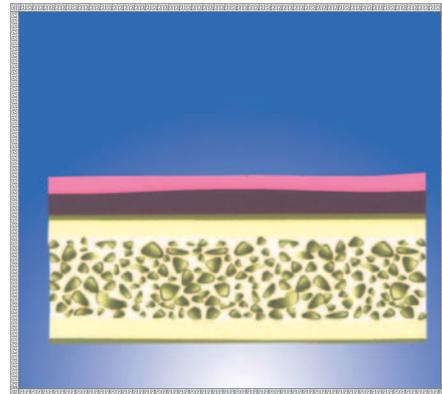


ESQUEMA 1 - Realização da tricotomia na tibia do rato

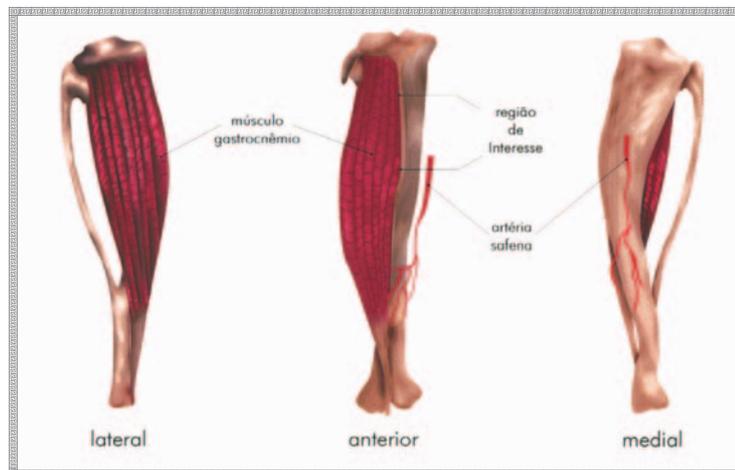
Após assepsia e antissepsia com polivinilpirrolidona a 1% tópico sobre o campo cirúrgico (Fig. 14 e Esq. 2), no terço médio dos referidos membros, foram realizadas as incisões com lâmina de bisturi nº 15, montada em cabo nº 3, com 1cm de extensão, deslocamento de retalho, incluindo o músculo gastrocnêmio (Esq. 3) e exposição da tibia (Fig. 15 e Esq. 4).



FIGURA 14 - Realização da assepsia e antissepsia com P.V.P.I



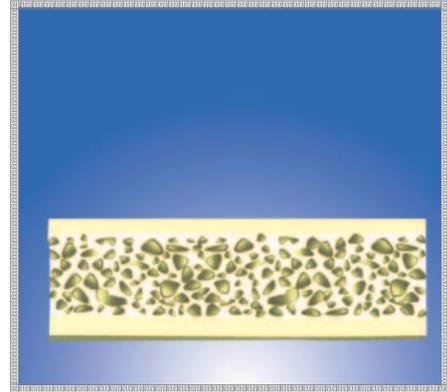
ESQUEMA 2 - Realização da assepsia e antissepsia com P.V.P.I



ESQUEMA 3 Visualização do músculo gastrocnêmio na tibia



FIGURA 15 - Exatidão da tíbia após descolamento do retalho



ESQUEMA 4 - Exatidão da tíbia após descolamento do retalho

Com a broca de aço carbono nº 702⁵ (Fig. 16), montada em motor elétrico⁶, foi preparada uma cavidade óssea circular com aproximadamente 2mm de diâmetro por 5mm de profundidade, expondo a medula óssea sob intensa irrigação com soro fisiológico a 0,9%. (Fig. 17, Esq. 5, Fig. 18 e Esq. 6).

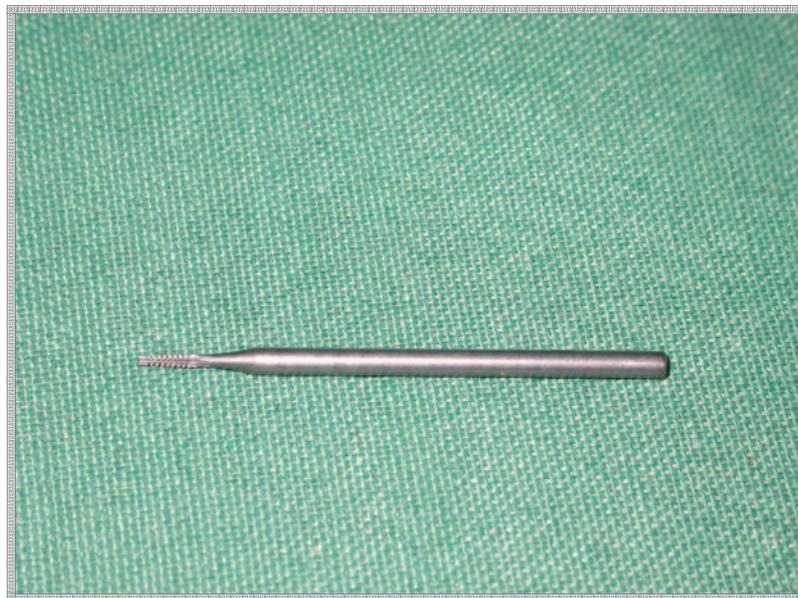


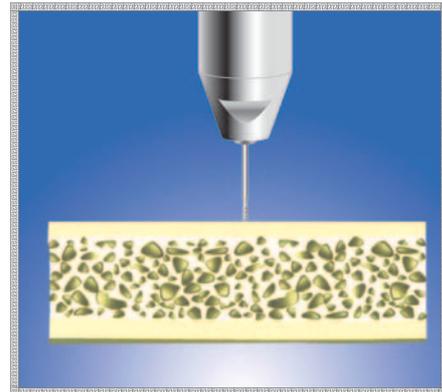
FIGURA 16 - Broca de aço carbono nº 702

⁵ Maillefer Instrumentos, Ballaigüef, Suíça

⁶ Red Line, Bethil, São Paulo, Brasil



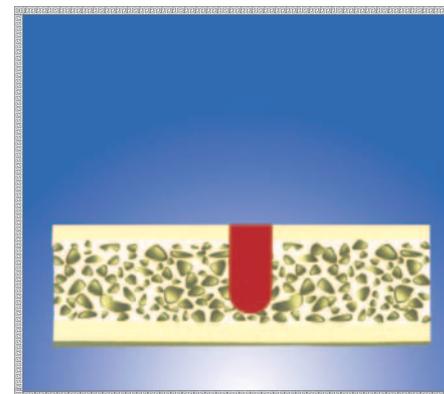
FIGURA 17 - Realização do defeito ósseo



ESQUEMA 5 - Realização do defeito ósseo



FIGURA 18 - Visualização do defeito ósseo



ESQUEMA 6 - Visualização do defeito ósseo

Durante o procedimento cirúrgico realizado no presente trabalho, a incisão, o afastamento do músculo gastrocnêmio e o deslocamento do periósteo foram feitos de forma mais atraumática possível. A importância da técnica cirúrgica atraumática foi notória neste trabalho objetivando não complicações pós-operatórias.

Na seqüência, em ambas as tíbias, os retalhos foram reposicionados e realizadas as suturas interrompidas com fio 4-0 de Poliglactina 910⁷. (Fig. 19, Fig. 20 e Esq. 7).

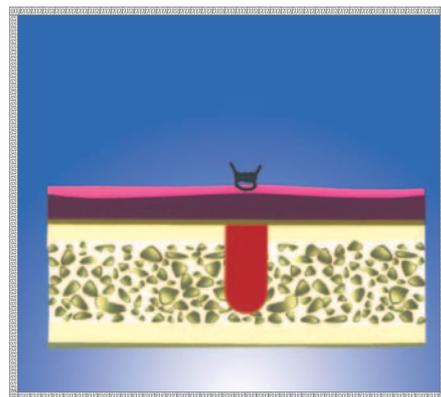
⁷ Vicryl, São José dos Campos, Brasil Johnson e Johnson S. A



FIGURA 19 - Fio 3-0 de Poliglactina 910



FIGURA 20 - Reposicionamento dos retalhos e sutura com o fio de Poliglactina 910



ESQUEMA 7 - Reposicionamento dos retalhos e sutura com o fio de Poliglactina 910

Decorridos os tempos de 7, 14, 30 e 60 dias, os animais foram sacrificados por deslocamento da coluna cervical.

Em grupos de 4 (quatro) animais, a tíbia dos ratos foi seccionada com uma tesoura de ponta romba e disco de carborundum, após a remoção dos excessos de tecidos duros e moles (Fig. 21 e Fig. 22).



FIGURA 21 - Tíbia do rato sendo dissecada

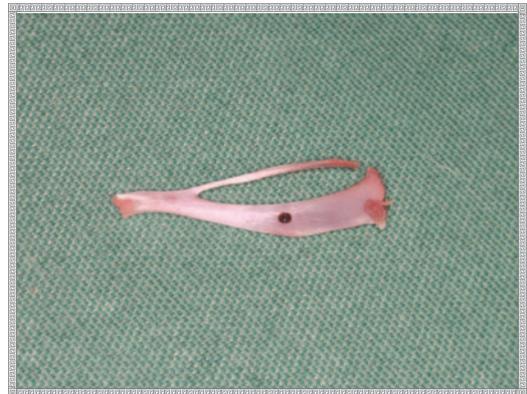


FIGURA 22 - Visualização da tíbia após sua remoção

As peças obtidas foram fixadas em formalina a 10%, por um período de 24 horas. A seguir, as mesmas foram colocadas em solução de EDTA a 20% (ácido etilenodiaminotetracético). A troca da substância descalcificadora era feita 2 (duas) vezes por semana, durante aproximadamente 20 dias, até a peça não oferecer resistência ao corte. Após processamento laboratorial de rotina, as peças foram incluídas em parafinas para possibilitar a microtomia.

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



RESULTADOS

5. RESULTADOS

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

7 DIAS

Grupo I (Controle). A loja cirúrgica encontra-se praticamente ocupada por tecido ósseo neoformado. Na maioria dos espécimes, observa-se delgadas trabéculas imaturas ocupando parcialmente a loja cirúrgica com numerosos osteoblastos em suas bordas (*) (Fig. 23).

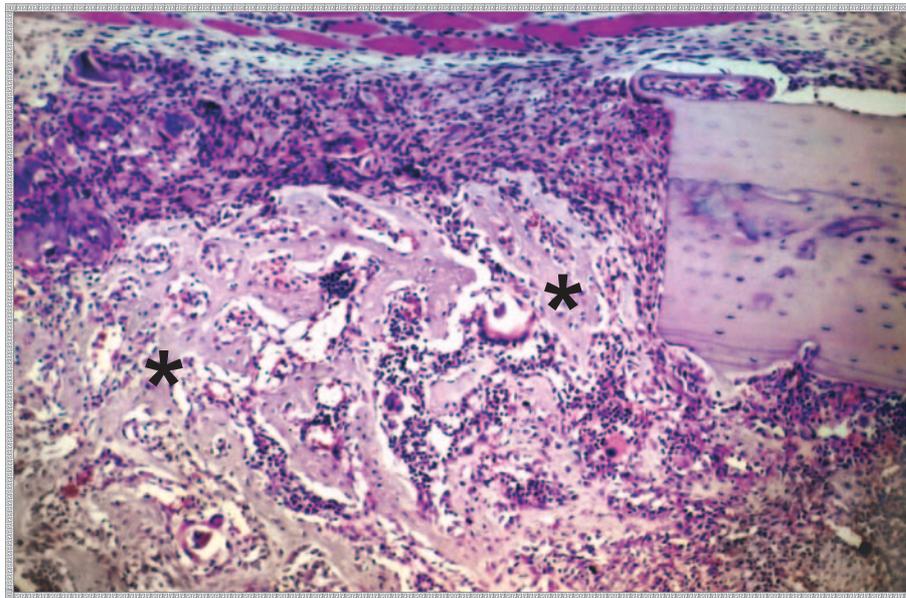


Figura 23 - Grupo I (Controle). 7 dias. Evidência de delgadas trabéculas imaturas com osteoblastos em suas bordas. HE, original 63X

O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea apresenta numerosos fibroblastos, alguns macrófagos e linfócitos (Fig. 24).

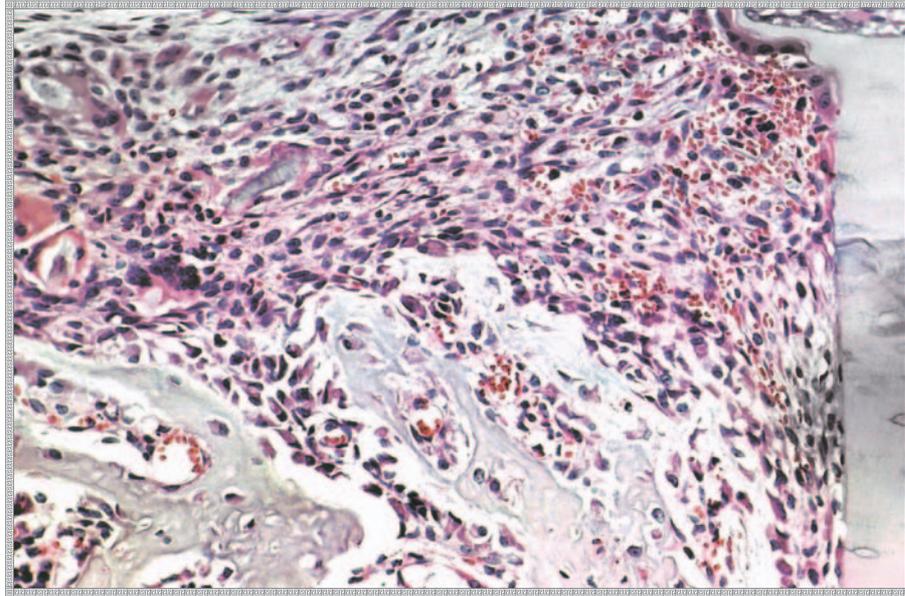


Figura 24 - Grupo I (Controle). 7 dias. Tecido conjuntivo sem diferenciação óssea com numerosos fibroblastos e alguns macrófagos e linfócitos. HE, original 160X.

Num dos espécimes evidencia-se maior quantidade de tecido ósseo ao longo de toda extensão da cavidade cirúrgica. As trabéculas ósseas (*), no entanto, são imaturas deixando amplo espaço inter-trabecular (Fig. 25) ocupado por tecido conjuntivo bem vascularizado e rico em fibroblastos (•).

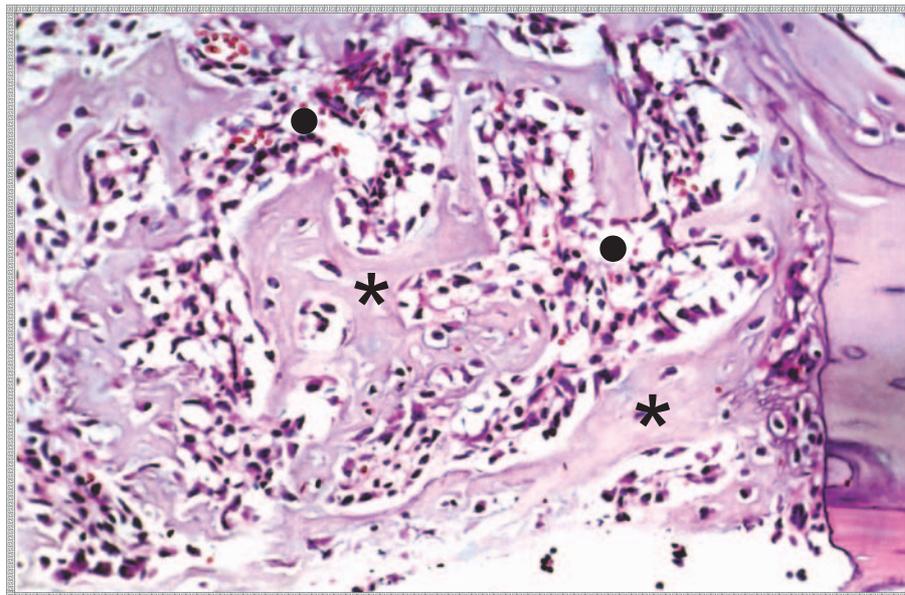


Figura 25 - Grupo I (Controle). 7 dias. Trabéculas ósseas imaturas com amplo espaço inter-trabecular. HE, original 160X

Grupo II (Estressado). A loja cirúrgica sem diferenciação óssea (•), quase em sua totalidade, acha-se ocupada por tecido conjuntivo, mostrando algumas células multinucleadas em seu interior (seta) (Fig. 26).

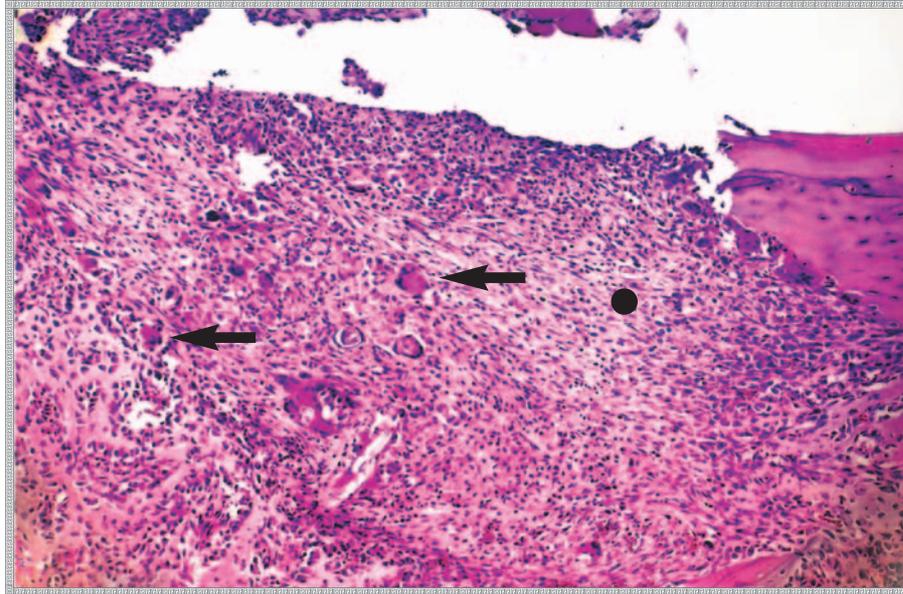


Figura 26 - Grupo II (Estressado). 7 dias. Tecido conjuntivo sem diferenciação óssea mostrando algumas células multinucleadas. HE, original 63X.

O tecido conjuntivo é pouco organizado com numerosos fibroblastos (seta) ao lado de alguns macrófagos e linfócitos (Fig.27). Observa-se ainda, a presença de osteoclastos junto às bordas da loja cirúrgica (cabeça de seta) (Fig. 27).

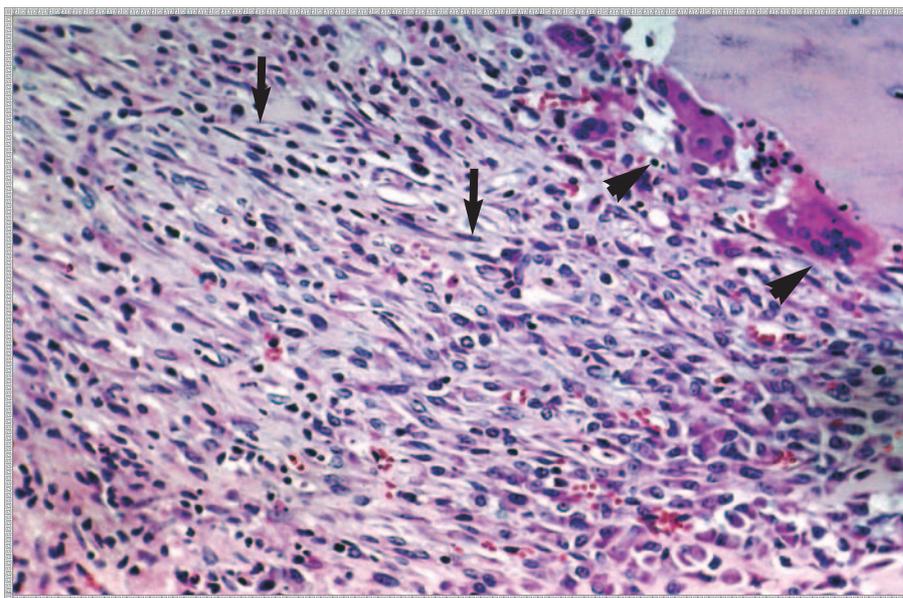


Figura 27 - Grupo II (Estressado). 7 dias. Tecido conjuntivo pouco organizado com numerosos fibroblastos e alguns macrófagos e linfócitos além de osteoclastos junto às bordas da loja cirúrgica.

Num dos espécimes, nota-se início de neoformação óssea na área mais profunda da loja cirúrgica com presença de numerosos osteoblastos (seta)(Fig. 28).

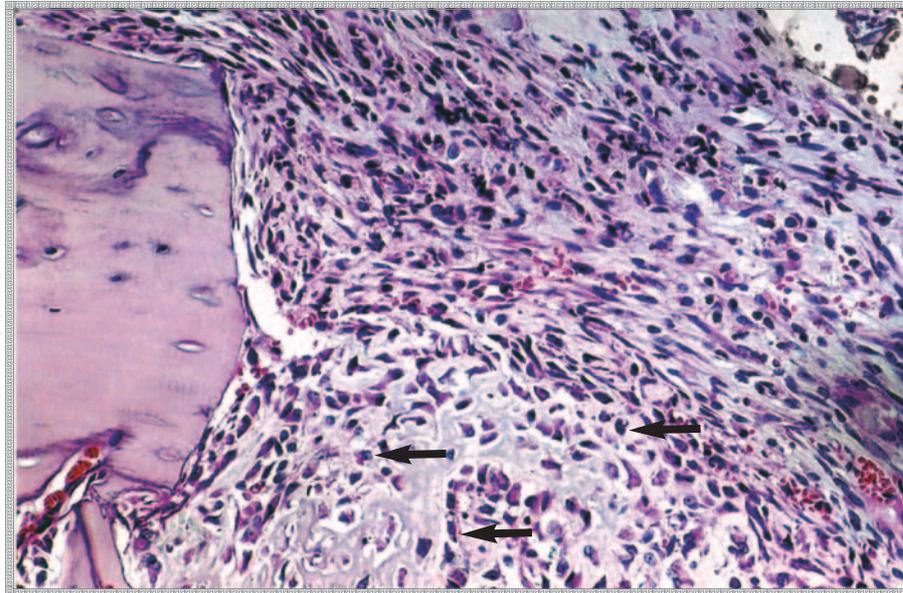


Figura 28 - Grupo II (Estressado). 7 dias. Evidência início de neoformação óssea com numerosos osteoblastos junto à área mais profunda da loja cirúrgica. HE, original 160X.

Grupo III (Estressados + Rofecoxib). A loja cirúrgica, na maioria dos casos mostra em sua porção mais profunda, trabéculas ósseas neoformadas delgadas e pouco organizadas (*) (Fig. 29).

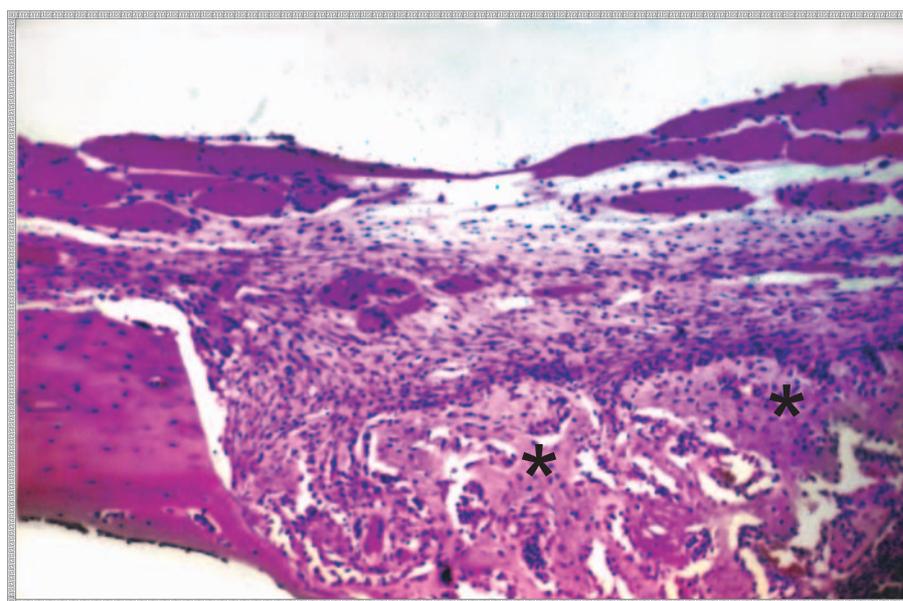


Figura 29 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 7 dias. Área profunda da loja cirúrgica mostrando delgadas trabéculas ósseas pouco organizadas. HE, original 63X.

O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea é rico em fibroblastos (seta) (Fig. 30).

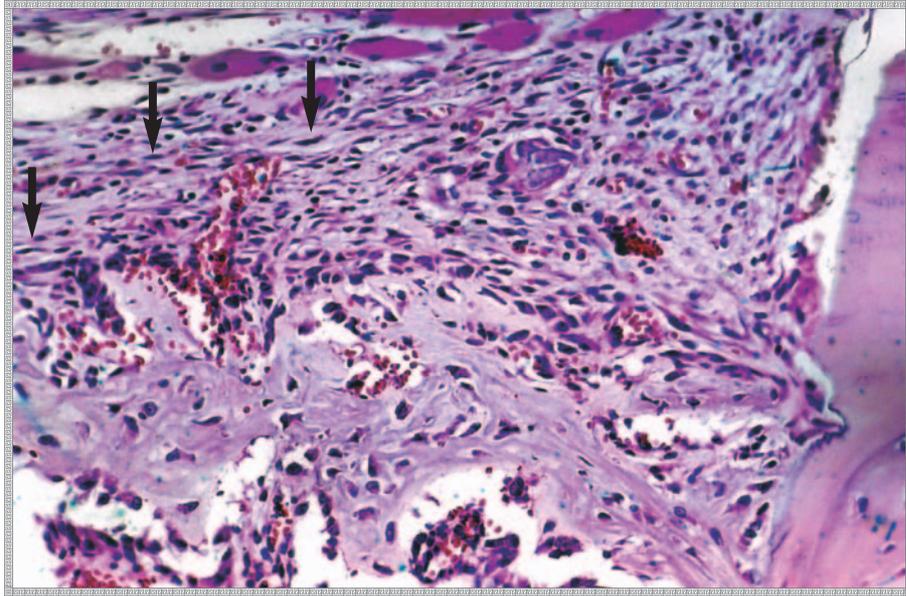


Figura 30 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 7 dias. Tecido conjuntivo sem diferenciação óssea rico em fibroblastos. HE, original 160X.

Alguns linfócitos e macrófagos podem também ser observados na região. Num dos espécimes, a neoformação óssea ao longo de toda extensão da loja cirúrgica é mais pronunciada. As trabéculas ósseas, no entanto, são imaturas e delgadas com numerosos osteoblastos em suas bordas (*) (Fig. 31). O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea é rico em fibroblastos (•).

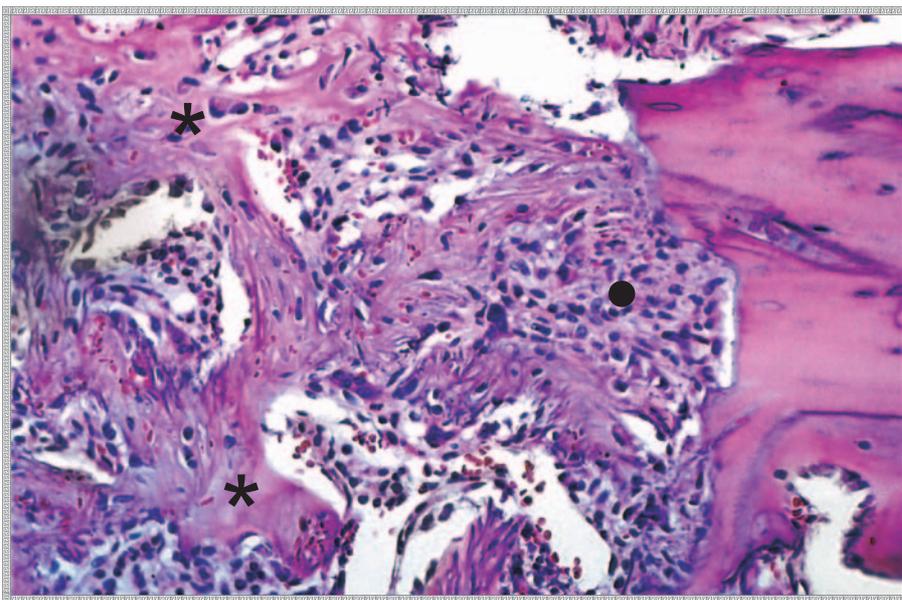


Figura 31 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 7 dias. Espécime mostrando trabéculas ósseas delgadas e imaturas com numerosos osteoblastos. HE. Original 160X.

14 DIAS

Grupo I (Controle). A loja cirúrgica, ao longo de toda extensão, encontra-se ocupada por tecido ósseo neoformado (*). As trabéculas ósseas geralmente são delgadas permanecendo amplo espaço inter-trabecular (Fig. 32).

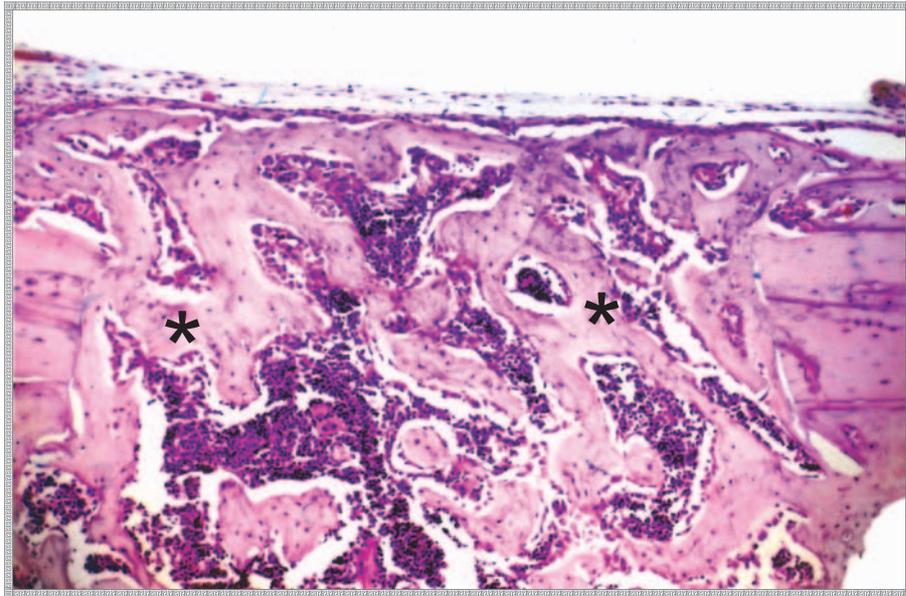


Figura 32 - Grupo I (Controle). 14 dias. Trabéculas ósseas delgadas ocupando toda extensão da loja cirúrgica. HE. Original 63X.

A neoformação óssea (*) em alguns casos estende-se além do limite externo e interno da cortical (Fig. 33).

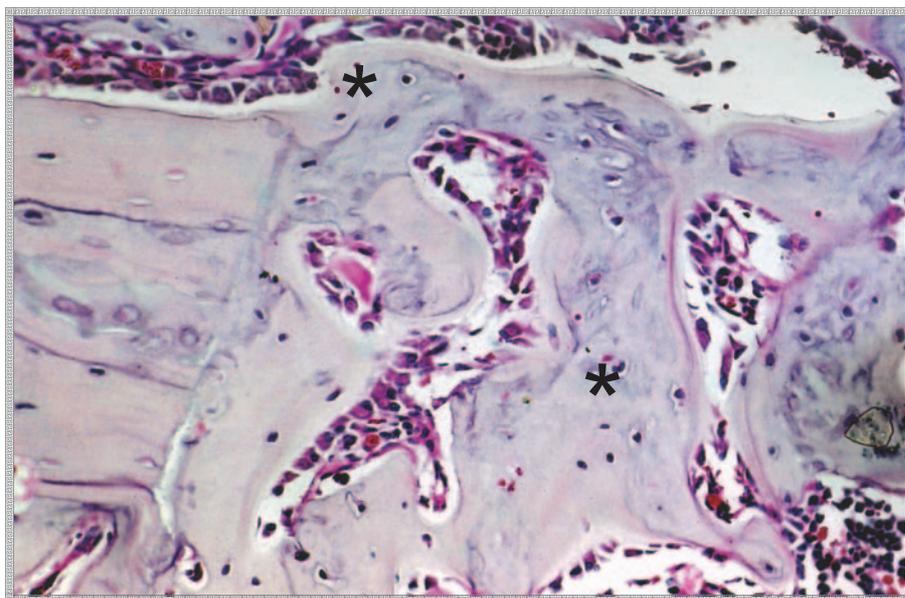


Figura 33 - Grupo I (Controle). 14 dias. Evidência da neoformação óssea além do limite externo e interno da cortical. HE. Original 160X.

Outras vezes, o tecido ósseo neoformado acompanha a morfologia e espessura desta cortical óssea. (Fig. 34).

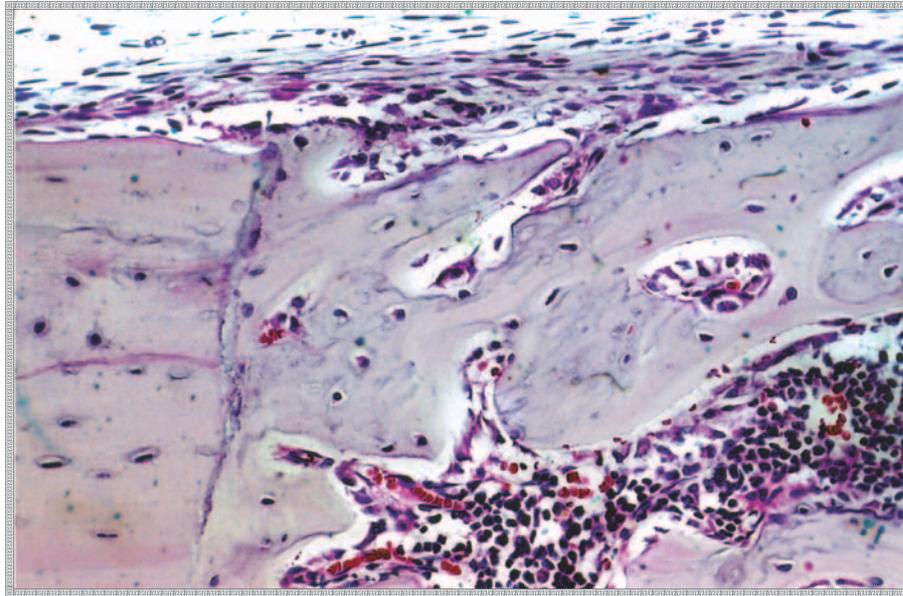


Figura 34 - Grupo I (Controle). 14 dias. Neoformação óssea acompanhando a morfologia e espessura da cortical. HE. Original 160X.

Grupo II (Estressado). Ao longo de toda extensão da loja cirúrgica observa-se, em todos os casos, tecido ósseo neoformado caracterizado por trabéculas ósseas delgadas deixando amplo espaço inter-trabecular (Fig. 35).

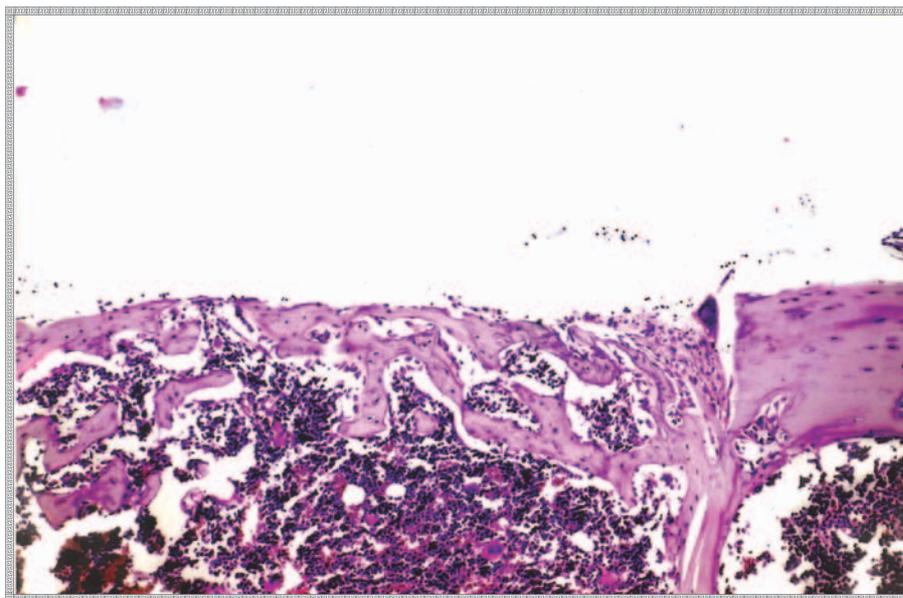


Figura 35 - Grupo II (Estressado). 14 dias. Evidência de trabéculas ósseas delgadas mostrando amplo espaço inter-trabecular. HE, original 63X.

Em alguns espécimes nota-se neoformação óssea além do limite externo e interno da cortical óssea (*) (Fig. 36).

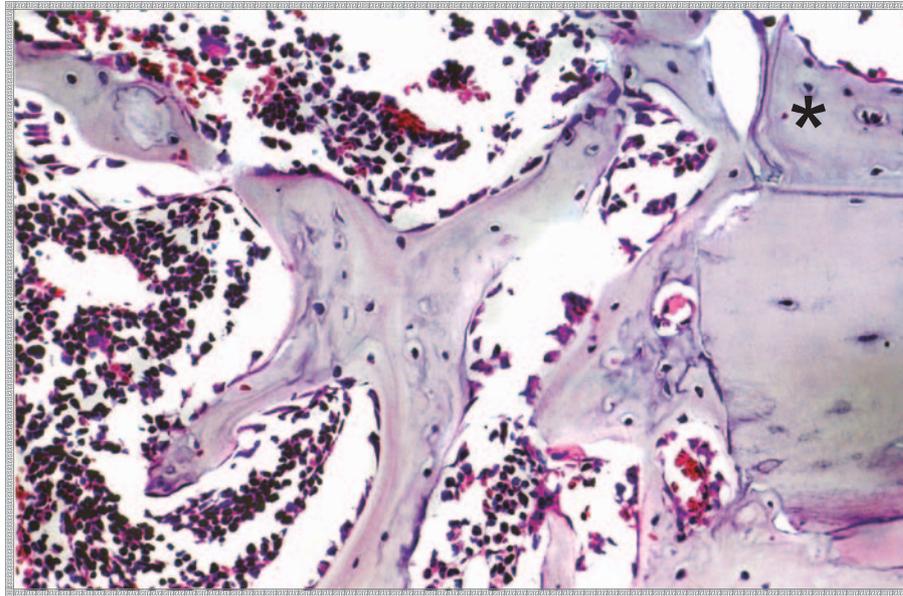


Figura 36 - Grupo II (Estressado). 14 dias. Espécime mostrando a neoformação óssea além do limite externo e interno da cortical óssea. HE, original 160X.

Num dos animais, evidencia-se a formação óssea abaixo do limite superior da cortical óssea (*) (Fig. 37).

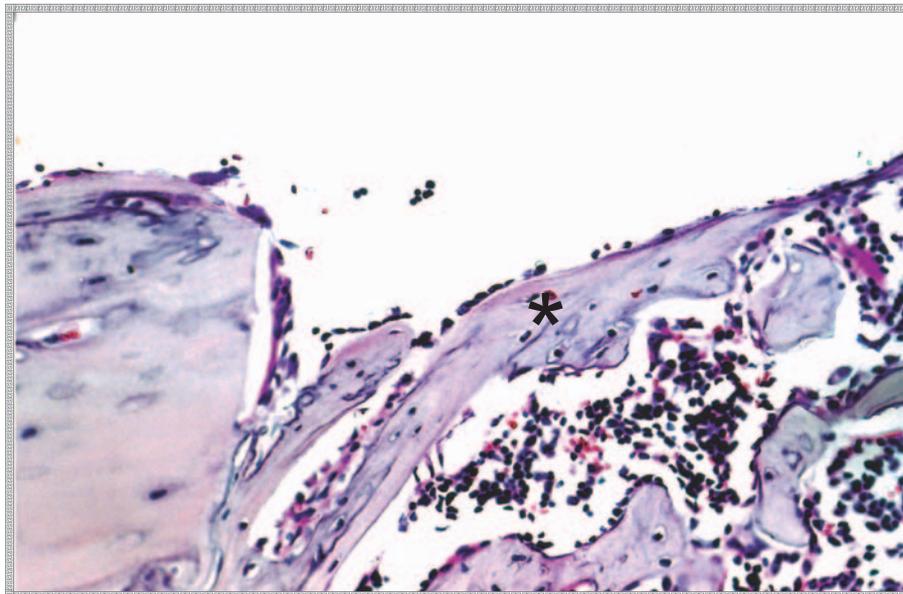


Figura 37 - Grupo II (Estressado). 14 dias. Evidência a neoformação óssea abaixo do limite superior da cortical óssea. HE, original 160X.

Grupo III (Estressado + Rofecoxib). A loja cirúrgica em toda sua extensão encontra-se preenchida por tecido ósseo neoformado. Comparado ao grupo anterior, as trabéculas ósseas são mais desenvolvidas e ocupam regularmente a loja cirúrgica (Fig. 38).

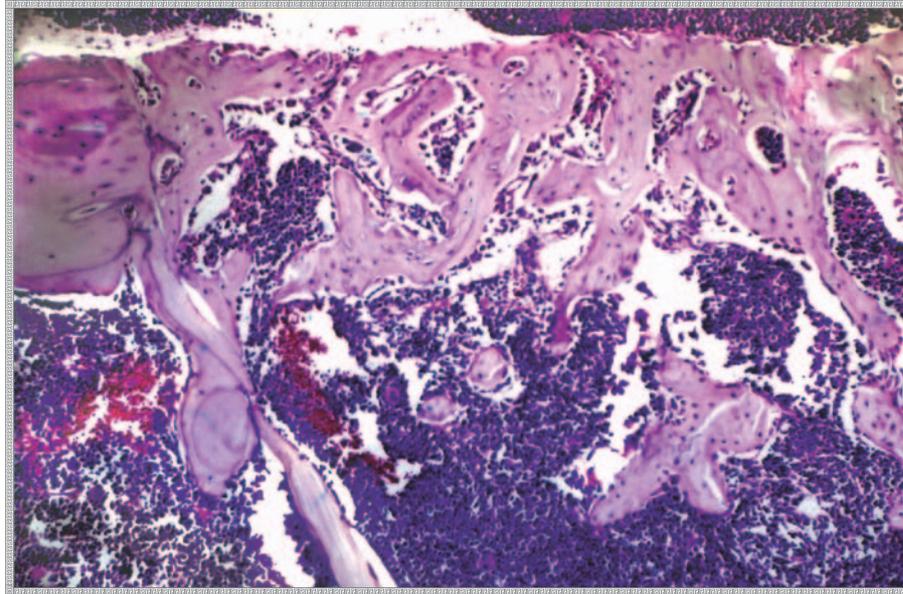


Figura 38 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 14 dias. Loja cirúrgica ocupada por trabéculas ósseas mais desenvolvidas que aquelas observadas no grupo anterior. HE, original 63X.

Em inúmeros pontos, no entanto, observam-se amplos espaços inter-trabeculares ocupados por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea (•) (Fig. 39 e 40).

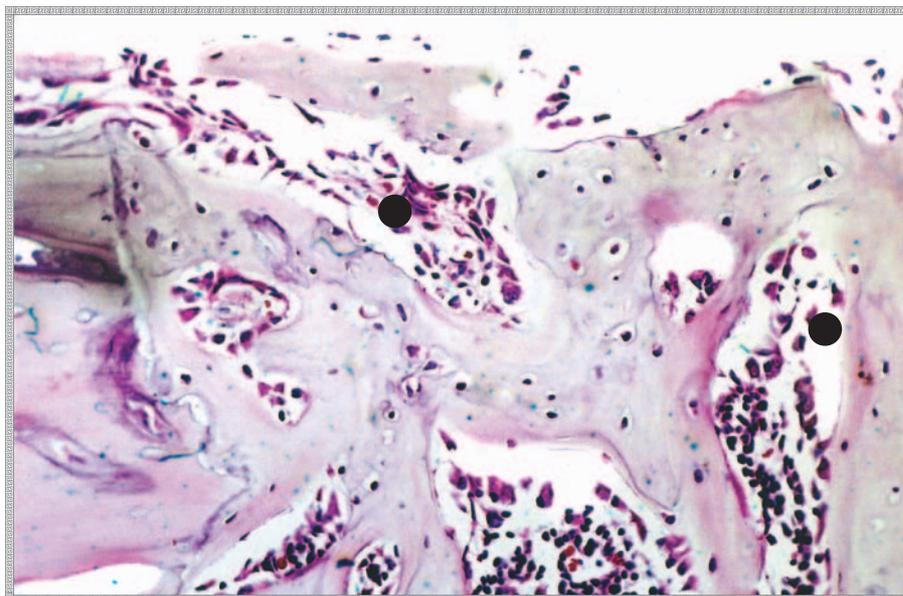


Figura 39 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 14 dias. Trabéculas ósseas mostrando amplos espaços inter-trabeculares ocupados por tecido conjuntivo. HE, original 160X.

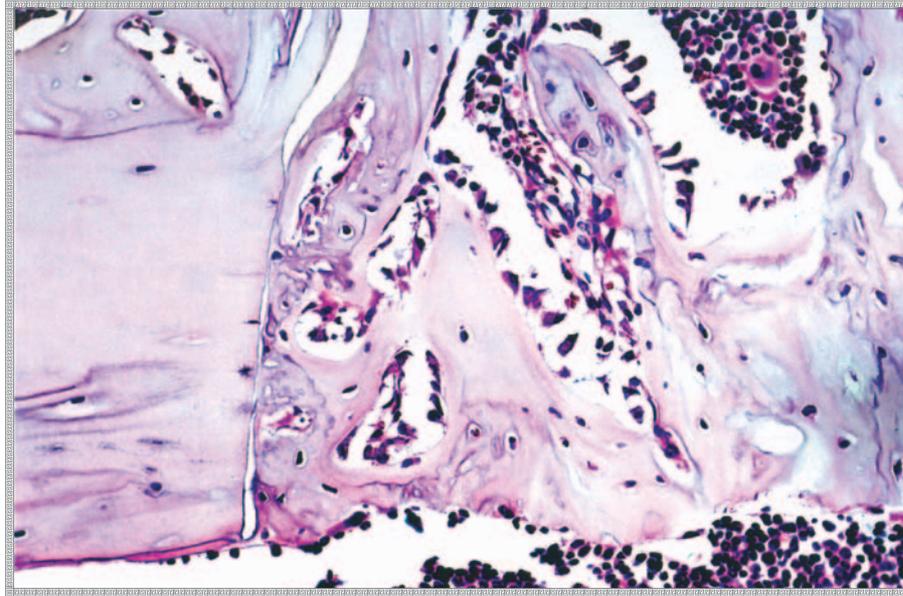


Figura 40 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 14 dias. Trabéculas ósseas mostrando amplos espaços inter-trabeculares ocupados por tecido conjuntivo. HE, original 160X.

30 DIAS

Grupo I (Controle). Em todos os espécimes, a loja cirúrgica encontra-se totalmente reparada por tecido ósseo bem desenvolvido (Fig. 41).

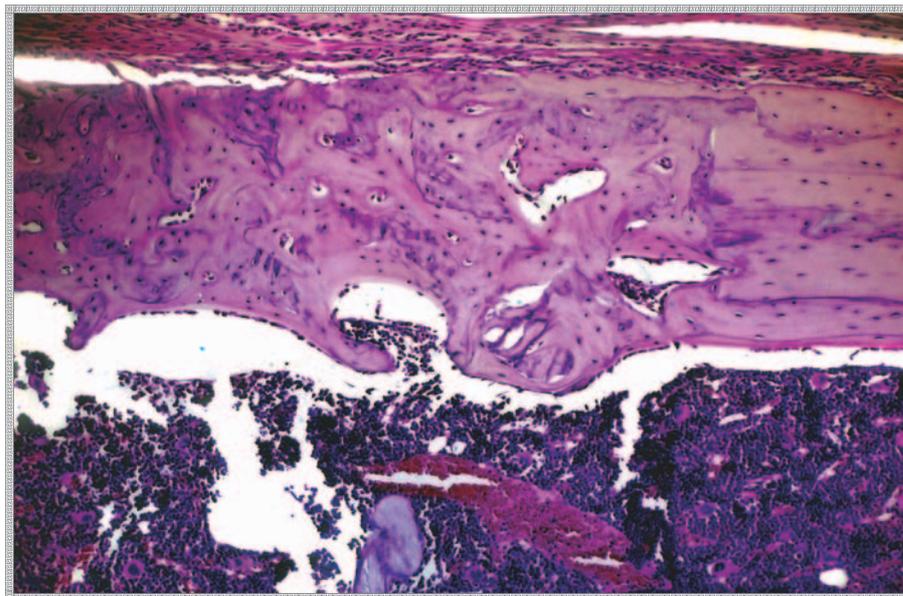


Figura 41 - Grupo I (Controle). 30 dias. Tecido ósseo neoformado acompanhando a espessura da cortical óssea. HE, original 63X.

Na maioria dos casos, a área reparada acompanha a espessura da cortical óssea. Ocasionalmente podem ser observadas pequenas áreas sem ossificação (•) (Fig. 42).

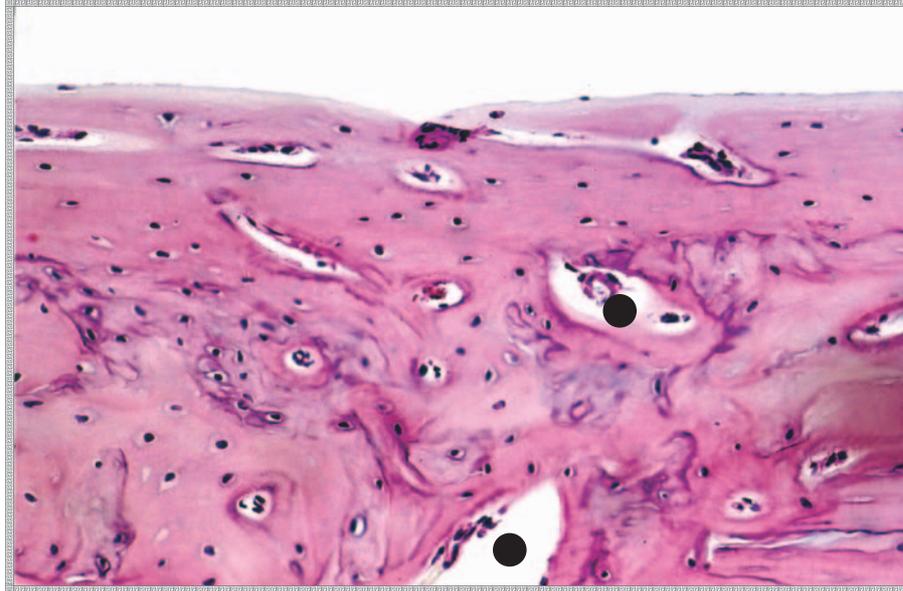


Figura 42 - Grupo I (Controle). 30 dias. Evidência de pequenas áreas sem ossificação. HE, original 160X.

Grupo II (Estressado). Em alguns casos, o tecido ósseo neoformado acompanha a espessura da cortical óssea (Fig. 43).

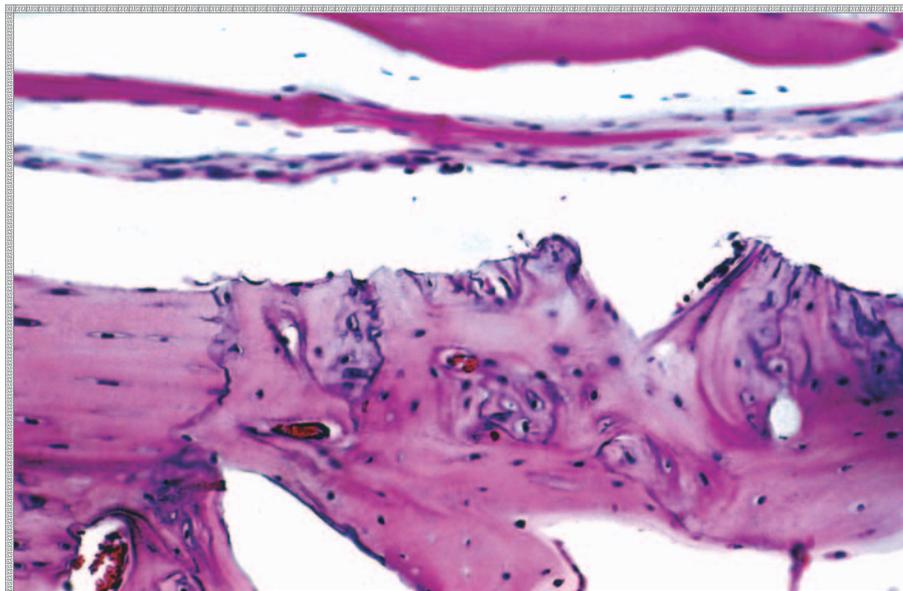


Figura 43 - Grupo II (Estressado). 30 dias. Espécimes em que se evidencia a reparação parcial da espessura óssea. HE, original 160X.

Em outros espécimes, as trabéculas ósseas neoformadas não refazem totalmente a espessura acima mencionada (Fig. 44). Por outro lado, em todos os animais, o trabeculado ósseo apresenta inúmeras áreas sem diferenciação óssea.

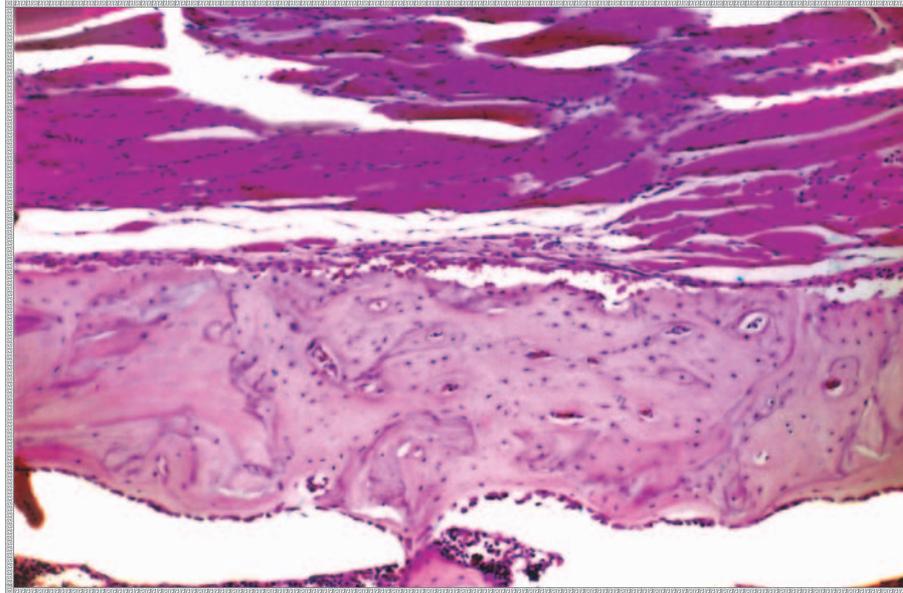


Figura 44 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 30 dias. Loja cirúrgica preenchida por tecido ósseo bem desenvolvido acompanhando a espessura da cortical. HE, original 63X.

Grupo III (Estressado+ Rofecoxib). A loja cirúrgica, com exceção de um caso, acha-se preenchida por tecido ósseo bem desenvolvido que acompanha a espessura da cortical pré-existente (Figs. 45 e 46).

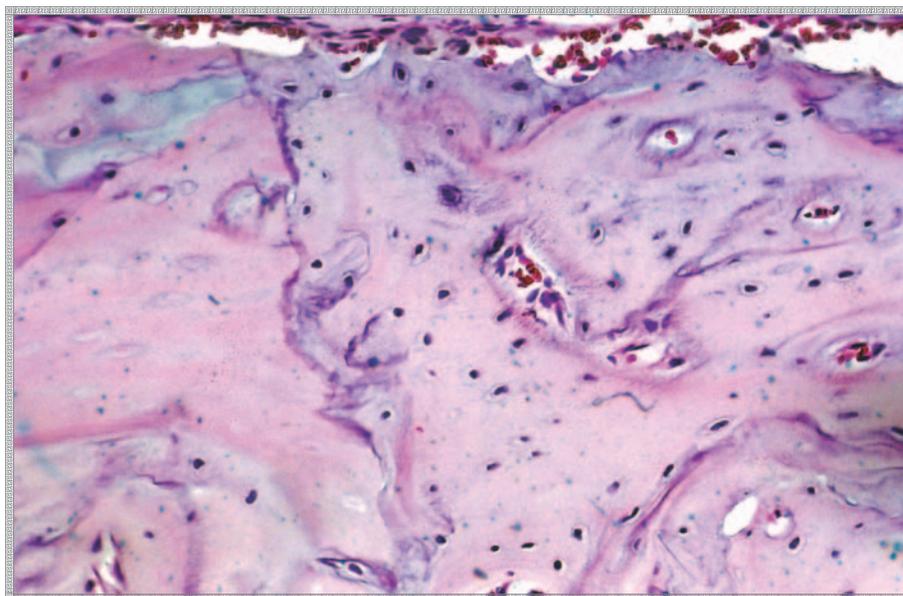


Figura 45 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 30 dias. Maior aumento da figura anterior. HE, original 160X.

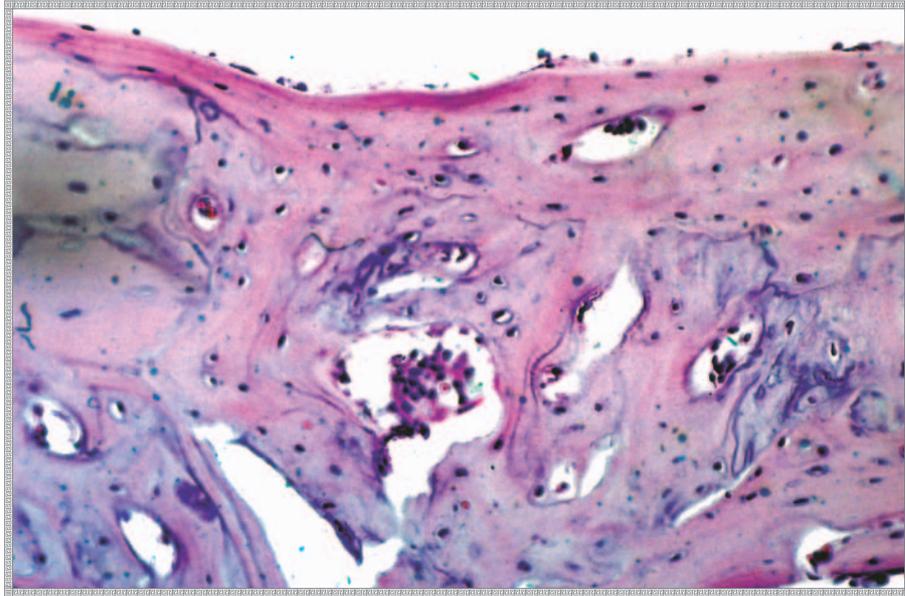


Figura 46 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 30 dias. Evidência de trabéculas ósseas com inúmeras áreas sem diferenciação óssea. HE, original 160X

Num dos espécimes, observam-se trabéculas ósseas neoformadas que exibem inúmeras áreas sem diferenciação óssea (•) (Fig. 47).

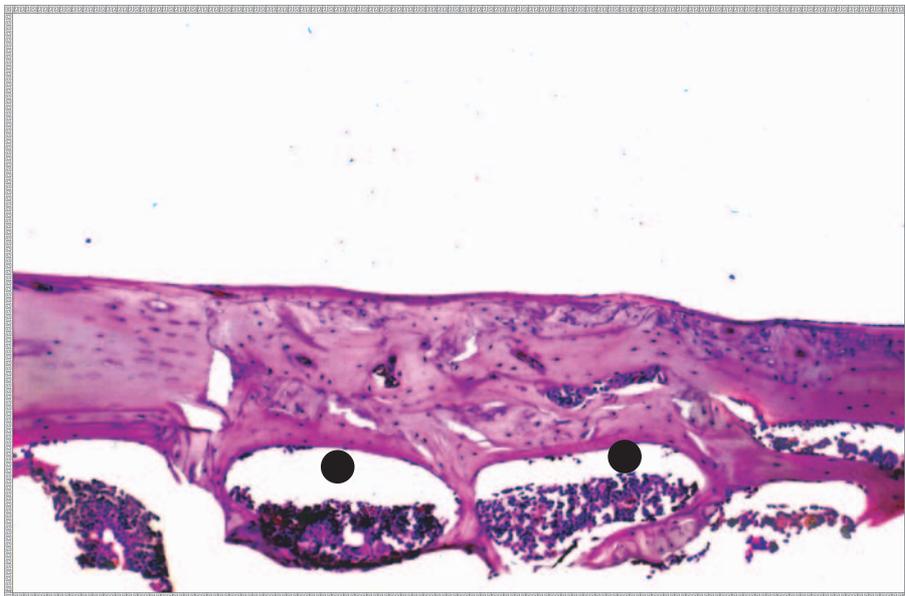


Figura 47 - Grupo I (Controle). 60 dias. Loja cirúrgica reparada por tecido ósseo neoformado que acompanha a morfologia da cortical pré-existente. HE, original 63X.

60 DIAS

Grupo I (Controle). A loja cirúrgica, em todos os espécimes encontra-se reparada, notando-se tecido ósseo bem desenvolvido que acompanha a morfologia da cortical pré-existente (*) (Figs. 48 e 49).

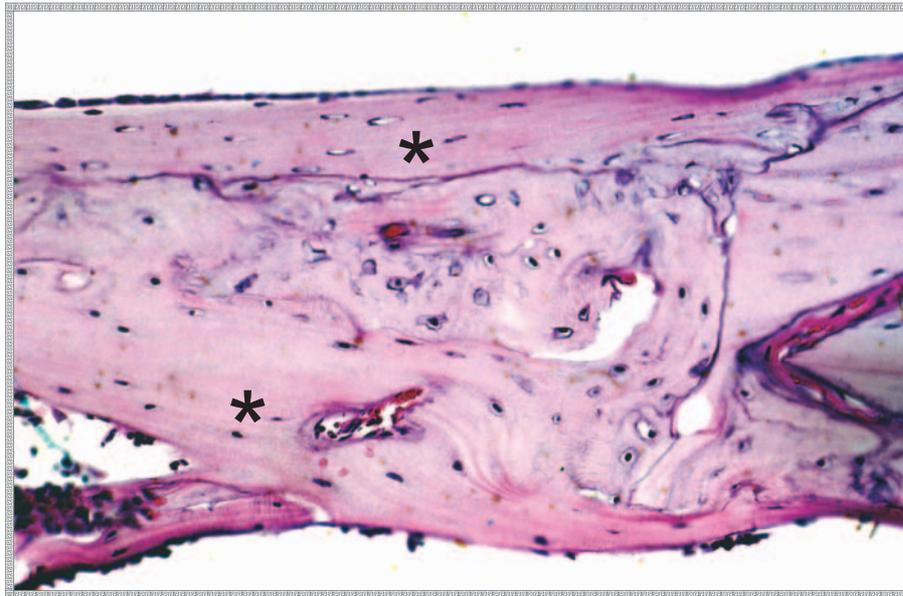


Figura 48 - Grupo I (Controle). 60 dias. Loja cirúrgica reparada por tecido ósseo neoformado que acompanha a morfologia da cortical pré-existente. HE, original 160X..

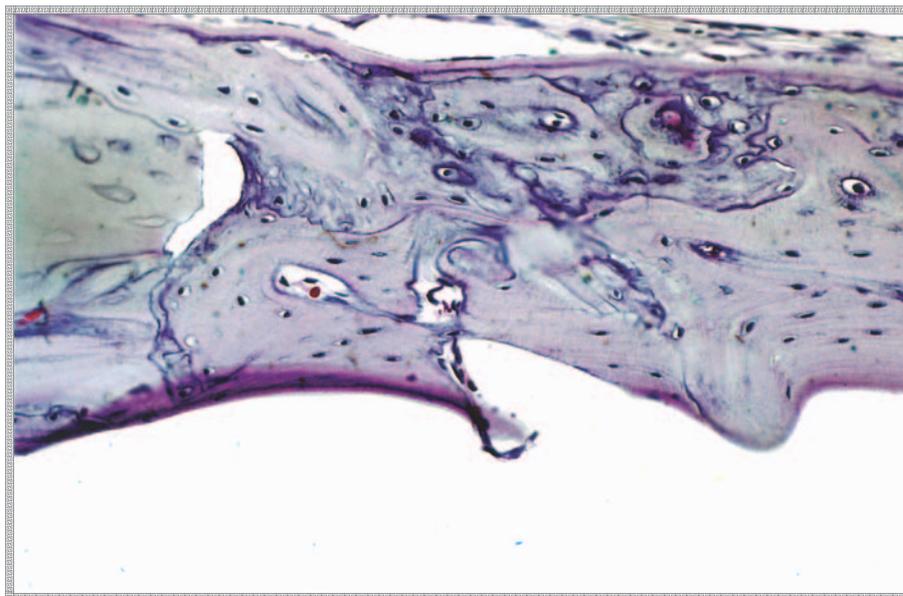


Figura 49 - Grupo II (Estressado). 60 dias. Evidência de áreas de reabsorção das bordas da ferida reparadas por tecido ósseo neoformado. HE, original 160X.

Grupo II (Estressado). A loja cirúrgica, em todos os espécimes, encontra-se reparada, notando-se trabeculado ósseo irregular(*). Observam-se também áreas de reabsorção das bordas da ferida reparadas por tecido ósseo neoformado (seta) (Figs. 50 e 51).

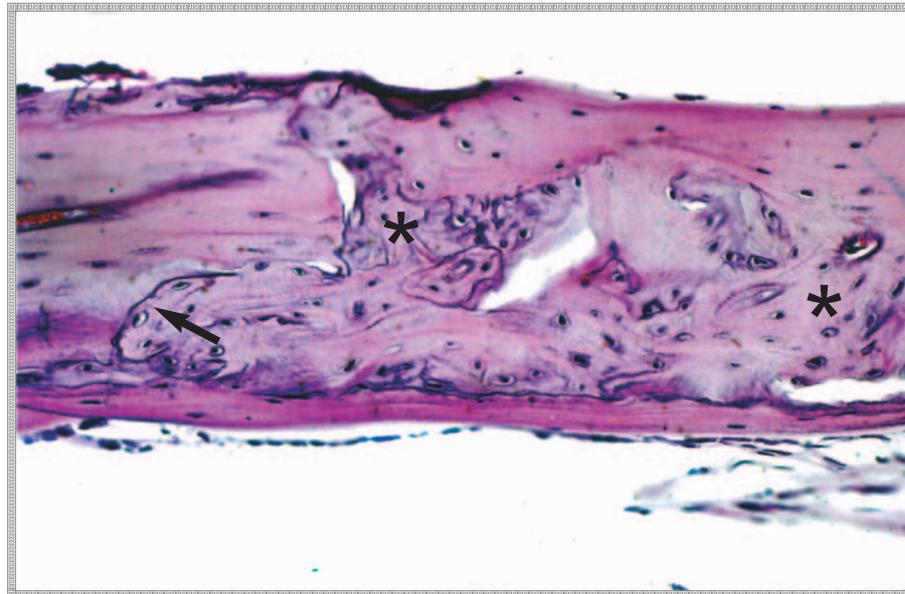


Figura 50 - Grupo II (Estressado). 60 dias. Evidência de áreas de reabsorção das bordas da ferida reparadas por tecido ósseo neoformado, HE, original 63 X.



Figura 51 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 60 dias. Formação de trabéculas ósseas além do limite externo da cortical óssea. HE, original 160X.

Grupo III (Estressados + Rofecoxib). Num dos espécimes, observa-se a formação de trabéculas ósseas além do limite externo da cortical óssea. Nos demais casos, o tecido ósseo neoformado acompanha a espessura da cortical pré-existente (Fig. 52).

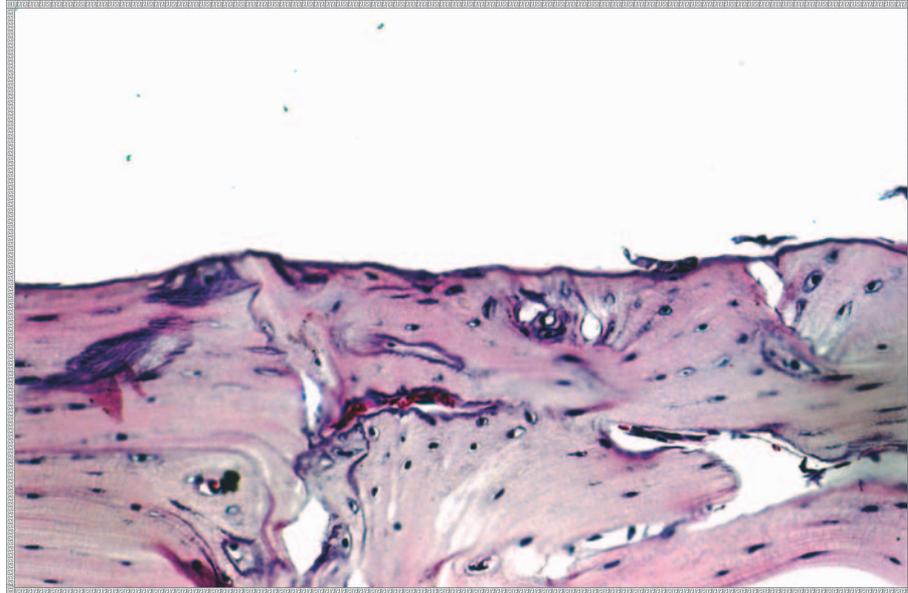


Figura 52 - Grupo III (Estressado + Rofecoxib). 60 dias. Tecido ósseo neoformado acompanhando a espessura da cortical pré-existente. HE, original 160X.



DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Sabe-se que a formação óssea é um complexo de reações que envolvem a ação de vitaminas, hormônios e fatores de crescimento produzidos sistêmica e localmente (ALKAN et al., 2002). Além disso, a quantidade e a qualidade do reparo ósseo, sob condições experimentais em modelo animal, são influenciadas pelo espécime, idade, localização anatômica, envolvimento cortical (monocortical ou bicortical), presença ou ausência de periósteo ou dura-máter e estabilidade do defeito (AABOE et al., 1995).

No presente estudo, o rato foi o modelo animal experimental adotado. (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar). A escolha do rato ocorreu principalmente pela facilidade de acesso a estes animais, pela facilidade de execução da técnica cirúrgica, do controle pós-operatório e da obtenção do material para análise histológica.

Dentre os vários modelos de estudo em ossos, um outro fator de relevância é que a tíbia, como um osso de extremidade, é formada, embriologicamente, pelo processo de ossificação endocondral. Segundo Hollinger et al. (1999), independente da rota da embriogênese óssea, durante o reparo ósseo no esqueleto adulto, a seqüência de regeneração do osso endocondral ou intramembranoso não ocorre através de caminhos que mimetizam precisamente a embriogênese. Somado a isso, não há evidências de que as células, os fatores solúveis (proteínas ósseas morfogenéticas) e os fatores insolúveis (moléculas de colágeno) sejam diferentes para os dois tipos de ossos.

Uma observação de grande importância a ser considerada é que o local anatômico escolhido para o preparo das cavidades cirúrgicas do presente estudo foi um osso de

extremidade, ou seja, a tíbia. Em comparação com outros locais anatômicos, a tíbia apresenta algumas vantagens. A calota craniana, por exemplo, é uma estrutura muito delgada e não está sujeita à força de tensão produzida pela musculatura. O ângulo da mandíbula, que seria um dos locais de análise ideais na odontologia, por sua vez, também é muito delgado. A tíbia, apesar de ter origem embriológica diferente da mandíbula, expressa algumas semelhanças com esse osso, pois a cicatrização de ambos parece estar influenciada pelas forças fisiológicas que agem sobre os mesmos: a força tensora do músculo gastrocnêmio na tíbia e a compressão mastigatória do masseter na mandíbula.

Em relação ao descolamento do músculo, Landry et al. (2000) relataram que a injúria provocada pela remoção de aproximadamente 10% do músculo da tíbia de ratos não interferiu no processo de cicatrização óssea.

Para a determinação das dimensões do defeito ósseo preparado na tíbia do animal, contendo 2mm de diâmetro por 5mm de profundidade, levamos em consideração a anatomia do osso empregado. Lewandrowski et al. (1999) constataram que defeitos de 3mm de diâmetro em tíbias de ratos eram de tamanho crítico, ou seja, não cicatrizavam espontaneamente.

A manobra de remoção do tecido ósseo já foi alvo de estudos experimentais e clínicos que são base para o tratamento dos nossos pacientes. Inicialmente, preconizou-se que a ostectomia deveria ser realizada através de cinzéis, com ou sem o auxílio de martelo (BERGER, 1950; GRAZIANI, 1986). Com o advento dos instrumentos rotatórios esta manobra cirúrgica passou a ser mais confortável para o paciente, sendo realizada com maior rapidez e melhor nitidez do que quando realizada com os instrumentos manuais (RIES-CENTENO, 1973; BIRN & WIHTHER, 1978; OKAMOTO et al., 1984). Porém, ainda existem situações em que os dois recursos podem ser indicados, ou seja, cinzéis e brocas, como

em enucleação de cistos intra-ósseos ou em cirurgias ortognáticas (ZANINI, 1990).

Para a utilização de instrumentos rotatórios, faz-se necessário que uma refrigeração seja utilizada em conjunto e direcionada às brocas, para que se evite um superaquecimento do osso, vindo a interferir na reparação do tecido ósseo (OKAMOTO et al., 1984; CARVALHO et al., 1994).

A escolha por qual instrumento rotatório utilizar deve ser dada pelo tipo de intervenção, localização e característica óssea da área. Para a utilização dos instrumentos rotatórios, devemos ainda considerar que estes estão sujeitos a gerar acidentes trans-operatórios que devem ser considerados quando da realização do planejamento cirúrgico.

O estresse é uma realidade em nossas vidas. O organismo humano está em um equilíbrio dinâmico, isto é, em homeostase. O sistema de estresse é ativado quando a homeostase é alterada por forças extrínsecas ou intrínsecas, os estressores. Este sistema, cujo componente central é o Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo o CRH e neurônios noradrenérgicos, tem sua parte periférica no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e no Sistema Nervoso Autônomo (STRAKAKIS & CHROUSOS, 1995).

Salienta-se que o estresse vem se tornando problema de saúde pública, já que acomete grande parte da população e sobrecarrega o sistema de saúde por conta das complicações que provoca. As drogas antidepressivas são o recurso inicial quando os sintomas clínicos aparecem, comprometendo o cotidiano dos pacientes (STRINGHETO & CARUSO, 1999).

No presente experimento, os ratos dos grupos II e III foram submetidos durante os três dias pré-operatórios, e após a cirurgia, durante todos os dias até o período de sacrifício, a um

estresse crônico durante duas horas diárias através de um método de imobilização proposto por Alves-Rezende & Okamoto, 1989, 1997).

O estresse do cotidiano implica necessariamente em tensão mental e ansiedade (BERGER, 1980). Segundo Selye (1946), o estresse produzido pela ansiedade é o total das respostas do organismo a um estímulo que tende a alterar o equilíbrio existente. Desta forma, o estresse é o denominador comum de todas as reações de adaptação do corpo, isto é, o estado manifestado por todas as alterações inespecíficas produzidas em um sistema biológico.

O método de imobilização utilizado no nosso experimento foi escolhido porque não é fisicamente prejudicial ao animal e serve primariamente como um estressor psicológico (MARTÌ et al., 1994; MELIA et al., 1994).

Com relação à injúria provocada pelo ato cirúrgico, a resposta natural dos tecidos é a inflamação, resultando desta liberação, pelo tecido lesado, de histamina e outras substâncias, iniciando assim o processo de proteção do organismo (MESSER & KELLER, 1975).

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

Segundo Tortamano et al. (1994), como a maioria dos procedimentos cirúrgicos bucais determinam respostas inflamatórias, a indicação do uso de AINEs se faz necessária toda

vez que as manifestações antiinflamatórias superam o benefício da regeneração tecidual determinada pela reação inflamatória. Assim os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) são indicados em processos inflamatórios, dos quais a dor, o edema e a disfunção decorrentes trazem desconforto e prejuízo funcional ao paciente. (Tabela 2)

Tabela - 2 Relação de antiinflamatórios não-esteroidais, com seus nomes comerciais e posologia

FÁRMACO	NOME COMERCIAL	DOSE RECOMENDADA
Ácido acetil salicílico	Aspirina	1,2 – 1,5g, 3X ao dia
Cetoprofeno	Profenid	70mg, 3 X ao dia
Diclofenaco	Voltaren	50 – 75mg, 4 X ao dia
Diflunisal	Dorbid	500mg, 2 X ao dia
Fenilbutazona	Butazolidina	100 – 200mg, 3 X ao dia
Fenoprofeno	Trandor	200mg, 4 X ao dia
Ibuprofeno	Spidufen	400 – 600mg, 4 X ao dia
Indometacina	Indocid	50 -70mg, 2 X ao dia
Naproxeno	Naprosyn	375mg, 2 X ao dia
Piroxicam	Feldene	20mg ao dia
Rofecoxib	Vioxx	25 -50mg uma vez ao dia
Celecoxib	Celebra	200mg, 2 X ao dia
Ac. Mefenâmico	Ponstan	500mg, 3X ao dia
Tenoxicam	Tilatil	10 – 20mg ao dia
Nimesulide	Nisulid	200mg -2 X ao dia

Arbex et al. (1992) relatam que os AINEs possuem propriedade antitrombótica, antitérmica, analgésica e antiinflamatória. Seu efeito antiinflamatório vem da inibição da síntese de prostaglandinas, efetuada mediante a inativação da enzima cicloxigenase. Esta inativação se dá de forma reversível ou irreversível, dependendo do tipo de AINE empregado. Alle & Alle-Filho (1992) relatam que o efeito dos AINEs é inespecífico, sintomático e não interfere na história natural do processo inflamatório.

Nossos resultados permitem afirmar que obtivemos no grupo I, um processo normal de reparo, como era esperado, e que são similares aos de outros autores (RIBEIRO, L. G. R., 2003;

MELO, L. G. N., 2003). Este resultado nos ofereceu dados que se apresentaram como parâmetro de comparação com os outros grupos do estudo.

A cicatrização de uma ferida é um mecanismo primário de sobrevivência, perfeitamente ajustada ao coágulo de fibrina inicialmente formada. O reparo de cavidades ósseas pode ser morfológicamente dividido em três fases: exsudativa, caracterizada pela formação do coágulo de fibrina; proliferativa, marcada pela proliferação fibroblástica e capilar; e reparadora, com síntese de colágeno e ossificação (TROWBRIDGE, H.O. & EMLING, R.C., 1996; ALVEZ REZENDE, M.C.R; 1991) .

A importância do metabolismo protéico na cicatrização de feridas é óbvia. O tecido envolvido no reparo é colagenoso e apresenta uma característica síntese de proteínas, fato que conduz o tecido em formação para sua completa maturação. O intrincado relacionamento entre o metabolismo protéico e o metabolismo dos carboidratos torna-se enfático quando observamos que algumas alterações sistêmicas, afetando esse metabolismo, modificam o padrão de cicatrização (GRANDINI, 1978).

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

Segundo Alvez-Rezende & Okamoto (1989), uma grande gama de agentes estressores (traumatismos, infecções, calor ou frio intensos, aplicação sistêmica de noradrenalina ou de outras substâncias simpaticomiméticas, intervenções cirúrgicas, injeções subcutâneas de substâncias necrosantes, situações de imobilização forçada e doenças debilitantes) produzem sinais neurais que são transmitidos à eminência média hipotalâmica, na qual o HLC (hormônio liberador de corticotrofina) é secretado para

o sistema porta-hipofisário. Segundo Takase e col. (1992), em poucos minutos, toda a seqüência resulta em quantidades aumentadas dos níveis séricos de cortisona, que, por sua vez, inicia uma série de efeitos metabólicos orientados no sentido de aliviar a natureza lesiva do estado estressante (aumento da glicogênese, diminuição da síntese protéica e aumento da concentração de ácidos graxos no plasma), acarretando alterações, e de acordo com Alvez-Rezende & Okamoto (1989), síntese molecular e na formação de colágeno.

Para Guyton (1984), além do aumento dos níveis séricos da cortisona, os estímulos estressores promovem um aumento dos níveis de prolactina, testosterona e, dependendo da natureza do agente agressor, aumento ou diminuição dos níveis de hormônio de crescimento.

Anderson (1958), sugere que a cortisona afeta o metabolismo mineral ósseo em três locais: trato gastrintestinal, túbulos renais e no próprio osso; a cortisona inibe a absorção de cálcio pelo intestino, aumenta a excreção urinária de fosfato e diminui a formação de osteóide, que é a matriz de proteoglicanas onde os sais são depositados.

Bernick & Ershoff (1963), concluíram que a cortisona inibe a calcificação adequada e organizada pela sua ação inibitória na síntese de mucopolissacarídeos, que são responsáveis, em parte, pela fixação do cálcio na matriz óssea.

Em trabalho realizado por Demarest et. Al. (1985), foi observada a ação inibitória da testosterona sobre a prolactina na atividade basal dos neurônios tubero-infundibulares dopamiérgicos em ratos submetidos ao estresse por imobilização forçada.

Segundo Palmblad et al. (1977), a produção aumentada da cortisona tem efeito linfocitolítico, inibe a mobilização de

macrófagos, a migração de polimorfonucleares e a síntese de anticorpos humorais. Aumentos notáveis da atividade fibrinolítica do plasma aparecem durante os estados estressantes (WILLIANS et al. 1976).

Segundo Bumpy & Kolodny (1973), o estresse provoca aumento de fibrinólise, graças à ação das catecolaminas sobre as células endoteliais, estimulando a liberação dos ativadores de plasminogênio.

O equilíbrio dos mecanismos de hemostasia e fibrinólise joga um papel fundamental no curso natural da reparação dos tecidos. Durante a coagulação sanguínea, graças a um intrincado mecanismo enzimático em cascata, fatores teciduais se combinam para converter, na presença de íons cálcio, a protrombina em trombina, a qual por sua vez converte o fibrinogênio em fibrina (WEDGWOOD, 1970).

Quando na coagulação sanguínea a fibrina é formada, o ativador do plasminogênio e a plasmina são absorvidos ao coágulo de modo seqüencial e ordenado. A fibrina aumenta essencialmente a concentração local de plasminogênio, e este é bastante elevado, indicando que uma eficiente ativação pode ocorrer (SHERRY, 1968).

Estes achados estariam relacionados a fatores como o aumento da fibrinólise, que no estresse estaria diretamente relacionado ao aumento maciço dos níveis dos ativadores do plasminogênio, os quais, incorporados ao coágulo sanguíneo, explicariam sua dissolução ou desorganização (ALVEZ-REZENDE & OKAMOTO, 1989).

Aqui estão, ao nosso ver, as justificativas da ação do estresse que comprometeu o processo de reparo ósseo da tíbia do rato, no nosso estudo.

No grupo III, os resultados permitem observar que

ocorreu um atraso no processo de reparação óssea mais acentuado que no grupo I (controle), mas de menor intensidade que a do grupo II (experimental).

Estes resultados, ao nosso ver, mostram que a administração do antiinflamatório Rofecoxib, na dose ministrada ao rato, amenizou a ação do estresse, promovendo uma reparação óssea mais precoce.

Segundo Serra & Muniz (2002), os antiinflamatórios não esteróides são indicados em processos inflamatórios, dos quais a dor, o edema e a disfunção decorrentes trazem desconforto e prejuízo funcional ao paciente.

De acordo com Castilho et al. (1998), a principal ação dos AINES se faz com a inibição da ciclooxigenase araquidônica e tromboxanas.

Há dois tipos de ciclooxigenases (COX), quais sejam, a COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma enzima constitucional expressa em muitos tecidos, incluindo plaquetas sanguíneas, e está envolvida na sinalização de uma célula para outra e na homeostase tecidual. A COX-2 é induzida em células inflamatórias quando elas são ativadas, e é considerada como sendo a enzima que produz os mediadores da inflamação da classe dos prostanóides. Muitos AINES atualmente em uso são inibidores de ambas as isoenzimas, embora variem quanto ao grau de inibição de cada uma delas (MEADE et al. 1993).

Em que pese os resultados do nosso estudo, trabalhos relacionados ao reparo ósseo associado ao uso de antiinflamatório não-esteroidal, inibidor de COX-2, têm mostrado um atraso no processo normal de reparação. Assim, Gerstenfeld et al. (2003), em estudo experimental utilizando um antiinflamatório não-esteroidal não específico em comparação a um inibidor de COX-2, mostram que o primeiro propiciou uma melhora no processo de reparo.

Também, Zhang et al. (2002) relatam que a reparação óssea foi deficiente no grupo que se apresentava com a COX-2 inibida e demonstrou um defeito primário na osteogênese. Relatam, ainda, que seus estudos mostram uma preocupação sobre o uso de inibidores da COX-2 em pacientes que sofrem traumatismos ósseos. Mais recentemente, Endo et al. (2002) concluíram que, mecanicamente, o fêmur de ratos tratados com etodolac, um inibidor específico de COX-2, ficou mais frágil quando comparados ao grupo controle. Concluíram que o etodolac inibiu o reparo de fratura óssea dos animais. Também, Goodman et al. (2003) relatam que, em experimento animal de fraturas ósseas utilizando os antiinflamatórios não-esteroidais não específicos e inibidores da COX-2, observaram que ambos atrapalham o processo de reparo. Contudo, referem que a relação entre a dosagem e o tempo de prescrição destes medicamentos com os efeitos resultantes sobre o osso não foram ainda bem elucidados.

Com base nos nossos resultados e os encontrados na literatura, em desencontro, pareceu-nos que hipóteses podem ser sugeridas frente ao ocorrido. Assim, os produtos mais marcadamente elaborados durante o estresse, no caso a cortisona, foram diminuídos com a administração do antiinflamatório. Isto ocorrendo, tivemos uma diminuição da natureza lesiva do estado estressante gerador de um aumento de substâncias endógenas que propiciam uma pior reparação óssea.



CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir que:

1- A reparação do defeito ósseo provocada nos ratos do grupo III, que sofreram a ação do estresse, mas receberam a administração de antiinflamatório, mostrou-se menos atrasada que a do grupo II.

2- A prescrição do antiinflamatório Rofecoxib pode ser indicada no caso de experimentos em animais estressados, porque diminui o efeito deste sobre o reparo ósseo de defeitos ósseos provocados na tibia de ratos.

A grayscale microscopic image showing a dense field of cells, likely from a histological section. The cells are arranged in a somewhat organized pattern, with visible nuclei and cytoplasm. The image is used as a background for the text.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AABOE, M. et al. Healing of experimentally created defects: a review. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.33, n. 5, p.312-318, 1995.

AKMAN, S. et al. Effect of diclofenac sodium on union of tibial fractures in rats. **Adv. Ther.** V. 19, n. 3, p. 119-25, May-Jun, 2002.

ALLE, N.; ALLE-FILHO, N. Estudo em ratos das propriedades antiinflamatórias das drogas: Indometacina, Butazona, Clinoril, Naprosyn, Benflogin e Inflaril, na fase aguda da inflamação. **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**, v. 6, n. __, p. 31-6, jan-jun, 1992.

ALKAN, A. et al. Histomorphometric evaluation of the deffet of doxycycline on the healing of boné defects in experimental diabetes mellitus: a pilot study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 60, p.898-904, 2002.

ALVES REZENDE, M. C. R.. **Implante de Tissucol em alvéolos dentais. Estudo histológico em ratos estressados.** Araçatuba, 1991. 96p. : il. Tese Doutorado (t474)

ALVES REZENDE, M.C.R., OKAMOTO, T. Influência do estresse no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. **Revis. Odontologia Unesp**, v. 18, p.119-30, 1989.

ALVES REZENDE, M.C.R., OKAMOTO, T. Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. **Braz. Dental Journal**, v. 8, p.13-19, 1997.

ANDERSON, M. Cortisone effects on boné mineral metabolism. **Nutr. Rev.**, v. 16, p. 247-248, 1958.

ARBEX, S. T. et al. Avaliação comparativa do Nimesulide versus Naproxeno no tratamento da dor pós-cirurgia oral. **Rev. Bras. Odontol.** V. 49, n.1, p.15-8, Jan-Fev, 1992.

BARROSO, J.S.; SANTOS PINTO, R. & OKAMOTO, T. Efeitos do 6-propil-2-tiouracil no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. **Rev. Fac. Odont. Araçatuba**, v.1, p.71-82, 1972.

BECK, A. et al. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. **Arch Orthop. Trauma Surg.** V.123, n. 7, p. 323-32, Sep., 2003.

BERGER, A. **Exodontia princípios e técnicas**. Trad. Loureiro Maior. Rio de Janeiro: Editora Científica. 1950.

BERGER, F.M. Effect of antianxiety drugs on fear and stress. **Behav. Sci.** , v. 25, p. 315-321, 1980.

BERNICK, S. & ERSHOFF, B. H. Histochemical study of bone in cortisone-treated rats. **Endocrinol.** V. 72, p. 231-237, 1963.

BIRN, H; WINTER, J. E. **Manual of minor oral surgery**. Copenhagen: Munksgard, 1978.

BROWN, K. M. et al. Effect of COX-2 specific inhibition on fracture-healing in the rat femur. **J. Bone Joint Am.**, 86-A(1), p. 116-23, Jan, 2004.

BUMPY, R. L.; KOLODNY, C. Fibrinolysis: A possible factor in the control of postoperative hemorrhage in the patient with hemophilia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 36, p. 195-200, 1973.

CANNON, W.G., CALDWELL, R.J., HOLT, Peter. et al. Rodecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. **Arthritis & Rheumatism**, American College of Rheumatology, 43, p 978-987, May, 2000.

CARVALHO, A.A.F. **Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos com hipertensão renal. Estudo histológico.** Araçatuba, 1980. 41p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista.

CARVALHO, P. S. P. et al. Ação da brocas para implantes com ou sem irrigação externa. **RGO**, v. 8, n. 3, mar/jun, p. 171-173, 1994.

CASTILHO, L. S. et al. Os antiinflamatórios não-esteróides inibidores de síntese de prostaglandinas mais utilizadas em odontologia. **Revista do CROMG**, v. 4, n. 1, p. 32-37, Jan-Jun, 1998.

CHAN, C.-C. et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: A potent and Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitor. Pharmacological and Biochemical Profiles. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. V. 290, n. 2, p. 551-560, 1999.

CIANCINO, S. G., BOURGAULT, P. C. **Clinical pharmacology for dental professionals**. 3 ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, p. 262-79, 1989.

COHEN. L.S. & DENNIS, L.N.. Alterations of fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic receptor stimulation. **Lancet**, v.2, p. 1264, 1968.

COLLU, R.; GIBB, W. & DUCHARME, J.R. Role of catecholamines in the inhibitory effect of immobilization stress on testosterone secretion in the rats. **Biol. Reprod.**, v. 30, p. 416-422, 1984.

DEMAREST, K. T. et al. Acute restraint stress decreases tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity: evidence for a differential response in male versus female rats. **Neuroendocrinology.**, v. 41, p. 504-10, 1985.

EHRICH, E.W. et al. Characterization of rofecoxib as a Cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. **Clin. Pharmacol. Ther.** 65(3):336-47, 1999.

EINHORN, T.A. Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? **Journal of Bone and Mineral Research.**, v. 17, no 6, p.977-978, 2002.

ENDO, K. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits the fracture healing. **J. Physiol. Anthropol. Appl Human Sci.**, v. 21, n. 5, p. 235-8, Sep, 2002.

EULER, H. Heilung von extractions wunden: line tue experimentalle studie. **Dt. Mschr. Zahnheiek.**, v. 41, p. 687-700, 1923.

FERGUNSON, C. et al. Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? **Mech Dev**, v. 87, n.1/2, p.57-66, Sep. 1999.

FERREIRA, Aurélio Buarque de Holanda. Stress. In: _____. **Novo dicionário da língua portuguesa.** 2. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986. p. 1617.

FRIEDENSTIN, A.J. Precursor cells of mechanocytes. **Int. Rev Cytol**, v.47, p.327-30, 1976.

GAMALLO, A. et al. Stress adaptation and adrenal activity in isolated and crowed rats. **Physiol. & Behav.**, v. 36, p. 217-221, 1986.

GERSTENFELD, L. C. et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. **J. Orthop. Res.**, v. 21, n. 4, p. 670-75, Jul, 2003.

GOODMAN, S. B. et al. COX-2 selective inhibitors and bone. **Int. J. Immunopathol Pharmacol.**, v. 16, n.3, p. 201-5, Sep-Dec, 2003.

GIORDANO, V. et al. Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. **Injury.**, v. 34, n. 2, p. 85-94, 2003.

GOSUEN, L.C. et al. Processo de reparo em ferida de extração dental após tiroparatireoidectomia. Estudo histológico em ratos. **Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.**, v. 5, p. 229-35, 1972.

GRANDINI, S.A. The effects of partial-pancreatectomy-induced diabetes on wound healing subsequent to tooth extraction. **Oral. Surg.**, v.45, p.190-199, 1978.

GRAZIANI, M. **Cirurgia Buco-Maxilo-Facial**. 7° Ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 1986.

GUYTON, A. C. **Fisiologia humana e mecanismo das doenças**. 3 ed. Rio de Janeiro, p. 511-14, 1984.

HAANSWINCKEL, M.A., ANTUNES-RODRIGUES, J. & CASTRO E SILVA,E. Role of central beta-adrenoceptors on stress-induced prolactin release in rats. **Horm. Met. Res.**, v. 21, p. 318-320, 1991.

HOLLINGER, J.; WONG, M. E. K. The integrated processes of hard tissue regeneration with especial emphasis on fracture healing. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 82, n. 6, p. 594-606, Dec. 1996.

HOLLINGER, J. O. Boné Biology. In: LYNCH, S. C. et al. **Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics**. Chicago: Quintessence, cap.2, p.31-48, 1999.

HUO, M. H. et al. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. **J. Orthop. Res.** V. 9, n. 3, p. 383-90, May, 1991.

JIMENEZ, M.A.L. **Efeito da hemicorticação sobre o controle neuro-endócrino do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal**. 1990. 135p. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecido ósseo. In:____. **Histologia Básica**. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.108-36, 1995.

KATSUNG, B. G. **Farmacologia (Básica & Clínica)** 6 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 408-423. 854 p., 1998.

KRULICH, L.; HEFCO, E.; ILLNER, P. & READ, C.B. The effects of acute stress on secretion of LH, FSH, Prolactin and GH in the normal male rat, with comments on their statistical evaluation. **Neuroendocrinol.**, v. 16, p.293-311, 1974.

KVETNANSKY, R. et al. Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest during immobilization stress in rats. **Endocrinol.**, v. 133, n. 3, p. 1441-1419, 1993.

LANDRY, P. S., et al. Effect of soft-tissue trauma on the early periosteal response of bone to injury. **J. Trauma.**, v.48, n. 3, p. 479-83, 2000.

LEWANDROWSKI, K. U. et al. Effect of a poly (propylene fumarate) foaming cement on the healing of bone defects. **Tissue Eng.**, v.5, n. 4, p.305-16, 1999.

LÓPEZ-CALDERÓN, A. et al. Stress induced changes in testis function. **J. Steroid. Biochem.**, v. 40, p.473-479, 1991.

MAJNO, G. The healing hand: man and wound in the ancient world. Cambridge, **Harvard University Press**, 1975.

MANN, D.R. & ORR, T.E. Effect of restraint stress on gonadal propiomelanocortin peptides and the pituitary-testicular axis in rats. **Life Sci.**, v. 46, p. 1601-1609, 1990.

MARTÌ, O. et al. Chronic stress induced in LH secretion: the contribution on anorexia associated to stress. **Life Sci.**, v. 52, p. 1187-1194, 1993.

MARTÌ, O. et al. Direct evidence for chronic stress-induced facilitation of the adrenocorticotropin response to a novel acute stressor. **Neuroendocrinol.**, v.60, n.4, p. 01-07, 1994.

MEADE, E. A.; SMITH, W.L.; WINTT, D.L. Differential inhibition of Prostaglandin endoperoxide synthase (Cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. **J. Biol. Chem.** 268, p.6610-6614, 1993.

MELIA, K. R. et al. Induction and habituation of immediate early gene expression in rat brain and repeated restraint stress. **J. Neurosc.**, v. 14, n. 10, p. 5929-5938, 1994.

MELO, L. G. N. **Avaliação do processo de reparo ósseo em cavidades cirúrgicas preenchidas com partículas de vidro bioativo associadas ou não à barreira de sulfato de cálcio. Estudo histomorfométrico em tíbias de rato.** Araçatuba, 164 p., 2003.

MESSER, E. J.; KELLER, J. J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. **Oral Surg.**, v. 14, n. 112, p. 35-45, 1975.

MITCHELL, J. A. et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 90, p. 11693-11697, 1993.

MOURAD, L.A. Structure and Function of the musculoskeletal system. In:___McCANCE, K.L., HUETHER, S. E. **Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children.** 3a ed. Sant Louis: Mosby, cap41, p.1405-85, 1997.

MUNCK, A. & GUYRE, P.M. Anti-inflammatory steroid action-basic and clinical aspects. 1a ed., **Academic Press**, 1989.

NAKANE, T. et al. Evidence for a role of endogenous corticotropin-releasing factor in cold, ether, immobilization and traumatic stress. **Proc. Natl. Acad.**, v. 82, p.1247-1251, 1985.

NATELSON, B.H. et al. Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response. **Physiol. & Behav.**, v. 43, p. 41-46, 1988.

NONAKA, K.O. et al. Effects of central epinephrine synthesis inhibition on stress induced prolactina secretion in male rats. **Brazilian J. Med. Biol. Res.** , v.24, p. 1071-1079, 1991.

OATES, J. A. et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (Second of two parts). **N. Engl. J. Med.**, 319., p. 761-67, 1998.

OKAMOTO,T. et al. Efeitos de diferentes tipos de osteotomia sobre a reparação óssea. Estudo histológico em cães. **Revista Odontológica UNESP.** V.13, p. 71-78, 1984.

PALMBLAD, J. BLOMBACK, M. & EGBERG, N. Experimentally induced stress in man: effects of blood coagulation and fibrinolysis. **J. Psychosom. Res.**, v. 21, p.87, 1977.

PITMAN, D.L.; OTTENWELLER, J.E. & NATELSON, B.H. Plasma corticosterona levels during repeated presentation of two intensities of restraint stress: chronic stress and habituation. **Physiol. & Behav.**, v. 43, p.47-55, 1987.

PRASIT, P. et al. The discovery of Rofecoxib [MK-966, VIOXX, 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. **Biorg. Med. Chem. Lett.** V.9 p. 1773-1778, 1999.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, I.M. **Farmacologia**. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.691, 1997.

RIBEIRO, L. L. G. **Avaliação histológica do comportamento da matriz dérmica acelular e do vidro bioativo no processo de reparo de cavidade cirúrgica em tibia de rato**. Araçatuba, 137 p., R484a, 2003.

RIES-CENTENO, G.A. **Cirurgia Bucal**. Buenos Aires: Ateneo, 1973.

SCHWARTZ, J. I. et al. Selective inhibition of cyclooxygenase type-2 reverses endotoxin induced fever in monkeys and naturally occurring fever in humans. **Clin. Pharmacol. Ther.**, in press, 1999.

SCHENK, R.K. Bone regeneration: biologic basis. In: BUSER, D; DAHLIN, C.; SCHENK, R.K. **Guided bone regeneration in implant dentistry**. Chicago: Quintessence Books, p. 49-100, 1994.

SCHUTZ, A.B. et al. Estudo comparative dos efeitos biológicos do Tenoxicam, Indometacina, Dexametasona e Metotrexato em granulomas induzidos pela placa microbiana dental. **Revista Faculdade de Odontologia Bauru** 5(3/4): 1-8, jul/dez. 1997.

SELYE, H. The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. **J. Clin. Endocrinol.**, V. 6, P.117-152, 1946.

SHAFER, W.G. Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of the rat salivary glands. **J. Dent. Res.**, v. 59, p. 262, 1980.

SHERRY, S. Fibrinolysis. **Annu. Rev. Med.**, v. 19, p. 247-68, 1968.

STRINGHETO, K., CARUSO, M. **No limite. Isto é**, n. 1558, p.47-54, 1999.

SZACHOWICZ, J.A. et al. Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. **Atherosclerosis**, v. 41, n.1, p.61-5, Jan 1982.

SZACHOWICZ, E. H. Facial bone wounds healing. **Otolaringol. Clin. North. Am.**, v. 28, n. 5, p. 865-881, Oct. 1995.

STRAKAKIS, C. A. & CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 771, p. 252-256, 1995.

TAKASE, S.; GODA, T. & YOKOGOSHI, Y. Changes in vitamin A status following prolonged immobilization (stimulated weightlessness). **Life Sci.**, v. 51, p. 1459-1466, 1992.

TORTAMANO, N. et al. **G.T.O.: guia terapêutico odontológico**. Santos. 172p., 1994.

TROWBRIDGE, H.O., EMLING, R.C. **Inflamação: uma revisão do processo**. São Paulo: Quintessence, 172p., 1996.

VORTKAMP, A. et al. Recapitulation of signals regulating embryonic bone formation during postnatal growth and fracture repair. **Mech Dev**, v. 71, n. 1-2, p. 65-76, Feb. 1998.

WANNMACHER, L., FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 22. p, 1995.

WEDGWOOD, D. The fibrinolytic system with special reference to its relevance to oral surgery. **Brit. J. Oral Surg.**, 1970.

WILLIAMS, J.W. et al. **Hematologia**. 1ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976.

YAHATA, T.; MURAZUMI, K. & KUROSHIMA, A. Stress and cold-induced adrenocortical responses in repetitively immobilized or cold-acclimated rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 65, p. 1448-1451, 1987.

ZANINI, S. A. **Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**. 1º Ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 1990.

ZHANG, X. et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. **The Journal of Clinical Investigation.**, v. 109, n. 11, June, 2002.



RESUMO

CURVÊLLO, V. P. Efeito do antiinflamatório não esteroidal rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbia de ratos estressados. Estudo microscópico. Marília, 2004. 105p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Marília, Universidade de Marília.

RESUMO

Neste estudo avaliou-se o efeito do antiinflamatório não-esteroidal rofecoxib (Vioxx®) no processo de reparo ósseo em tíbias de ratos estressados. Foram utilizados 48 ratos (Albinus Wistar), machos, com peso entre 150 e 200 gramas e divididos em 03 grupos com 16 animais cada, onde foram realizados os seguintes procedimentos: O grupo I foi utilizado como grupo controle, servindo de parâmetro para os outros, no qual realizou-se apenas o defeito ósseo. No grupo II, os animais receberam estímulo estressor nos 3 dias pré-operatórios e nos dias pós-operatórios, após a realização do defeito, até o sacrifício. No grupo III, os animais receberam a administração do antiinflamatório não-esteroidal (pré-operatório), estímulo estressor uma hora após a administração da droga, no período pré-operatório, defeito ósseo e o estresse no período pós-operatório até o respectivo sacrifício. Em grupo de 4 os animais foram sacrificados aos 7, 14, 30 e 60 dias pós-operatórios através do deslocamento da coluna cervical. Em seguida ao sacrifício, a tíbia direita e esquerda foram removidas, fixadas em formalina, descalcificadas em E.D.T.A. e incluídas em parafina. Os cortes com 06 micrometros de espessura foram corados pela hematoxilina e eosina para análise microscópica. Os resultados obtidos permitiram concluir que: 1) a reparação do defeito ósseo provocada nos ratos

do grupo II mostrou-se mais atrasada que a do grupo I; 2) a reparação do defeito ósseo provocada nos ratos do grupo III mostrou-se menos atrasada que a do grupo II; 3) a prescrição do antiinflamatório Rofecoxib pode ser indicada no caso de experimentos em animais estressados porque diminui o efeito deste sobre o reparo ósseo de defeitos ósseos provocados na tíbia de ratos.

PALAVRAS CHAVE: estresse, reparo ósseo, antiinflamatório não-esteroidal



ABSTRACT

Effect of the non steroidal anti-inflammatory rofecoxib (Vioxx®) in the process of tibial bone repair in stressed rats. Microscopy study. Marília, 2004 105p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Marília, Universidade de Marília.

ABSTRACT

The present study evaluated the effect of the non-steroidal anti-inflammatory rofecoxib (Vioxx®) in the process of tibial bone repair in stressed rats. Forty eight male rats (Albinus Wistar) weighing around 150 and 200g, were divided into three groups containing 16 animals each, and the following procedures performed: group I was used as control group, being parameter for the others, where the tibial bone defect was created. In group II, the animals were stressed three days before the surgery, and also in the post-operative period, up to the sacrifice. In group III, the animals were stressed and received the administration of non steroidal anti-inflammatory three days before the surgery; stress was daily instituted until the sacrifice periods. Seven, 14, 30 and 60 post-operative days four animals from each group were sacrificed by the spine dislocation; the left and right tibial bones were removed, fixed in formaline solution, demineralized in E.D.T.A. and embedded in paraffin. Six-micrometer slices were stained with H.E. to be analyzed under light microscopy. From the results, it was concluded that: 1) bone repair in group II was delayed compared to group I; 2) bone repair in group II showed a slight delay compared to group III; 3) the prescription of the anti-inflammatory rofecoxib may be indicated in experiments with stressed animals because it reduces the stress effect in the bone repair process of tibial bones in rats.

KEYWORDS: stress, bone repair, non-steroidal anti-inflammatory



Universidade do Sagrado Coração

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Título do Projeto: “Processo de reparo ósseo em ratos estressados tratados com rofecoxibe. Estudo microscópico em tíbia de ratos”

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Hugo Nary Filho

Parecer do Comitê de Ética:

O Comitê de Ética em Pesquisa homologou *ad referendum* o parecer do consultor, segundo descrito abaixo:

O projeto em questão está bem fundamentado na literatura e é de relevância para a área da saúde.

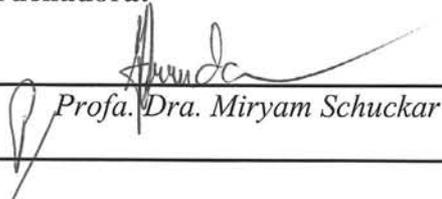
Este projeto tentará responder se os anti-inflamatórios não esteroidais, sobretudo os inibidores específicos a COX-2, uma isoforma da enzima cicloxigenase, interferem no processo de reparação tecidual.

Acredito ser de grande importância avaliar e ponderar a interferência destes agentes na reparação tecidual. Pois às vezes em nome da reparação tecidual deixa o paciente sem medicação, o que em certos casos, causa dor e desconfortos para o paciente.

Quanto ao anestésico que será utilizado, o tribromoetanol, saliento que não é o mais recomendado. Atualmente preconiza-se associação de cetamina com xilazina ou o hidrato de cloral. Entretanto, considero o projeto em questão aprovado.

Data da Reunião: 27/06/2002

Assinatura da Coordenadora:


Prof. Dra. Miryam Schuckar

AUTORIZAÇÃO PARA REPRODUÇÃO

Eu, Victor Prado Curvêllo, autor da Dissertação intitulada “EFEITO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL ROFECOXIB (VIOXX®) NO PROCESSO DE REPARO ÓSSEO EM TÍBIAS DE RATOS ESTRESSADOS. ESTUDO MICROSCÓPICO” apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica, área de concentração Cirurgia Buco Maxilo Facial , em 16 de março de 2004, autorizo a reprodução desta obra a partir do prazo estabelecido, desde que seja citada a fonte.

(X) após 12 meses da defesa pública

Marília, 16 de março de 2004

Victor Prado Curvêllo

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)