

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

USO SISTÊMICO DO ETORICOXIB COMO ADJUNTO
AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO
CIRÚRGICO EM PACIENTES PORTADORES DE
PERIODONTITE AGRESSIVA – AVALIAÇÃO A
CURTO PRAZO

MARIA CECÍLIA FONSÊCA AZOUBEL

FORTALEZA

2008



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**USO SISTÊMICO DO ETORICOXIB COMO ADJUNTO
AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO
CIRÚRGICO EM PACIENTES PORTADORES DE
PERIODONTITE AGRESSIVA – AVALIAÇÃO A
CURTO PRAZO**

MARIA CECÍLIA FONSÊCA AZOUBEL

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Profa. Dra. Gerly Anne de Castro Brito

FORTALEZA

2008

A992u Azoubel, Maria Cecília Fonseca

Uso sistêmico do etoricoxib como adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes portadores de periodontite agressiva – avaliação a curto prazo / Maria Cecília Fonseca Azoubel; orientadora: Gerly Anne de Castro Brito 2008.

206 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, 2008.

1. Periodontite 2. Antiinflamatórios 3 Inibidores de Ciclooxygenase I. Brito, Gerly Anne de Castro (Orient.) II. Título.

CDD 617.632

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**USO SISTÊMICO DO ETORICOXIB COMO ADJUNTO AO TRATAMENTO
PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO EM PACIENTES PORTADORES DE
PERIODONTITE AGRESSIVA – AVALIAÇÃO A CURTO PRAZO**

MARIA CECÍLIA FONSÊCA AZOUBEL

*Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em
Ciências Médicas do Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará,
como pré-requisito parcial para obtenção do título de Doutora
em Ciências Médicas.*

APROVADA em 13 de junho de 2008

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Gerly Anne de Castro Brito (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Urbino da Rocha Tunes
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Prof. Dr. Carlos Amilcar Parada
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Prof. Dr. Marcelo Nicolás Muscará
Universidade de São Paulo (USP)

À Deus, por ter me dado oportunidade de viver este momento;

À minha mãe, Graça, por representar a base do verdadeiro amor, que rege a minha vida;

À minha filha, Maria Eduarda, por ser a fonte da minha maior alegria e para quem quero deixar sempre o bom exemplo;

Ao meu marido, Eduardo, pelo companheirismo e apoio incondicionais, imprescindíveis à esta conquista;

À meu pai, irmãos e sobrinho, que são motivos do meu orgulho e que vibram a cada vitória por mim alcançada.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Gerly Anne de Castro Brito, por ter me mostrado que o êxito deste trabalho foi fruto de uma relação de respeito, confiança e admiração entre orientador e orientado;

Ao “irmão que eu pude escolher” Sandro Bittencourt, meu sincero agradecimento, pela contribuição científica inestimável, competência nata e disponibilidade de sempre: você é um exemplo de amigo, profissional e pesquisador;

À Érica Del Peloso Ribeiro, pelas relevantes críticas e sugestões, que muito influenciaram na qualidade deste trabalho;

À Profa. Dra. Viviane Sarmento (UFBA), pela essencial colaboração e pelos valiosos ensinamentos transmitidos na área de Radiologia;

Ao Prof. Fernando Cunha (USP – Ribeirão Preto), pela colaboração na dosagem de prostaglandina;

À Giuliana Bertozi (USP – Ribeirão Preto), pelo empenho na orientação do radioimunoensaio;

Ao Prof. Dr. Urbino Tunes, meu eterno orientador, por ter despertado em mim o interesse pela docência, mas também, pelo acolhimento e confiança de sempre e pelas grandes oportunidades profissionais;

À Sylvia Todescan, pela amizade sincera, pelo exemplo de profissional séria e competente e de quem me orgulho de ser sempre “pupila”.

Aos estimados colegas da Farmacologia, Maria Emília e Tércio Ramos, por compartilharem comigo a incessante busca pelo conhecimento desta ciência;

Aos colegas da Periodontia: Mônica Dourado, Claudia Perrone e Getúlio Nogueira Filho, pela troca de experiências e conhecimentos, fundamentais para o meu crescimento profissional;

Aos alunos e bolsistas Rafael d’Aguiar e Alexandre Actis, pelo entusiasmo, motivação e dedicação à iniciação científica;

À Virna Cangussu, pelo empenho na realização das tomadas radiográficas;

À Andrea Cavalcanti, pela análise estatística e, principalmente, pela paciência em responder aos meus muitos questionamentos;

Ao Prof. Dr. Isaac Suzart, meu orientador na Iniciação Científica, que com a sua competência peculiar, me ensinou a fazer pesquisa de forma ética e responsável;

Ao amigo Arnaldo Viana, pelo apoio e amizade;

À Marcelo Azoubel, pelo auxílio na formatação deste trabalho.

**“Deus quer,
o homem sonha,
a obra nasce”**

Fernando Pessoa

RESUMO

USO SISTÊMICO DO ETORICOXIB COMO ADJUNTO AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICO EM PACIENTES PORTADORES DE PERIODONTITE AGRESSIVA – AVALIAÇÃO A CURTO PRAZO. MARIA CECÍLIA FONSÊCA AZOUBEL. Tese submetida ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Orientador: Profa. Dra. Gerly Anne de Castro Brito.

A periodontite agressiva representa um tipo de doença periodontal inflamatória que, embora rara, geralmente acomete indivíduos em idade precoce e é caracterizada pela destruição rápida e debilitante do periodonto de suporte. A patogênese desta doença vincula-se a um fator etiológico primário, o biofilme dental e também à resposta inflamatória do hospedeiro susceptível à agressão bacteriana. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento a curto prazo com etoricoxib como adjuvante à terapia de raspagem e alisamento radicular (RAR) sobre os níveis de PGE2 e sobre os parâmetros clínicos e radiográficos em pacientes portadores de periodontite agressiva. Os pacientes foram randomicamente alocados para TESTE e CONTROLE (n=10 em cada grupo) e submetidos ao tratamento com etoricoxib (120 mg/dia) ou placebo durante 7 dias. Profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), recessão gengival (RG), índice de placa visível (IP), sangramento à sondagem (SS), mensuração da distância linear (DL) e análise dos níveis de cinza (NC) foram registrados antes e um mês após a instituição das terapias. A análise visual por vídeo e por negatoscópio bem como a análise por subtração radiográfica digital foram feitas no início e ao final do período experimental. A dosagem de PGE2 no fluido crevicular gengival (FCG) foi avaliada por radioimunoensaio no início, com 7 dias após o início dos tratamentos e 30 dias após a finalização dos mesmos. Ao final do período experimental, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação aos parâmetros clínicos, embora ambos os grupos tenham apresentado melhora significativa em todas as variáveis avaliadas. Houve um decréscimo no NIC de $5,54 \pm 0,47$ mm para $3,59 \pm 0,53$ mm no grupo TESTE e de $5,92 \pm 1,10$ para $3,69 \pm 0,80$ mm no grupo CONTROLE. Uma significativa redução nos níveis de PGE2 foi observada após 7 dias de tratamento. A mensuração da DL evidenciou diferença entre os grupos. Em conclusão, etoricoxib não foi capaz de promover benefício adicional nos parâmetros clínicos, contudo, promoveu redução inicial nos níveis de PGE2 e discreta melhora na condição óssea.

PALAVRAS-CHAVE

Periodontite agressiva; etoricoxib; agentes antiinflamatórios não esteroidais; ensaio clínico; raspagem e alisamento radicular.

ABSTRACT

SYSTEMIC USE OF ETORICOXIB AS ADJUNCT TO NON-SURGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE PERIODONTITIS – SHORT-TERM EVALUATION. MARIA CECÍLIA FONSÊCA AZOUBEL. Thesis submitted as a partial required fulfillment to obtain doctoral degree in Medical Science - Faculty of Medicine - Federal University of Ceará. Supervisor: Prof. Dr. Gerly Anne de Castro Brito.

Aggressive periodontitis is an inflammatory type of periodontal disease which, although rare, generally affects individuals at an early age and is characterized by the rapid and debilitating destruction of the support periodontium. The pathogenesis of this pathology is related to primary etiologic factor, dental biofilm, associated to the immunoinflammatory response of susceptible host to this aggression. The purpose of this study was to assess the effect of short duration treatment with etoricoxib as adjuvant therapy to scaling and root planing (SRP) on prostaglandin E2 (PGE2) levels and the clinical and radiographic parameters in aggressive periodontitis. Patients were randomly allocated to TEST or CONTROL (N=10 in each group) and submitted to SRP and treatment with 120 mg/day of etoricoxib or placebo during 7 days. Probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival recession (GR), visible plaque index (VPI), bleeding on probing (BOP), measurement of the linear distance (LD) and analysis of the gray levels (GL) were recorded before and one month after the therapies. The visual analysis from video and negatoscope and digital subtraction radiographic was made in beginning and in the final experimental period (30 days). The PGE2 dosage in the gingival crevicular fluid (GCF) was measured by radioimmunoassay at the beginning, and 7 and 30 days afterwards. No significant difference was observed between the groups in the clinical parameters at the end of the experimental period, although both groups presented significant improvement in all the variables examined. There was a decrease in CAL from 5.54 ± 0.47 mm to 3.59 ± 0.53 mm in the TEST group and from 5.92 ± 1.10 to 3.69 ± 0.80 mm in the CONTROL group. A significant reduction in PGE2 was found after 7 days of treatment. The LD measurement was shown to differ between the groups. In conclusion, etoricoxib did not promote additional improvement in the clinical parameters, however it produced an initial reduction in the PGE2 levels in the GCF, which could be related to the discrete improvement in the bone condition.

KEY WORDS

Aggressive periodontitis; etoricoxib; non-steroidal anti-inflammatory agents; clinical trial; scaling and root planing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Esquema ilustrativo dos constituintes do periodonto.....	24
Ilustração 2	Aspectos clínico e radiográfico de paciente com periodontite agressiva....	28
Ilustração 3	Quadro ilustrativo - patogênese da doença periodontal.....	31
Ilustração 4	Ações fisiológicas e patológicas das enzimas ciclooxigenases.....	42
Ilustração 5	Fórmula estrutural do etoricoxib.....	54
Ilustração 6	Representação esquemática do parâmetro nível de inserção clínica – medida da JCE ao fundo da bolsa periodontal. A) NIC= PS - Aumento Gengival; B) NIC= PS; C) NIC= PS + Recessão Gengival.....	71
Ilustração 7	Posicionador individual oclusal em acrílico (“stent”ou “jig”) acoplado ao posicionador radiográfico para execução da técnica periapical da bissetriz.....	73
Ilustração 8	Posicionador individual oclusal em acrílico (“stent”ou “jig”) acoplado ao posicionador radiográfico para execução da técnica interproximal.....	73
Ilustração 9	Radioimunoensaio - procedimento para adição da prostaglandina triciada - (H) ³ PGE2.....	77
Ilustração 10	Radioimunoensaio - <i>eppendorfs</i> com material coletado da bolsa periodontal (FCG) e preparados para a dosagem de PGE2.....	77
Ilustração 11	Radioimunoensaio - procedimento para dosagem de PGE2 em cintilógrafo.....	78
Ilustração 12	Montagem e identificação das radiografias.....	78
Ilustração 13	Execução da mensuração da distância linear - medida vertical da JCE à COA. Emprego de compasso de ponta seca (A) e paquímetro (B).....	80
Ilustração 14	Digitalização das radiografias. A) Arrumação das radiografias aos pares - T0 à esquerda e T1 à direita; B) Digitalização das radiografias; C) Obtenção das radiografias digitalizadas.....	81
Ilustração 15	Avaliação dos níveis de cinza (NC). A e B) Determinação do brilho das imagens de porção coronária inalterada ao longo do período experimental; C) Correção e padronização do brilho das imagens obtidas em T0 e em T1 a partir da média dos NC da área-referência; D e E) Determinação dos NC na radiografia de T0; F e G) Determinação dos NC na radiografia de T1.....	83

Ilustração 16	Aplicação do recurso de subtração radiográfica do Programa <i>Image Tool</i> . Radiografias de T0 e T1 foram previamente ajustadas em tamanho e brilho.....	84
Ilustração 17	Subtração radiográfica digital. A) Imagem radiográfica de T0; B) Imagem radiográfica de T1; C) Resultante da subtração (T1-T0).....	84
Ilustração 18	Delineamento experimental. Após triagem e concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram randomizados para um dos dois grupos de tratamento. A avaliação incluiu exame periodontal (PS, RG, NIC, IP, SS), obtenção de radiografias padronizadas e avaliação da dosagem de PGE2, realizados no início e um mês após a implementação dos tratamentos clínico e farmacológico.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Variações dos níveis de PGE2 (pg/mL) no fluido crevicular gengival, nos intervalos de 7 (A) e 30 dias (B).....	91
Figura 2	Porcentagem de sítios que apresentaram redução igual ou superior a 2 mm na PS inicial, 30 dias após os tratamentos	96
Figura 3	Porcentagem de sítios que apresentaram ganho de inserção clínica igual ou superior a 2 mm, 30 dias após os tratamentos.....	97
Figura 4	Porcentagem de bolsas com PS igual ou superior a 5 mm e sangramento nos grupos TESTE e CONTROLE, antes e 30 dias após os tratamentos.....	98
Figura 5	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração na distância linear (ponto de corte = 1 mm), 30 dias após os tratamentos.....	99
Figura 6	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração nos níveis de cinza (ponto de corte=5), 30 dias após os tratamentos.....	101
Figura 7	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por negatoscópio, 30 dias após os tratamentos	102
Figura 8	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por vídeo, 30 dias após os tratamentos.....	103
Figura 9	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar segundo a análise por subtração radiográfica digital, 30 dias após os tratamentos.....	105
Figura 10	Avaliação dos métodos de análise radiográfica (visual por negatoscópio, visual por vídeo e subtração radiográfica digital): análise da sensibilidade dos métodos	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sócio-demográficas e clínicas (média e desvio-padrão) dos 20 voluntários no início do estudo.....	88
Tabela 2	Média dos valores encontrados no exame hematológico dos voluntários do estudo no período inicial.....	89
Tabela 3	Parâmetros clínicos (média e desvio-padrão) no início e 30 dias após as terapias.....	92
Tabela 4	Média e desvio-padrão dos parâmetros clínicos Profundidade de sondagem, Nível de inserção clínica e Recessão gengival no início e 30 dias após as terapias: estratificação das bolsas.....	94
Tabela 5	Média e desvio-padrão da redução de Profundidade de sondagem (mm) e ganho no Nível de inserção clínica (mm) 30 dias após as terapias: estratificação das bolsas.....	95
Tabela 6	Frequência e porcentagem de sítios que apresentaram redução igual ou superior a 2 mm na PS inicial 30 dias após os tratamentos.....	95
Tabela 7	Frequência e porcentagem de sítios que apresentaram ganho de inserção clínica igual ou superior a 2 mm 30 dias após os tratamentos.....	96
Tabela 8	Frequência (porcentagem) de sítios com PS igual ou superior a 5mm e sangramento à sondagem, antes e 30 dias após os tratamentos.....	97
Tabela 9	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração na distância linear (ponto de corte=1 mm), 30 dias após os tratamentos.....	99
Tabela 10	Média e desvio-padrão do coeficiente de variação dos níveis de cinza dos sítios avaliados, 30 dias após os tratamentos.....	100
Tabela 11	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração nos níveis de cinza (ponto de corte=5), 30 dias após os tratamentos.....	100
Tabela 12	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por negatoscópio, 30 dias após os tratamentos.....	102
Tabela 13	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por vídeo, 30 dias após	

	os tratamentos.....	103
Tabela 14	Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar segundo a análise por subtração radiográfica digital, 30 dias após os tratamentos.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	ácido araquidônico
Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP	American Academy of Periodontology
ABO-BA	Associação Brasileira de Odontologia – Seção Bahia
ACD	atendente de consultório dentário
AINE	antiinflamatório não esteroidal
AINES	antiinflamatórios não esteroidais
AR	artrite reumatóide
COA	crista óssea alveolar
COX	ciclooxigenase
COX1	ciclooxigenase 1
COX2	ciclooxigenase 2
COX3	ciclooxigenase 3
Cr	<i>Campilobacter rectus</i>
Cs	<i>Capnocytophaga sp</i>
DP	doença periodontal
DL	distância linear
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Ec	<i>Eikenella corrodens</i>
ETORI	etoricoxib
FCG	fluido crevicular gengival
Fn	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
IG	índice gengival
IHO	instrução de higiene oral
IL-1	interleucina-1
IL-1 β	interleucina-1 beta
IL-6	interleucina-6
IP	índice de placa
JCE	junção cimento-esmalte
kVp	quilovoltagem
LPS	Lipopolissacarídeo
mA	miliamperagem
MDL	mensuração da distância linear

MEDAL	Programa de Estudo Multinacional do Etoricoxib e Diclofenaco a Longo Prazo na Artrite
μL	microlitros
MLD	medidas lineares digitais
MMP	metaloproteinase da matriz
MMPs	metaloproteinases da matriz
MMP8	metaloproteinase da matriz 8
MSD	Merck & Sharp Dohme
NC	níveis de cinza
NIC	nível de inserção clínica
NO	óxido nítrico
OA	osteoartrite
PBS	phosphate buffering saline
PG	prostaglandina
Pg	<i>Porphiromonas gingivallis</i>
PGE2	prostaglandina E2
Pi	<i>Prevotella intermedia</i>
PMN	Polimorfonucleares
PS	profundidade de sondagem
RAR	raspagem e alisamento radicular
RG	índice de recessão gengival
RPM	rotações por minuto
SS	sangramento à sondagem
SNC	sistema nervoso central
SRD	subtração radiográfica digital
TNF	fator de necrose tumoral
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
TXB ₂	tromboxano B ₂

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO.....	20
1. O periodonto.....	21
1.1. Gengiva.....	21
1.2. Ligamento periodontal.....	22
1.3. Cimento radicular.....	23
1.4. Osso alveolar.....	23
2. A doença periodontal (DP).....	25
2.1. Periodontite agressiva.....	26
3. Patogênese da doença periodontal.....	29
3.1. A prostaglandina (PG) e seu papel na patogênese da doença periodontal.....	32
4. Terapia mecânica não cirúrgica - raspagem e alisamento radicular (RAR) - e seu impacto sobre a doença periodontal.....	34
4.1. A influência da terapia não cirúrgica sobre os parâmetros clínicos Nível de Inserção Clínica (NIC) e Profundidade de Sondagem (PS).....	36
4.2. A influência da terapia não cirúrgica sobre o Sangramento Gengival.....	39
5. Terapia de modulação da resposta imunoinflamatória do hospedeiro.....	41
5.1. Os antiinflamatórios não esteroidais.....	41
5.2. Perfil de segurança dos AINES.....	43
5.3. AINES inibidores seletivos de COX2.....	43
5.4. O papel dos AINES no controle da progressão da doença periodontal.....	45
5.5. Etoricoxib.....	54
5.5.1. Potência antiinflamatória e analgésica.....	55
5.5.2. Perfil de segurança.....	56
5.5.3. Etoricoxib e doença periodontal.....	57
6. A importância do exame radiográfico no diagnóstico e tratamento da periodontite.....	58
7. Pergunta de partida.....	62
8. Justificativas.....	62
9. Objetivos.....	63

II MATERIAIS E MÉTODOS.....	64
1. Delineamento do estudo.....	65
2. População e amostra.....	65
3. Materiais.....	66
3.1. Necessários à Avaliação Radiográfica.....	66
3.2. Necessários à Avaliação Clínica.....	67
3.3. Necessários à Avaliação do Fluido Crevicular Gengival.....	68
3.4. Medicamentos.....	69
4. Coleta e procedimentos de coleta de dados.....	69
4.1. Anamnese.....	69
4.2. Exame clínico periodontal.....	69
4.2.1. Índice de placa bacteriana (IP).....	69
4.2.2. Índice de Sangramento à Sondagem (SS).....	70
4.2.3. Profundidade de Sondagem (PS).....	70
4.2.4. Recessão Gengival (RG).....	70
4.2.5. Nível de Inserção Clínica (NIC).....	70
4.3. Solicitação de Exames Complementares.....	71
4.4. Orientação de higiene oral.....	72
4.5. Exame Radiográfico.....	72
4.5.1. Regiões.....	72
4.5.2. Técnicas.....	72
4.5.3. Padronização.....	72
4.5.4. Aspectos de biossegurança e bioproteção.....	73
5. Coleta de Fluido Crevicular Gengival (FCG) para dosagem de PGE2.....	74
6. Estabelecimento dos grupos experimentais.....	74
7. Calibração do examinador.....	75
8. Terapia mecânica não cirúrgica (RAR).....	75
9. Reforço de higiene oral e profilaxia profissional.....	75
10. Terapia farmacológica sistêmica.....	75
11. Reavaliação.....	76
12. Dosagem de PGE2.....	76
13. Análise das imagens radiográficas.....	78
13.1. Montagem e identificação das imagens.....	78
13.2. Aspectos técnicos relacionados ao examinador.....	79
13.3. Seleção das áreas avaliadas.....	79

13.4. Calibração do examinador radiologista.....	79
13.5. Análise das radiografias convencionais – mensuração da distância linear (MDL).....	79
13.6. Análise visual das radiografias convencionais – avaliação por negatoscópio....	81
13.7. Digitalização das radiografias.....	81
13.8. Análise visual das radiografias digitais - avaliação por vídeo.....	82
13.9. Análise digital – avaliação dos níveis de cinza (NC).....	82
13.10. Análise digital – subtração radiográfica digital (SRD).....	84
14. Análise estatística.....	85
15. Esquema representativo do delineamento do estudo.....	85
III. RESULTADOS.....	86
1. Recrutamento dos voluntários.....	87
2. Cronograma do estudo.....	87
3. Análise da calibração dos examinadores.....	87
4. Dados da amostra estudada.....	87
5. Avaliação hematológica dos voluntários no início do estudo.....	88
6. Avaliação cardiológica dos voluntários no início do estudo.....	90
7. Análise da variação na dosagem de prostaglandina E2 (PGE2) (pg/mL) no fluido crevicular gengival (FCG), 7 e 30 dias após os tratamentos.....	90
8. Análise dos parâmetros clínicos Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Recessão Gengival (REC), Índice de Placa (IP) e Índice de Sangramento à Sondagem (SS) nos dois tempos do estudo.....	92
9. Análise dos parâmetros clínicos Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inserção Clínica (NIC) e Recessão Gengival (REC) em bolsas estratificadas conforme a profundidade de sondagem inicial, nos dois tempos de estudo.....	93
10. Análise da redução igual ou superior a 2 mm na PS inicial das bolsas, 30 dias após os tratamentos.....	95
11. Análise do ganho de inserção igual ou superior a 2mm, 30 dias após os tratamentos.....	96
12. Análise da associação entre o número de sítios com PS igual ou superior a 5 mm e sangramento à sondagem no início e 30 dias após os tratamentos executados.....	97

13. Análise radiográfica da variação na distância linear (DL) 30 dias após os tratamentos.....	98
14. Análise radiográfica do coeficiente de variação dos níveis de cinza 30 dias após os tratamentos.....	99
15. Análise radiográfica da frequência da variação dos níveis de cinza (NC) 30 dias após os tratamentos.....	100
16. Análise radiográfica visual por negatoscópio 30 dias após os tratamentos.....	101
17. Análise radiográfica digital (visual por vídeo), 30 dias após os tratamentos.....	102
18. Análise por subtração radiográfica digital (SRD) 30 dias após os tratamentos.....	104
19. Avaliação da sensibilidade dos métodos de análise radiográfica (visual por negatoscópio, visual por vídeo e subtração radiográfica digital).....	105
20. Avaliação dos efeitos colaterais apresentados pelos voluntários do estudo durante o emprego da terapia farmacológica.....	106
IV DISCUSSÃO.....	107
V CONCLUSÕES.....	127
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	129
VII. ANEXOS.....	156
ANEXO I: Parecer conclusivo do Comitê de Ética em Pesquisa.....	157
ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	158
ANEXO III: Ficha clínica medico-odontológica.....	161
ANEXO IV: Ficha gráfica periodontal.....	165
ANEXO V: Ficha de registro e tabulação da mensuração da distância linear.....	166
ANEXO VI: Ficha de registro das avaliações radiográficas subjetivas (visual por negatoscópio, visual por vídeo e subtração radiográfica digital).....	167
ANEXO VII: Ficha de registro e tabulação dos níveis de cinza.....	168
VIII. PUBLICAÇÕES.....	169

I. INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

1. O periodonto

O periodonto, que recebe este nome por representar os tecidos que se situam em torno (peri) do dente (odonto), compreende as seguintes estruturas: gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar (ILUSTRAÇÃO 1). O desenvolvimento dos tecidos periodontais ocorre na fase embrionária de crescimento e formação dos dentes e a sua principal função é inserir o dente no tecido ósseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade oral (LINDHE, KARRING, 1992; SAMPAIO *et al.*, 2005).

1.1. Gengiva

A gengiva é a parte da mucosa mastigatória que reveste os processos alveolares e circunda a porção cervical dos dentes. Basicamente é constituída por epitélio queratinizado sobre tecido conjuntivo denso, o que confere resistência à essa estrutura. O tecido gengival estende-se da margem gengival ao nível da junção mucogengival, apresentando um epitélio subdividido em três componentes: oral, sulcular e juncional (GENCO, 1992).

A gengiva assume sua forma e textura definitivas em associação com a erupção dos dentes e tradicionalmente é dividida em gengiva livre e inserida. A divisão entre as duas é determinada por uma linha imaginária entre o fundo do sulco gengival e a superfície gengival visível oposta a ele (LINDHE, KARRING, 1992).

A gengiva marginal ou não inserida é a margem ou borda da gengiva que circunda os dentes em forma de colarinho. Em direção à coroa, observa-se a gengiva livre de cor rósea, superfície opaca e consistência firme, compreendendo o tecido gengival das partes vestibular e lingual ou palatina dos dentes, além da gengiva interdental ou papilas interdentes, sendo que a mesma termina na margem gengival livre, que possui um contorno parabólico. Em sentido apical, a gengiva livre é limitada pela ranhura gengival livre, que se encontra posicionada em um nível correspondente à junção cimento-esmalte (JCE). No palato este tipo de divisão não existe, já que o mesmo é totalmente revestido por mucosa mastigatória (LINDHE, KARRING, 1992). A margem gengival localiza-se na superfície do esmalte e raramente termina em lâmina de faca na superfície dental, e sim de maneira arredondada, de modo a formar uma pequena invaginação ou sulco entre o dente e a gengiva. Este sulco, em dentes totalmente irrompidos é revestido coronalmente por epitélio sulcular não queratinizado e apicalmente apresenta-se inserido à superfície dentária ao nível da JCE, onde se inicia o epitélio juncional. O sulco gengival clinicamente saudável raramente excede 3 milímetros

(mm) à profundidade de sondagem. A expressão bolsa periodontal se refere à sulcos com alteração patológica e nesse casos, a profundidade de sondagem excede 3 mm, devido à perda de inserção provocada pela doença periodontal (DP). Nos dentes com erupção completa, a margem gengival livre localiza-se na superfície do esmalte, aproximadamente 0,5 a 2 mm coronariamente à junção cimento-esmalte (NEWMAN, TAKEI, CARRANZA, 2004).

A gengiva inserida é contínua com a gengiva marginal. Coronariamente é limitada pela ranhura gengival livre e estende-se em direção apical até a junção mucogengival, onde se torna contínua com a mucosa alveolar (mucosa de revestimento). A gengiva inserida tem textura firme, cor rósea e com frequência mostra uma superfície que apresenta diminutas depressões e saliências, que lhe conferem um aspecto de “casca de laranja”. Este tipo de mucosa está firmemente inserida no osso alveolar e cemento radicular subjacentes por meio de fibras do tecido conjuntivo gengival, o que o torna imóvel. A largura da gengiva inserida é um importante parâmetro clínico, variando nas diferentes partes da boca entre um e nove milímetros (LINDHE, KARRING, 1992).

A mucosa alveolar, de cor vermelha mais escura e superfície lisa, está localizada apicalmente à junção mucogengival e tem uma ligação frouxa com o osso subjacente. Este tecido reveste a parte basal do processo alveolar e continua sem demarcação até o fundo de sulco vestibular ou assoalho de boca (GENCO, 1992).

1.2. Ligamento periodontal

O ligamento periodontal é o tecido conjuntivo denso, ricamente vascularizado e celular, que circunda as raízes dos dentes e une o cemento radicular à lamina dura ao osso alveolar propriamente dito. Em direção coronária, o ligamento periodontal é contínuo com a lâmina própria da gengiva e está separado da gengiva pelos feixes de fibras colágenas que conectam a crista do osso alveolar ao cemento. As fibras do ligamento periodontal propriamente ditas, que unem o dente ao alvéolo, são organizadas nos seguintes grupos: (1) grupo da crista alveolar, que se estende da região cervical da raiz para a crista alveolar; (2) grupo horizontal, que se dispõe perpendicularmente do dente para o osso alveolar; (3) grupo oblíquo, orientado em direção oblíqua, com inserção no cemento e estende-se mais para oclusal no alvéolo e (4) grupo apical, que irradia em sentido apical, do dente para o osso. Esta organização em grupos de feixes é destinada a sustentar o dente contra as forças às quais é submetido, tornando possível a distribuição e a absorção de forças produzidas durante a função mastigatória sobre o processo alveolar. A mobilidade dentária pode ocorrer se a

espessura do ligamento periodontal for aumentada ou se ele for parcialmente perdido ou alterado pelo processo inflamatório da doença periodontal (LINDHE, KARRING, 1992).

1.3. Cimento radicular

O cimento radicular é um tecido calcificado especializado que recobre as superfícies radiculares dos dentes e, ocasionalmente, pequenas porções das coroas destes. Possui muitas características em comum com o tecido ósseo, porém não contém vasos sanguíneos e linfáticos, não é inervado nem sofre remodelação ou reabsorção, mas é caracterizado pela deposição calcária contínua ao longo da vida (NEWMAN, TAKEI, CARRANZA, 2004).

É organizado em camadas em torno da raiz do dente e dividido em dois tipos: acelular e celular. O tipo acelular é claro e sem estrutura, sendo formado por cementoblastos que depositam a substância, mas não ficam incrustados nela, como é o caso quando se forma o tipo celular. O cimento acelular sempre reveste a porção cervical da raiz, podendo se estender sobre quase toda a raiz à exceção da porção apical, onde se observa o cimento celular (GENCO, 1992).

A principal função do cimento, o qual recobre a dentina da raiz dos dentes, é inserir as fibras do ligamento periodontal à superfície radicular, e contribuir para o processo de reparo após danos à esta última. (LINDHE, KARRING, 1992).

1.4. Osso alveolar

O osso ou processo alveolar é definido como a parte da maxila e mandíbula que forma e dá suporte aos alvéolos dentários. Este se forma com o desenvolvimento e erupção dos dentes e é reabsorvido com a sua perda (SAMPAIO *et al.*, 2005).

Os elementos teciduais do processo alveolar não diferem dos elementos ósseos em outros locais do corpo, sendo formado por dois tipos de osso: o osso cortical, que constitui a cortical externa e a cortical interna (alveolar), e entre estas, o osso esponjoso ou medular. A cortical externa é formada por osso “harversiano” e lamelas ósseas compactas; a porção interna do alvéolo é constituída por uma camada óssea fina e compacta, denominada osso alveolar propriamente dito (lâmina cribiforme ou lâmina dura) e entre estas camadas compactas temos as trabéculas medulares, que suportam o osso alveolar (NEWMAN, TAKEI, CARRANZA, 2004).

Em condições normais, o osso alveolar está sujeito à um contínuo processo de reabsorção e neoformação, com participação dos osteoclastos e osteoblastos, respectivamente.

Na ausência de doença periodontal, a configuração da crista do septo alveolar interdental é determinada pela posição relativa das junções cimento-esmalte adjacentes e sua largura é determinada pela forma dental presente. Sendo assim, superfícies dentais proximais planas evidenciam septos estreitos enquanto que na presença de superfícies convexas, são encontrados septos interdentais largos com cristas planas (GENCO, 1992).

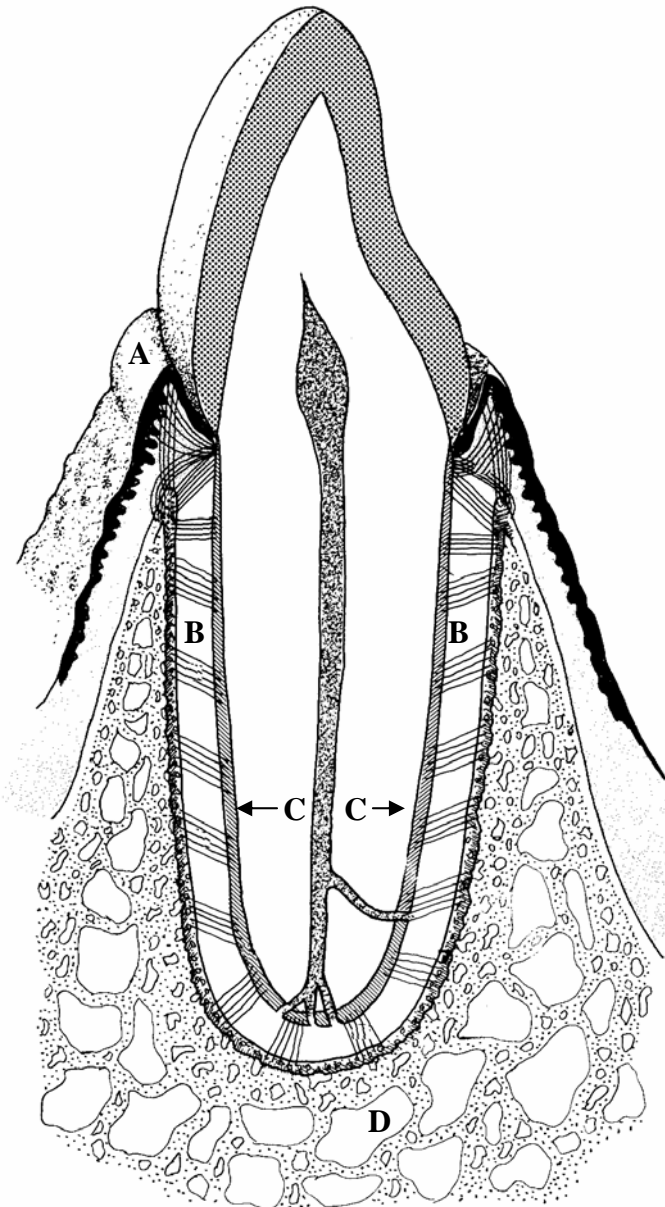


ILUSTRAÇÃO 1. Esquema ilustrativo dos constituintes do periodonto. **A:** Gengiva. **B:** Ligamento periodontal. **C:** Cimento. **D:** Osso alveolar (LASCALA; MOUSSALLI, 1989)

2. A doença periodontal (DP)

A doença periodontal (DP) é uma das doenças mais comuns do ser humano, afetando de 5 a 30% da população adulta na faixa etária de 25 a 75 anos e situa-se entre as mais importantes causas de desconforto e perda dos dentes em adultos (COHEN, MEALEY, 2002). Consiste em um processo patológico de caráter imunoinflamatório que promove o rompimento da homeostasia dos tecidos periodontais e que é desencadeado por um fator etiológico primário, o biofilme dental bacteriano, que por sua vez, é bastante peculiar e composto, sobretudo por espécies bacterianas gram negativas como: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivallis* (Pg), *Campilobacter rectus* (Cr), *Fusobacterium nucleatum* (Fn) e *Prevotella intermedia* (Pi).

De fato, o estudo clássico denominado “gingivite experimental em humanos” (LÖE, THEILADE, JENSEN, 1965), comprovou que a DP é biofilme-dependente, a partir da constatação que, após a suspensão de todos os métodos de controle mecânico do biofilme bacteriano, todos os voluntários, que no início do estudo apresentavam gengiva clinicamente sadia, manifestaram gingivite em um período entre sete e vinte e um dias. No entanto, após o restabelecimento da higienização mecânica, foi observado o retorno à condição de normalidade de todos os indivíduos em um período médio de dez dias. Através deste estudo, que até os dias atuais é o mais referenciado na literatura periodontal, ficou constatada a estreita relação entre a presença do biofilme e a ocorrência da doença gengival.

Clinicamente, a DP se apresenta associada aos sinais clássicos de um processo inflamatório, como sangramento à sondagem ou espontâneo, edema, eritema difuso e supuração, e pode estar confinada ao periodonto de proteção (gengiva ou mucosa ceratinizada), caracterizando o quadro de gingivite, ou estender-se ao periodonto de suporte (ligamento periodontal, osso alveolar e cimento radicular), caracterizando a periodontite, onde clinicamente ocorre não só o envolvimento do tecido gengival, mas também se observa a presença de bolsas periodontais pelo aprofundamento patológico do sulco gengival, perda de inserção e reabsorção óssea alveolar, levando, em última instância, à mobilidade dental, migração patológica e perda dentária (CIANCIO, ASHLEY, 1998).

Quanto à evolução clínica e progressão, a periodontite pode ser sumariamente classificada como crônica ou agressiva. A primeira é mais prevalente; atinge sobretudo indivíduos adultos ou em idades avançadas; relaciona-se aos sinais “clássicos” de inflamação, onde o cálculo subgengival é um achado comum; associa-se a um padrão microbiano variado; pode estar atrelada à fatores predisponentes locais, tais como fatores iatrogênicos; pode ser modificada por doenças sistêmicas que potencialmente interferem na condição periodontal e a

quantidade de perda óssea é compatível com a quantidade de fatores locais presentes, em que tal perda segue um padrão mais uniforme do que a vista na periodontite agressiva. É também caracterizada por evolução clínica com episódios de “mini-surtos” de exarcebação seguido por períodos de quiescência. (GONÇALVES *et al.*, 2005; TUNES *et al.*, 2005; TAUBMAN, KAWAI, HAN, 2007). A periodontite agressiva, por sua vez, geralmente acomete indivíduos em idades mais precoces e apresenta importantes características diferenciais.

2.1. Periodontite agressiva

A periodontite agressiva compreende um grupo de doenças periodontais raras, de natureza grave e que progridem rapidamente. De uma forma geral, caracteriza-se por manifestações clínicas geralmente em tenra idade, em indivíduos que, exceto pela presença da periodontite, são sistemicamente saudáveis. Há uma tendência distinta de casos agregados em famílias, o que indica que fatores genéticos podem também estar envolvidos na maior susceptibilidade à doença (GENCO *et al.*, 1980). O marco desta patologia é a apresentação geralmente prematura na vida do indivíduo e isto implica que os agentes etiológicos têm sido capazes de causar níveis de doença clinicamente detectáveis em um período de tempo relativamente curto. Este fato está centrado no conhecimento corrente desta doença, que sustenta que a mesma pode ocorrer devido a infecções com patógenos excessivamente virulentos e/ou alto nível de susceptibilidade do indivíduo à patologia (ARMITAGE, 1999; TONETTI, MOMBELLI, 1999).

O diagnóstico da periodontite agressiva requer a exclusão da presença de patologias sistêmicas que podem comprometer gravemente as defesas do hospedeiro e gerar a perda prematura dos dentes. Classicamente, a sua classificação é baseada na forma como se distribuem as lesões na dentição: localizada (perda óssea e de inserção restrita a incisivos e primeiros molares) e generalizada (perda óssea e de inserção abrangendo pelo menos mais três unidades dentárias além dos incisivos e primeiros molares) (POULIOT *et al.*, 2003). A forma localizada apresenta também como características: início circumpumberal; produção de anticorpos séricos em resposta aos agentes infecciosos; perda óssea interproximal em pelo menos um dente permanente. A forma generalizada exhibe como características adicionais ou diferenciais: afeta geralmente indivíduos com menos de trinta anos de idade; envolve pobre resposta de anticorpos séricos; possui natureza episódica pronunciada no que diz respeito à perda de inserção e reabsorção óssea alveolar (TONETTI, MOMBELLI, 1999; TUNES *et al.*, 2005).

Em relação à epidemiologia, até o momento dispõe-se de poucas investigações que se propuseram a empregar diferentes técnicas epidemiológicas para estimar a prevalência e a progressão da periodontite agressiva nas dentições decídua e permanente. As pesquisas disponíveis indicam que as formas desta doença podem ser detectadas em todas as idades e grupos étnicos e que grandes variações na prevalência podem ser observadas a depender do estudo epidemiológico; o pesquisador atribuiu tais divergências às variações nas metodologias epidemiológicas empregadas (PAPAPANOU, 1996). Estudos desenvolvidos por Sjodin, Mattson (1994) relataram que a prevalência da periodontite agressiva afetando a dentição decídua varia entre 0,9 e 4,5% entre crianças de 5 a 11 anos de idade. Já na dentição permanente de indivíduos entre 13 e 20 anos de idade, a maioria dos estudos tem mostrado uma prevalência de menos de 1% em brancos e cerca de 2,6% em negros. Estudos realizados no Brasil evidenciaram prevalência da periodontite agressiva em torno de 5%, sendo maior do que as encontradas em estudos realizados em países europeus e nos Estados Unidos (SUSIN, ALBANDAR, 2005). Dificuldade em agrupar populações suficientemente grandes tem sido apontada como um relevante entrave à realização de estudos clínicos destinados ao aprofundamento do conhecimento acerca do diagnóstico e tratamento da enfermidade em questão (KAMA, BAEHNI, 2003).

Os portadores de periodontite agressiva evidenciam episódios de pronunciada destruição periodontal, pois apresentam uma resposta inadequada aos periopatógenos, com expressão aumentada de uma variedade de fatores de risco imunológicos e genéticos. Dessa forma, clinicamente observa-se uma rápida e acentuada evolução, que culmina com a degradação da matriz conjuntiva e reabsorção óssea alveolar, caracterizadas por alterações anatômicas do periodonto, colapso tecidual, formação de bolsas periodontais, exposição de bifurcações, mobilidade dental, trauma oclusal e perda precoce de unidades dentárias (PAGE, SCHROEDER, 1981; TAKAHASHI *et al.*, 2001) (ILUSTRAÇÃO 2).

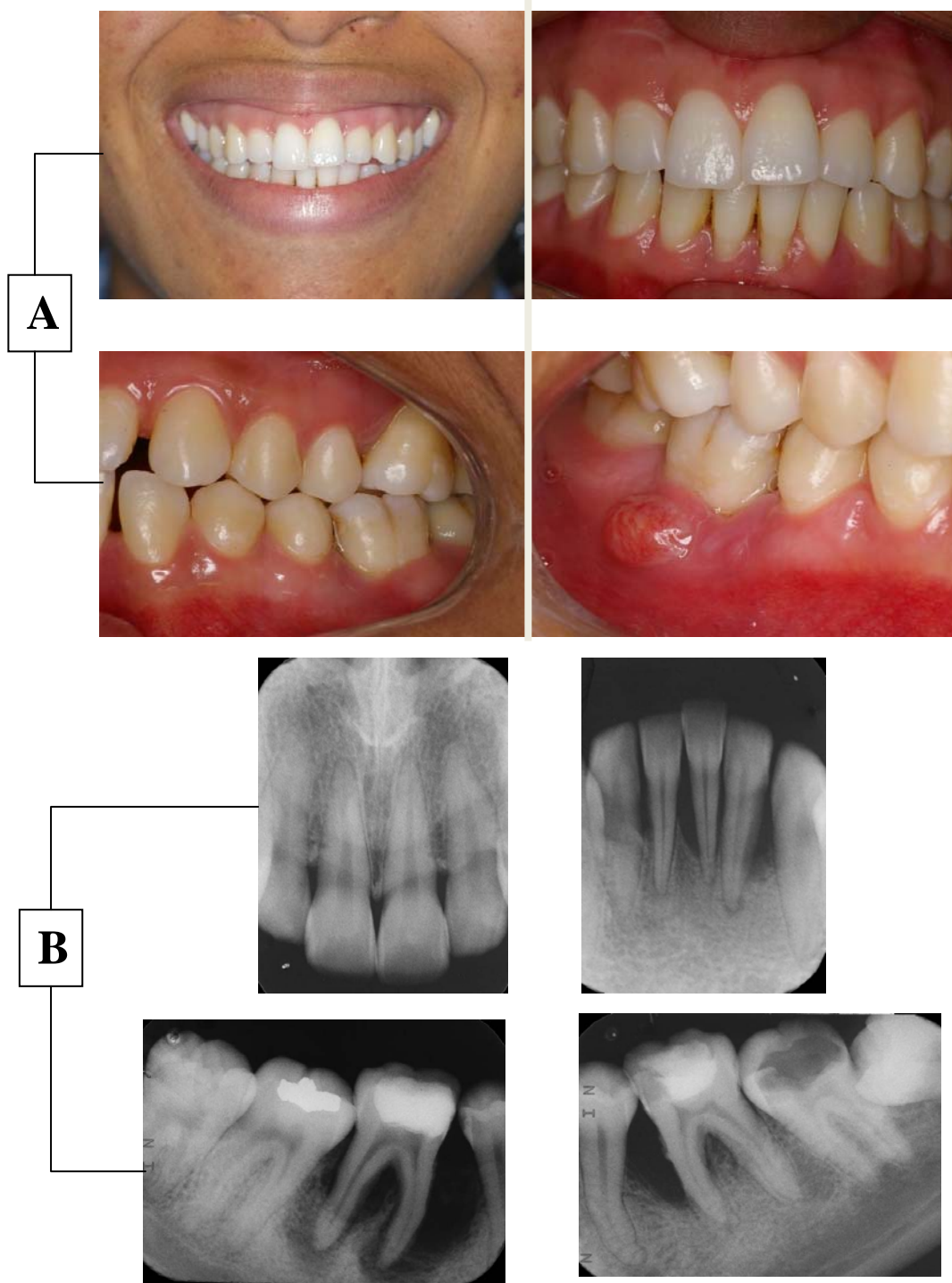


ILUSTRAÇÃO 2. Aspectos clínico (A) e radiográfico (B) de paciente com periodontite agressiva.

3. Patogênese da doença periodontal

Indubitavelmente, o conceito sobre a etiologia da doença periodontal vem sendo acentuadamente alterado nas últimas quatro décadas. Frente a estas alterações, ainda é reconhecido o essencial papel dos periopatógenos, que através dos seus inúmeros fatores de virulência (citotoxinas, proteases, inibidores quimiotáticos), promovem agressão direta e/ou indireta aos tecidos periodontais. Entretanto, os estudos mais recentes consideram a DP como multifatorial, a despeito do fator etiológico primário, tornando também notório o papel do hospedeiro no processo da doença, de forma que esta é atualmente considerada como uma patologia decorrente de um desequilíbrio entre os mecanismos protetores e destrutivos do próprio organismo, induzido pela infecção bacteriana (PAGE, SCHROEDER, 1981; PAQUETTE, WILLIAMS, 2000; KORNMAN, 2001); adicionalmente, fatores genéticos ou adquiridos (fatores de risco ou modificadores) ainda podem atuar no processo da doença, no sentido de modular a susceptibilidade ou resistência à mesma (LÖE *et al.*, 1986).

A infecção periodontal, portanto, apresenta a capacidade de induzir um aumento na resposta do hospedeiro ou uma “hiper-reação”, sobretudo pela presença do antígeno lipopolissacarídeo (LPS). Essa resposta exacerbada inclui a ativação de mediadores químicos da inflamação, causando o aumento da permeabilidade vascular e estimulando o desenvolvimento de um gradiente quimiotático do sulco para o tecido conjuntivo, que atrai leucócitos polimorfonucleares (PMN) para a região do sulco gengival e, em associado, há um estímulo à formação de anticorpos, dois mecanismos presumivelmente de caráter protetores. Por outro lado, ocorre destruição de componentes extracelulares da matriz da gengiva e do ligamento periodontal, assim como reabsorção óssea, principalmente pela ativação das enzimas metaloproteinases da matriz (MMPs) (PAGE, KORNMAN, 1997); isso provoca destruição de tecido conjuntivo, produção de radicais livres e de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), que levam à ativação dos osteoclastos que, por sua vez, também promovem a reabsorção óssea.

As citocinas também podem causar ativação dos fibroblastos, que novamente produzem as principais metaloproteinases responsáveis pela destruição da matriz extracelular; além disso, outras citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) igualmente promovem ativação dos osteoclastos e, portanto, reabsorção óssea. Ainda neste contexto, macrófagos teciduais, igualmente ativados pelas bactérias da bolsa periodontal, produzem em larga escala os metabólitos do ácido araquidônico (AA), especialmente a prostaglandina E2 (PGE2), que é um importante mediador patológico da reabsorção óssea alveolar; esses macrófagos, uma vez ativados,

secretam também enzimas como as MMPs, importantes agentes da destruição do ligamento periodontal e tecido gengival (PAGE, 1993).

Nosso laboratório vem há alguns anos estudando a fisiopatologia e possível modulação farmacológica da doença periodontal em modelo de periodontite experimental em ratos. O trabalho de Bezerra *et al.* (2000) comprovou que o uso do AINE seletivo meloxicam por sete dias foi capaz de prevenir a perda óssea alveolar neste modelo de doença periodontal. Subsequentemente, outro estudo (BEZERRA *et al.*, 2002) demonstrou que doses subantimicrobianas de doxiciclina, conhecido inibidor de MMP, por sete dias, promoveu significativas reduções da perda óssea alveolar, influxo de células mononucleares e número de osteoclastos. Neste mesmo ano, Alencar *et al.* (2002) comprovou que o bisfosfonato clodronato dissódico apresentou propriedades antiinflamatórias e foi capaz de prevenir a reabsorção óssea, quando administrado como pré-tratamento ou com a doença já estabelecida. LEITÃO *et al.* (2004) observaram que a aplicação local de isosorbida, fármaco doador de óxido nítrico, por um período de 11 dias, reduziu a reabsorção óssea alveolar, sugerindo seu efeito antiinflamatório local. LIMA *et al.* (2004) demonstraram que a pentoxifilina e a talidomida foram capazes de prevenir a perda óssea alveolar na periodontite experimental, sugerindo o papel do TNF-alfa na fisiopatologia da periodontite. MENEZES *et al.* (2005) observaram que o bisfosfonato alendronato sódico preveniu a reabsorção óssea ao passo que apresentou propriedades antiinflamatórias e antibacterianas na periodontite experimental. Outro trabalho (LEITÃO *et al.*, 2005) ainda evidenciou que a administração dos inibidores de óxido nítrico aminoguanidina ou L-arginina metil ester (L-NAME) inibiram a perda óssea alveolar de forma significativa e dose-dependente. Estudo mais recente (AZOUBEL *et al.*, 2007) demonstrou que o emprego do AINE seletivo para COX2 etoricoxib, na doença periodontal experimental estabelecida, foi capaz de reduzir a inflamação e a reabsorção óssea alveolar.

Resumidamente, a patogênese da DP poderia ser pensada como um caminho, que inclui os efeitos tóxicos diretos sobre as células bem como os efeitos das proteases e toxinas produzidas pelas bactérias para ativar as células por meio de mitógenos e antígenos. Isto inicialmente resulta em um estímulo à quimiotaxia dos neutrófilos e produção de anticorpos, que protegem e promovem redução dos microorganismos infectantes (COHEN, MEALEY, 2002). Entretanto, muitas bactérias periodontais podem burlar os mecanismos de defesa do hospedeiro degradando os neutrófilos, inibindo suas funções ou digerindo os anticorpos e complemento. A próxima etapa consiste na ativação das células mononucleares, como os macrófagos residentes e fibroblastos, que produzem MMPs, espécies reagentes ao oxigênio e

citocinas pró-inflamatórias, resultando em destruição tecidual e reabsorção óssea (KLAUSEN, 1991; GOLUB, RYAN, WILLIAMS, 1998). O organismo eventualmente pode ser controlado pelos anticorpos que neutralizam as toxinas, e pelos fagócitos que removem estes complexos do local da infecção, fazendo com que haja remissão da doença (GENCO, 1992) (ILUSTRAÇÃO 3).

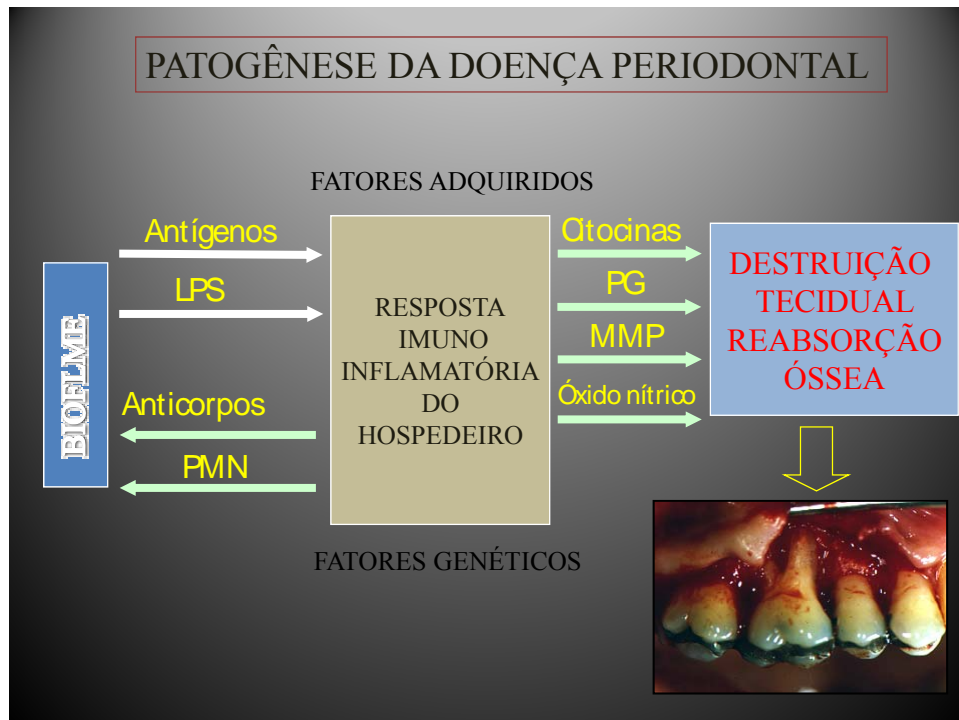


ILUSTRAÇÃO 3. Patogênese da doença periodontal (adaptado de KORNMAN, 2001)

Especificamente em relação à patogênese da periodontite agressiva, a composição microbiológica do biofilme evidencia elevadas proporções sobretudo de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), que segundo alguns estudos, apresentam prevalência em torno de 90% e podem envolver cepas altamente leucotóxicas (CORTELLI *et al.*, 2003; YANG *et al.*, 2004). Além do referido patógeno, outros microorganismos vistos com frequência incluem *Porphyromonas gingivallis*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia* e *Campylobacter rectus* (MOMBELLI, TONETTI, 1999). Sob o ponto de vista imunológico, pacientes com periodontite agressiva podem apresentar anormalidades fagocíticas e/ou fenótipo de macrófagos hiper-responsivos, que geram elevados níveis de prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina 1 β (IL-1 β) (TONETTI, MOMBELLI, 1992). Achados mais recentes reiteram tais afirmações quando relatam que os neutrófilos de pacientes com agressiva não são hipofuncionais ou deficientes, mas sim hiper-reativos, sendo sua maior atividade correlacionada com a destruição tecidual; sendo assim, a resposta

inflamatória local nesses pacientes é caracterizada por secreção aumentada de mediadores inflamatórios de origem neutrofílica no fluido crevicular gengival (KANTARCI, OYAIKU, VAN DYKE, 2003). Dentro deste contexto, trabalho atual demonstrou que os monócitos do paciente com agressiva são hiper-reativos a lipopolissacarídeos (LPS) e produzem grandes quantidades de PGE₂, lipídio pro-inflamatório que pode exacerbar a doença periodontal e promover a perda óssea (LI *et al.*, 2006).

Em outras palavras, sabe-se que o curso temporal das periodontites envolve primariamente a invasão de espécies variadas de microorganismos cultiváveis, que formam o biofilme dental e produzem toxinas e fatores de virulência. Particularmente em relação à periodontite agressiva, patógenos com grande potencial de causar dano tecidual habitam o ambiente subgengival, a exemplo da *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, espécie mais prevalente dessa subclassificação de periodontite, que é capaz de produzir endotoxinas, citotoxinas, colagenases e inibidores quimiotáticos (SLOTS *et al.*, 1979; PAGE, SCHROEDER, 1981; GENCO, 1992; SOCRANSKY, HAFFAJEE, 1993; PAQUETE, WILLIAMS, 2000; MENEZES *et al.*, 2005). Por outro lado, o hospedeiro assume grande responsabilidade nesse processo, uma vez que os danos teciduais ocorrem devido às reações que envolvem a geração de mediadores inflamatórios como PG e citocinas, fatores de crescimento, elaboração de enzimas líticas, além do recrutamento de células inflamatórias e ativação de osteoclastos, que formam a base da destruição tecidual (WAHL, CORCORAN, 1993; ASSUMA *et al.*, 1998; TUNES *et al.*, 2005; KANER *et al.*, 2007). Como fator agravante, autores aviltam a hipótese que, uma vez que na periodontite agressiva a resposta imunoinflamatória é exacerbada e nociva, a terapia de remoção da causa primária (tratamento mecânico não cirúrgico) pode não apresentar relação direta com a limitação do dano tecidual (SHAPIRA, WARBINGTON, VAN DIKE, 1994; POULIOT *et al.*, 2000; KANER *et al.*, 2007).

3.1. A prostaglandina (PG) e seu papel na patogênese da doença periodontal

Prostaglandinas e metabólitos associados à catalisação enzimática do ácido araquidônico foram descobertos em 1930, conduzindo à pesquisa de diversas moléculas relacionadas bem como seu papel no organismo humano. A partir dos resultados de relevantes estudos, a PG passou a ser associada ao papel de mediadora dos sinais clássicos da inflamação: eritema, edema, dor, calor e perda de função (HINMAN, 1972; WEEKS, 1972; KUEHL, EGAN, 1980; DRISKO, 1998) e, paralelamente, pesquisadores da área de

Periodontia iniciaram a investigação sobre a sua possível contribuição nos processos de gengivite e periodontite.

No final da década de 1960 e início da década de 1970, trabalhos de pesquisa (GOLDHABER, ROTH, CIRULIS, 1964; KLEIN, RAISZ, 1970; GOLDHABER, 1971) demonstraram que, em culturas de tecido, a PG foi capaz de induzir a reabsorção óssea. Subsequentemente, Goldhaber *et al.* (1973), evidenciaram que a inibição da síntese de PG foi associada à redução da reabsorção óssea periodontal; neste trabalho, o autor hipotetizou que, se as PG eram responsáveis pela perda óssea associada à periodontite e os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) eram capazes de inibir a síntese de PG, então o uso destes fármacos e outros inibidores de PG poderiam ter efeito benéfico na redução da perda óssea ocasionada pela doença periodontal.

No fim da década de 1970 e início da década de 1980, outros estudos (RAISZ *et al.*, 1977, 1979; DEWHIRST, 1984; NEUMAN, RAISZ, 1984) constataram que, além da PG, prostaciclina e fosfolipases também poderiam promover reabsorção óssea. Contudo, as PG, especificamente as pertencentes à série E, eram mais potentes na sua habilidade em reabsorver osso do que os demais metabólitos provenientes da catalisação enzimática do ácido araquidônico, sendo ativas em concentrações tão baixas quanto dez nanogramas (ng).

De acordo com trabalhos de Offenbacher, Odle, van Dyke (1986) e Offenbacher, Heasman, Collins (1993), a PGE₂ pode ser conceituada como um eicosanóide derivado de ácidos graxos, com propriedades vasodilatadoras, estando envolvida no aumento da permeabilidade vascular que ocorre em sítios inflamados e que exerce também papel de mediadora da reabsorção óssea. Segundo os mesmos autores, participa como uma molécula efetora crítica para a progressão da doença periodontal, sendo liberada a partir de fosfolipídios da membrana, mediante ação da enzima ciclooxigenase (COX) sobre o ácido araquidônico, em resposta à lesão tecidual local.

Outros estudos relevantes das décadas de 70-80 apresentaram evidências consistentes de que as prostaglandinas e outros metabólitos do ácido araquidônico participam como agentes causais na patogênese da doença periodontal. Quando foram comparados o fluido crevicular gengival (FCG) e amostras de tecido gengival de indivíduos com doença periodontal e indivíduos saudáveis, os níveis de PG e demais metabólitos foram significativamente superiores nos indivíduos doentes (GOLDHABER, 1971; VANE, 1971; EL ATTAR, LIN, 1981; DEWHIRST *et al.*, 1983; DEWHIRST, 1984; NEUMAN, RAISZ, 1984; YODA *et al.*, 1984; EL ATTAR *et al.*, 1986; WILLIAMS *et al.*, 1988). Da mesma forma, Offenbacher, Farr, Goodson (1981) e Offenbacher, Odle, van Dyke (1984, 1986) compararam

o nível de inserção ou perda óssea radiográfica com os níveis de prostaglandina encontrados nos sítios avaliados; concluíram que elevados níveis de PG foram vistos em sítios onde havia perda de inserção e/ou perda óssea radiográfica indicativas de doença periodontal, e que os níveis de PG em tecidos saudáveis foram significativamente menores do que nos sítios doentes. Esses achados foram mais recentemente corroborados por Morton, Anna, Bagtzoglou (2001), que através de ensaio imunohistoquímico com biópsia de tecido gengival inflamado, observaram que a exposição às citocinas inflamatórias foi capaz de promover aumento da expressão da enzima ciclooxigenase 2 (COX2) e conseqüente síntese de PGE2.

Segundo diversos outros estudos, a presença da PGE2 está relacionada às manifestações inflamatórias características das doenças periodontais, incluindo eritema, edema, degradação do colágeno e reabsorção óssea e, apesar de não ser considerada uma molécula quimioatraente, parece exercer influência na migração quimiotática e sobre outras células inflamatórias (OFFENBACHER, HEASMAN, COLLINS, 1993; LOHINAI *et al.*, 2000). Da mesma forma, há relatos consistentes de que a PGE2 pode ser identificada como potente estimuladora da reabsorção óssea em cultura de tecidos e isso pode ser explicado pelo fato do citado mediador funcionar também como potente estimulador da síntese de MMPs por monócitos e fibroblastos, resultando na destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea mediada por osteoclastos (RIFKIN, TAI, 1981; EBERSOLE, 2003).

De fato, uma vasta literatura científica apresenta evidências de que as PG, especialmente a PGE2, desempenham papel relevante na destruição do periodonto associada à doença periodontal. Por esses motivos, os metabólitos do ácido araquidônico têm sido considerados como os principais mediadores catabólicos desta doença, desde que estão presentes nos tecidos gengivais, são elevados em indivíduos portadores dessa patologia e agem como potentes estimuladores da reabsorção óssea. (GOODSON, DEWHIRST, BRUNETTI, 1974; HOWELL, WILLIAMS, 1993; NOGUCHI *et al.*, 1996; YUCEL-LINDBERG, NILSSON, MODÉER, 1999; BEZERRA *et al.*, 2000; PAQUETTE, WILLIAMS, 2000; HOLZHAUSEN *et al.*, 2002; AIRILA-MANSSON *et al.*, 2006).

4. Terapia mecânica não cirúrgica - raspagem e alisamento radicular (RAR) - e seu impacto sobre a doença periodontal

A terapia mecânica não cirúrgica, também conhecida como terapia de remoção da causa primária, consiste na raspagem e alisamento radicular. A raspagem é conceitualmente definida como “a instrumentação das coroas e superfícies radiculares dos dentes para remover placa, cálculo e manchamentos dessas superfícies”. O alisamento radicular, por sua vez, foi

definido como: “um tratamento definitivo que objetiva remover cimento ou dentina superficial que são rugosos, estão impregnados com cálculo ou contaminados com toxinas ou microorganismos” (AAP, 2001).

Existem evidências consideráveis suportando a raspagem e alisamento radicular como componentes essenciais da terapia para doença periodontal, sendo considerados como padrão-ouro com o qual os outros procedimentos terapêuticos devem ser comparados (LISTGARTEN, LINDHE, HELLDEN, 1978; RAMFJORD *et al.*, 1987; BECKER *et al.*, 1988; DUBREZ *et al.*, 1990; HAMMERLE, JOSS, LANG, 1991; AINAMO *et al.*, 1992; DRISKO *et al.*, 1995; BUCHMANN *et al.*, 2002; HUGHES *et al.*, 2006; HAFFAJEE, TELES, SOCRANSKY, 2006; ZANATA *et al.*, 2006; MOREIRA, FERES-FILHO, 2007). Sustenta-se que os benefícios clínicos da RAR são provenientes da remoção de biofilme subgengival e cálculo, bem como da desorganização da microbiota subgengival e consequente retardamento da repopulação de microorganismos patogênicos (MOUSQUES, LISTGARTEN, PHILLIPS, 1980). Contudo, a microbiota subgengival tem origem na supragengival (SBORDONE *et al.*, 1990; PEDRAZZOLI *et al.*, 1991) e por isso, o controle efetivo da microbiota supragengival combinada com a terapia subgengival profissional são absolutamente requeridos para o controle a longo prazo da doença periodontal (LINDHE, NYMAN, 1984; AXELSSON, LINDHE, NYSTROM, 1991).

De acordo com o “Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics” (1989), mencionado por Cobb (1996) em ampla revisão de literatura, o tratamento da doença periodontal apresenta vários objetivos relevantes: o objetivo imediato é prevenir, controlar ou eliminar a doença periodontal; o objetivo ideal é promover a cicatrização através da regeneração da forma, função, estética e conforto das estruturas perdidas; quando não for possível atingir o objetivo ideal, o objetivo pragmático deve ser reparar o dano resultante da doença; o objetivo final será sustentar o aparato mastigatório, especialmente dentes ou seus análogos, em um estado de saúde.

Independente da natureza dos fatores limitantes e restrições biológicas, a sequência de tratamento para a maioria das doenças periodontais inflamatórias começa com o estabelecimento da boa higiene oral do paciente e o debridamento profissional dos dentes, isto é, RAR ou terapia não cirúrgica (COBB, 1996). Evidências consistentes suportam que essa modalidade terapêutica é componente eficaz e efetivo no tratamento da doença periodontal da maioria da população, sendo considerada como terapia convencional (AXELSSON, LINDHE, 1981; WESTFELT *et al.*, 1983). Neste contexto, uma vasta literatura concernente à história natural da doença periodontal indica que poucos sítios ou um pequeno percentual de pacientes

(8 a 12%) dentro de uma população pode se mostrar não-responsiva ao tratamento convencional (LAMSTER, 1992; CLAFFEY, EGELBERG, 1995).

4.1. A influência da terapia não cirúrgica sobre os parâmetros clínicos Nível de Inserção Clínica (NIC) e Profundidade de Sondagem (PS)

O diagnóstico das doenças periodontais, assim como a avaliação da sua progressão ou estabilização, na maioria das vezes, constitui-se em um desafio clínico para o cirurgião-dentista. Convencionalmente, os métodos utilizados em Periodontia consistem na inspeção visual em busca de sinais clínicos de inflamação, medidas de perda de inserção de tecido mole pelo uso de sondas periodontais e exames radiográficos para avaliação dos tecidos duros. Segundo afirmação de Løe (1962), a área de importância crítica para avaliação da lesão inflamatória na periodontite é a base da bolsa periodontal, área esta, inacessível à inspeção visual, todavia, acessível à sonda periodontal, ferramenta de emprego vasto na aferição do estado dos tecidos periodontais de suporte. Sendo assim, a profundidade de sondagem e a mensuração do nível de inserção clínica se incluem como parâmetros confiáveis convencionalmente empregados. O primeiro parâmetro consiste na avaliação clínica da distância da margem gengival ao fundo da bolsa periodontal, enquanto o segundo mede a distância, também em milímetros, da junção cimento-esmalte à base da bolsa periodontal. Apesar da importância dos mencionados parâmetros, é necessário reconhecer a limitação apresentada por ambos, já que são capazes de demonstrar apenas as sequelas da doença, ou seja, a destruição tecidual pregressa (JEFFCOAT, 1994); além disso, a mensuração do NIC associa-se à dificuldade técnica na sua execução (GOODSON *et al.*, 1992), o que limita a sua acurácia e, por conseguinte, torna questionável a sua reprodutibilidade. Cabe salientar a existência de fatores como: espessura, tamanho e forma inadequados da sonda, imprecisão de suas marcações milimétricas, variação na carga de sondagem, anatomia radicular e da superfície dentária, condições teciduais, profundidade da bolsa, aspectos relativos à sensibilidade tátil do examinador, angulação imprópria (ALMEIDA, GREGHI, 2000), ausência de um ponto estável de referência, dentre outros, que acentuam ainda mais a vulnerabilidade do método (REDDY, 1992).

A visão atual sobre a patogênese da doença periodontal sugere que sítios dentários acometidos possam apresentar episódios de progressão ativa (agudização), seguidos de períodos de nenhuma perda (quiescência ou remissão) e, então, mais tarde, de novos episódios de perda de inserção (WILLIAMS, BECK, OFFENBACHER, 1996). Apesar das limitações dos métodos de diagnóstico clínico, importantes trabalhos suportam que este presumível

modelo intermitente de ocorrência de DP é baseado em medidas sucessivas do nível de inserção clínica (NIC), o qual apresenta um dos referenciais constante (JCE) e consiste no meio de diagnóstico com maior viabilidade clínica (TONETTI, 2002).

Uma série de estudos têm observado que, após o tratamento de raspagem e alisamento radicular, ocorre como resultado cicatricial a redução de profundidade de sondagem e o ganho de inserção clínica. Nordland *et al.* (1987), em estudo longitudinal de vinte e quatro meses que envolveu 19 voluntários, observaram média de redução de PS de 1,50 mm e ganho de inserção de 0,59 mm em bolsas com profundidade inicial moderada e em bolsas inicialmente profundas, médias de 2,60 mm e 1,10 mm na redução da PS e ganho de inserção, respectivamente.

Kaldahl *et al.* (1988), em pesquisa com oitenta e dois pacientes, avaliaram quatro modalidades de tratamento por um período de dois anos, com terapia de suporte trimestral. Ao final do estudo, constataram que no grupo que foi submetido à RAR, as bolsas inicialmente moderadas apresentaram média de redução de PS de $1,23 \pm 0,06$ mm e ganho de inserção de $0,96 \pm 0,08$ mm e em bolsas inicialmente profundas, $2,18 \pm 0,11$ mm e $1,66 \pm 0,12$ mm, respectivamente.

Hammerle, Joss, Lang (1991), em estudo abrangendo sessenta e oito indivíduos, verificaram que cinco meses após raspagem e alisamento radicular, a média da redução da PS em bolsas com profundidade inicial de 4 a 6 mm foi de $1,03 \pm 1,04$ mm e o ganho médio de inserção clínica foi de $0,69 \pm 1,43$ mm.

No mesmo ano, Pedrazzoli *et al.* (1991) publicaram resultados de trabalho com 11 voluntários portadores de bolsas periodontais de 6 mm que foram submetidos a RAR e terapia cirúrgica. Quatro meses após os tratamentos, a reavaliação mostrou redução média de PS de 1,30 mm e ganho de inserção de 0,50 mm.

Bain *et al.* (1994), em estudo multicêntrico com noventa e sete indivíduos acometidos por periodontite, observaram que após RAR houve redução média da PS de $2,40 \pm 0,14$ mm e ganho de inserção médio de $1,58 \pm 0,19$ mm em bolsas previamente profundas.

Drisko *et al.* (1995), em ensaio clínico longitudinal multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego, abrangendo cento e vinte e dois indivíduos, constataram que, doze meses após a RAR, a média da redução da PS foi de 1,08 mm e o ganho de inserção clínica foi de 1,06 mm em bolsas inicialmente moderadas.

Em abrangente revisão da literatura (COBB, 1996) foi exposto que o resultado da raspagem e alisamento radicular cursa com redução da PS e ganho de inserção clínica na maioria dos pacientes. Tendo como base os estudos avaliados, o autor do citado trabalho

afirmou que bolsas com profundidades iniciais de 4 a 6 mm apresentaram uma média de redução de PS de 1,29 mm e ganho de inserção de 0,55 mm e aquelas com $PS \geq 7$ mm exibiram redução de 2,16 mm e ganho médio no NIC de 1,29 mm.

Estudo atual de Zanatta *et al.* (2006), o qual envolveu 45 pacientes portadores de periodontite crônica, comprovou significativa redução de PS (média de $2,51 \pm 0,52$ mm) e ganho de inserção clínica (média de $1,87 \pm 0,56$ mm) três meses após terapia mecânica profissional.

Particularmente em relação à periodontite agressiva, Buchmann *et al.* (2002), em cinco anos de acompanhamento de 13 pacientes, constataram os benefícios promovidos pela RAR sobre os parâmetros clínicos periodontais.

Estudo subsequente (GUERRERO *et al.*, 2005), também com periodontite agressiva, constatou resultados compatíveis com melhora clínica de todos os parâmetros avaliados dois e seis meses após terapia não cirúrgica.

Trabalho de Hughes *et al.* (2006), buscando avaliar os fatores prognósticos no tratamento da periodontite agressiva generalizada, demonstrou que, dez semanas após instituição de terapia não cirúrgica em 69 pacientes, foi possível observar redução de $2,11 \pm 2,01$ mm no parâmetro clínico PS.

No mesmo ano, Xajigeorgiou *et al.* (2006) constataram melhora dos parâmetros clínicos em pacientes portadores de periodontite agressiva nas reavaliações de 6 semanas e 6 meses após instituição de RAR.

Ainda relacionando a repercussão da terapia mecânica não cirúrgica sobre os parâmetros clínicos PS e NIC, estudos prévios (KALKWARF *et al.*, 1989; KALDAHL *et al.*, 1990) permitiram concluir que algumas variáveis podem influenciar diretamente nos resultados encontrados. Dados dos autores após instituição das terapias ativas e dois anos de manutenção mostraram que: 1) bolsas periodontais com $PS \geq 5$ mm, associadas a dentes unirradiculares geralmente exibem maior redução na PS e ganho de inserção clínica do que sítios em molares; 2) a redução na PS é diretamente proporcional à PS inicial; 3) a terapia não cirúrgica pareceu mais efetiva na redução de PS em bolsas moderadas (5-6 mm) e profundas (≥ 7 mm) do que em bolsas rasas (4 mm).

Outro aspecto importante na avaliação do resultado da RAR é que o ganho ou perda de inserção subsequentes à instrumentação da superfície radicular estão intimamente relacionados à cicatrização pós-terapia. Estudos histológicos em humanos (WAERHAUG, 1978) e primatas não humanos (CATON, ZANDER, 1979) evidenciaram que, após tratamento com RAR, houve cicatrização na interface epitélio-raiz, com a inserção de um

epitélio juncional longo, o qual impediu a formação de uma nova inserção conjuntiva. Outros trabalhos apóiam que o restabelecimento da inserção epitelial ocorre entre uma e duas semanas após RAR e, concomitantemente, é possível observar redução gradual na inflamação clínica (TAGGE, O'LEARY, EL-KAFRAWY, 1975), redução do fluido crevicular gengival e reparo da matriz de tecido conjuntivo (BIAGINI *et al.*, 1988).

Dois outros estudos relevantes ofereceram evidências indiretas da resposta cicatricial após uma única sessão de RAR. O primeiro, realizado por Dubrez *et al.* (1990), utilizando técnicas radiográficas padronizadas, demonstrou aumento estatisticamente significativo na média da densidade óssea com seis meses e um ano após tratamento. O segundo estudo (BORETTI *et al.*, 1995) tratou pacientes com periodontite crônica avançada usando instrumentação manual ou ultrassônica (modelo de boca dividida) seguidas de coleta e análise de populações bacterianas; os pesquisadores relataram não ter sido encontrada diferença na resposta entre os dois tipos de instrumentação e em ambas as situações, um mês após os tratamentos empregados, houve uma significativa redução no número de leucócitos, no percentual de células vitais e número total de eritrócitos.

4.2. A influência da terapia não cirúrgica sobre o Sangramento Gengival

O sangramento à sondagem tem sido tradicionalmente utilizado por profissionais da área de Odontologia como um parâmetro clínico indicador de atividade de doença. De fato, estudos científicos fornecem evidências que o sangramento à sondagem pode ser usado como predictivo futuro de perda de inserção clínica (LANG *et al.*, 1986; CLAFFEY, EGELBERG, 1995). Sustentando tal afirmação, Bardesten, Nilveus, Egelberg (1990) relataram que 13% dos sítios avaliados em sua pesquisa, os quais exibiram sangramento à sondagem em pelo menos 75% do tempo (3 ou 4 rechamadas), mostraram perda de inserção na reavaliação de doze meses; adicionalmente, ao longo do período de sessenta meses, 29% dos sítios com 75% de frequência média de sangramento à sondagem exibiram perda de inserção clínica. Apesar disso, Lang *et al.* (1990) ponderaram que é mais prudente e racional considerar a ausência de sangramento como um critério de estabilidade do que a presença de sangramento à sondagem como indicador de atividade de doença e foram posteriormente corroborados por Newbrun (1996) em estudo posterior.

A despeito da controvérsia existente entre sangramento à sondagem e risco de futura perda de inserção clínica, diversos estudos demonstram que a terapia periodontal não cirúrgica pode reduzir os níveis de inflamação, e conseqüentemente, a vasodilatação e o próprio sangramento. Trabalhos de curto prazo (28 a 175 dias) e investigações de longo prazo

(um a cinco anos) demonstraram esse achado e, independente da PS inicial, a média da redução no sangramento à sondagem (SS) foi de aproximadamente 57% para todos os estudos quando estes foram coletivamente considerados (COBB, 1996).

Avaliando resultados específicos apresentados por notórios trabalhos, foi possível observar que Bardesten, Nilveus, Egelberg (1981), em estudo com quinze pacientes portadores de periodontite, constataram índice de sangramento à sondagem (SS) médio inicial de 90%. Sessenta dias após a RAR foi observada redução para 36% e após 12 meses, o índice médio final foi de 8%. No ano seguinte, Caton, Proye, Polson (1982) relataram redução de 79% no SS, cento e doze dias após instituição de semelhante terapia. Ainda em 1982, Proye, Caton, Polson (1982) obtiveram redução no índice de SS da ordem de 91%, apenas vinte e oito dias após o tratamento mecânico não cirúrgico de dez pacientes com doença periodontal.

Ainda relacionando a redução do SS como resultado esperado do tratamento não cirúrgico, Bardesten, Nilveus, Egelberg (1984), em estudo de dois anos envolvendo dezesseis voluntários, constataram que após RAR houve redução do índice citado da ordem de 80%. De forma similar, Hammerle, Joss, Lang (1991) relataram que cento e cinqüenta dias após terapia mecânica profissional, ocorreu redução do SS médio de 63,2% para 16,6%.

Ainamo *et al.* (1992), em pesquisa com duzentos e seis pacientes, observaram alteração de 88% para 36%, 38% e 39% no SS com respectivamente seis, doze e vinte e quatro semanas após RAR. Da mesma forma, Klinge *et al.* (1992) demonstraram redução média de 79% para 29% no SS, oitenta e quatro dias após a execução da terapia mecânica não cirúrgica de cinqüenta e nove pacientes.

Por outro lado, estudos mais recentes (SCHRODI *et al.*, 2002; ROYZMAN *et al.*, 2004) demonstraram que o uso do antiinflamatório não esteroideal (AINE) aspirina relacionou-se ao aumento do sangramento à sondagem. No primeiro trabalho, os autores investigaram quarenta e seis pacientes saudáveis periodontalmente, os quais foram subdivididos em três grupos: dezesseis receberam placebo, quinze usaram aspirina em baixa concentração (81 miligramas (mg)) e quinze usaram aspirina em dose regular (325 mg). Os parâmetros avaliados incluíram: IP, SS e PS. Os registros foram feitos antes e após sete dias de exposição ao regime terapêutico. Os resultados evidenciaram que o grupo que ingeriu aspirina na maior concentração exibiu aumento discreto, porém, estatisticamente significativo (12,4%) no SS, quando comparado ao grupo placebo; apesar disso, não houve diferença estatística entre este último e o grupo que ingeriu a menor dose. O segundo estudo (ROYZMAN *et al.*, 2004) avaliou vinte e quatro voluntários com SS iniciais de 20 a 30 %, que foram randomizados nos seguintes grupos: placebo, administração de aspirina 81 mg ou administração de aspirina 325

mg, em tratamentos que duraram sete dias. Os resultados encontrados mostraram que houve aumento significativo no SS nos indivíduos que usaram as doses de 81 mg ($p=0,001$) e 325 mg ($p=0,010$) de aspirina quando comparados ao grupo placebo.

5. Terapia de modulação da resposta imunoinflamatória do hospedeiro

5.1. Os antiinflamatórios não esteroidais

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) são fármacos pertencentes a diferentes classes químicas, mas que apresentam as mesmas propriedades terapêuticas: analgésica, antipirética e antiinflamatória. Em 1965, foi sintetizado o primeiro AINE, a indometacina, e a partir dessa data, tais medicamentos revolucionaram o controle dos distúrbios musculoesqueléticos e das síndromes dolorosas agudas. Em Odontologia seu emprego é também freqüente e tem particular indicação em cirurgia oral menor, que abrange as especialidades: Periodontia, Implantodontia e Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CARVALHO, LEMÔNICA, 1998).

O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se sumariamente na inibição da biossíntese de prostaglandinas a partir do bloqueio da metabolização do ácido araquidônico pela via enzimática das ciclooxigenases (VANE, 1971) e daí decorrem seus efeitos terapêuticos: a ação antiinflamatória, através da modulação da vasodilatação promovida por esse importante mediador, a ação analgésica, proveniente da menor sensibilização das terminações nervosas nociceptivas a mediadores inflamatórios e a ação antipirética, também devida, em parte, à diminuição da PG, que é responsável pela elevação do ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura na febre (RANG, DALE, RITTER, 2001).

Existe ampla evidência científica que suporta o papel benéfico dos AINES no tratamento de patologias inflamatórias ou que se relacionam à sintomatologia dolorosa aguda e por isso, eles representam a base do tratamento da dor em pacientes portadores de patologias musculoesqueléticas. Apesar disso, o emprego de tais agentes é limitado, devido aos seus efeitos adversos, que são causa importante de hospitalização e óbito, sobretudo quando do uso crônico. Os eventos adversos ocorrem principalmente no trato gastrointestinal e rim e incluem: náusea, dispepsia, vômito, dor abdominal, úlceras, sangramento gástrico e/ou intestinal, nefrite e necrose papilar renal (CANNON *et al.*, 2006; RAINSFORD, 2007).

Até o momento duas isoformas da enzima ciclooxigenase foram extensivamente estudadas: COX1 e COX2. A primeira é encontrada na grande maioria das células sob a forma de enzima constitutiva e as prostaglandinas geradas a partir dela estão geralmente envolvidas em processos biológicos normais, o que justifica sua denominação de

“ciclooxigenase fisiológica”, exatamente por ser responsável pela síntese de prostanóides com funções citoprotetoras e que participam da regulação da atividade celular normal no estômago, rim, musculatura lisa vascular e plaquetas (ROBINSON, TASHJIAN, LEVINE, 1975; RICHARDSON, EMERY, 1996). Prostaglandinas produzidas na mucosa gástrica e intestinal através da COX1 promovem aumento da produção de muco e secreção de bicarbonato, *turn-over* celular e reparação de células lesadas, sendo, portanto, essenciais para a homeostasia (SMITH *et al.*, 1998). Por outro lado, a expressão da COX2 pode ser induzida em neutrófilos, monócitos, macrófagos, células mesangiais glomerulares e células endoteliais por estímulos inflamatórios, através da liberação de IL-1, TNF, LPS, mitógenos e intermediários reativos do oxigênio, contribuindo para a produção de grandes quantidades de PG nos sítios inflamados (VANE, BOTTING, 1996) enquanto que apresenta níveis baixos ou não detectáveis na maior parte dos tecidos saudáveis (SAMAD *et al.*, 2001; EK, ENGBLOM, SASHA, 2001; BARTFAI, 2001) Por esse motivo, a COX2 é também conhecida como “ciclooxigenase patológica” (SENGUPTA, 1999; MATSUNAGA *et al.*, 2007) (ILUSTRAÇÃO 4). Recentemente, uma nova isoforma da enzima ciclooxigenase, a COX3, tem sido objeto de estudos dos pesquisadores. Esta variante da COX1, em humanos, tem sua maior expressão no córtex cerebral e coração, onde relaciona-se com processos álgicos e febris e acredita-se que a sua inibição pode representar o primeiro mecanismo central pelo qual as drogas analgésicas podem reduzir a dor e a febre (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002).

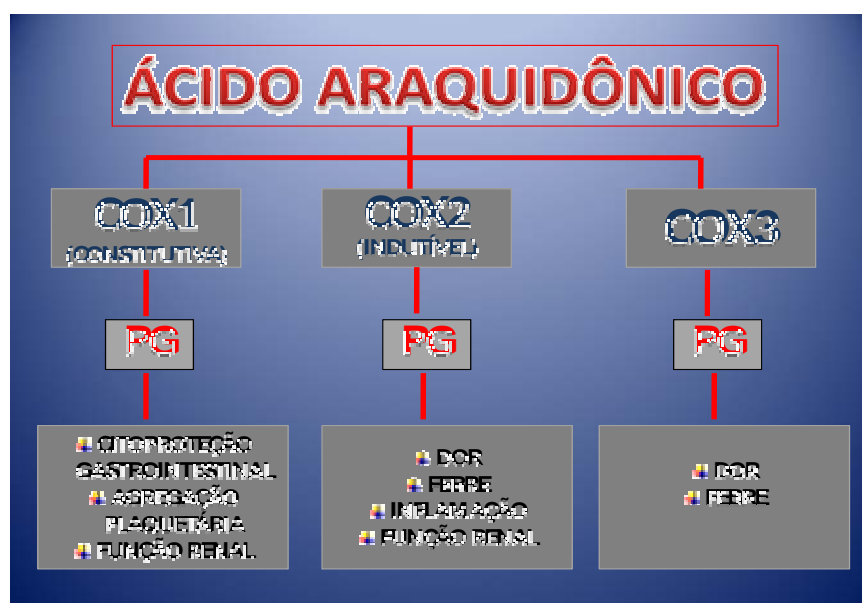


ILUSTRAÇÃO 4. Ações fisiológicas e patológicas das enzimas ciclooxigenases

5.2. Perfil de segurança dos AINES

De um modo geral, os AINES podem produzir efeitos adversos nocivos, e esse fato frequentemente está associado com a sua ação sobre COX-1, mas não exclusivamente por isso, visto que, excepcionalmente, a COX-2 desempenha papel fisiológico, como ocorre no rim (SHI, KLOTZ, 2005). Além disso, outros efeitos colaterais não desejados podem ocorrer sem que se encontre relação direta com a enzima ciclooxigenase (GABRIEL, BOMBARDIER, 1990).

Desordens gastrointestinais e hemorragias (RAINSFORD, 2007), desordens renais (LINDSLEY, WARADY, 1990; SCHNEIDER *et al.*, 2006), hepáticas e indução de meningite asséptica em indivíduos previamente saudáveis (LAWSON, GRADY, 1985) podem ocorrer durante tratamento com AINES. Os efeitos adversos gastrointestinais dos AINES são os mais comuns e sérios e que fazem dessa classe de medicamentos a mais frequente causa de efeitos colaterais provocados por drogas a cada ano (BROOKS, YEOMANS, 1992; CHAKRABORTY, ROY, SENGUPTA, 2007).

Roda (1992) publicou estudo de revisão de literatura acerca da farmacologia e uso terapêutico odontológico do naproxeno. Neste trabalho, o autor relatou potenciais efeitos adversos de AINES em vários sistemas do corpo e enfatizou que a severidade dos mesmos variou entre os fármacos. Segundo o mesmo, os efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC) incluíram dor de cabeça, sonolência e vertigens. Reações de hipersensibilidade foram vistas envolvendo uma ampla cadeia que incluiu urticária, edema angioneurótico, reações anafilactóides, dermatite exfoliativa e síndrome de Stevens Johnson. O pesquisador relatou também que o naproxeno pode inibir agregação plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, embora esse efeito seja menor do que o promovido pelo ácido acetilsalicílico.

Ainda no que tange aos efeitos colaterais promovidos por uso de AINES, trabalho realizado por Lewis, Furst (1994) salientou que estes incluem reações alérgicas, sangramento e dano à medula óssea, distúrbios no sistema nervoso central (SNC) e riscos potenciais em fetos por nascer (malformações ou teratogênias).

5.3. AINES inibidores seletivos de COX2

Há mais de 35 anos foi descoberta que a ação dos AINES, ao inibirem a oxidação do ácido araquidônico pela via da enzima ciclooxigenase, reduzia a produção periférica de prostaglandinas (MAY, EPSTEIN, OSBORNE, 2001). Os relatos da existência de duas isoformas da ciclooxigenase com propriedades catalíticas similares, mas diferentes em termos de regulação e expressão, encorajou a busca por fármacos com a mesma potência terapêutica dos AINES tradicionais, mas que tivessem os efeitos adversos provenientes da inibição da

enzima ciclooxigenase-1 (COX1) reduzidos ou minimizados (JOUZEAU *et al.*, 1997; GARAVITO, DEWITT, 1999; HAWKEY, 2000; RIENDEAU, PERCIVAL, BRIDEAU, 2001; WEAVER, 2001).

Nesse sentido, foi iniciada a pesquisa sobre o potencial dos compostos que inibem seletivamente a COX2 e essa busca por novos fármacos culminou com a síntese e recente introdução no mercado de AINES com capacidade de modular a resposta inflamatória, sem contudo, promover efeitos colaterais significativos sobre o trato gastrointestinal (NOBLE, KING, OLUTADE, 2000).

Fitzgerald, Patrono (2001) afirmaram que os AINES são atualmente divididos em inibidores não seletivos de ciclooxigenase e inibidores seletivos da COX2, sendo que o potencial inibitório de COX1 parece ser diretamente proporcional aos efeitos adversos da droga. Dentre os AINES seletivos, inclui-se a mais recente geração, os coxibs, sendo que estes últimos inibem quase exclusivamente COX2 e dispõem de três representantes no mercado: celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib (SHI, KLOTZ, 2008).

Com essa nova geração de AINES, surge uma alternativa mais racional e segura para o tratamento de doenças crônicas articulares, como artrite reumatóide e osteoartrite, condições nas quais é encontrada uma expressão marcante de COX2, e onde o tratamento era feito com AINES convencionais e não seletivos, a exemplo do naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno. Sendo assim, os coxibs aparecem como um recurso que supre os benefícios terapêuticos dos AINES convencionais, com a vantagem da maior tolerabilidade pelo trato gastrointestinal e reduzida alteração plaquetária (MOORE, HERSH, 2001; ROSTOM *et al.*, 2007).

Apesar de notórias vantagens, é imperativo considerar que, uma vez que no rim a COX2 desempenha papel fisiológico, contribuindo para a manutenção da homeostasia, a inibição seletiva da mencionada enzima não reduz os efeitos adversos desta natureza, de forma que não há benefício no uso de AINES seletivos (SCHNEIDER *et al.*, 2006). Soma-se a isso o fato de dois representantes do grupo dos coxibs terem sido retirados do mercado devido à ocorrência de outros efeitos colaterais: o rofecoxib, em razão de efeitos cardiovasculares graves durante uso a longo prazo e o valdecoxib, pela ocorrência significativa de reações cutâneas importantes (erupção cutânea, eritema extenso, edema facial, dispnéia) associada ao seu emprego (ZIEMER *et al.*, 2007). Mais recentemente, o lumiracoxib tem sido relacionado ao efeito adverso de hepatotoxicidade. Contudo, em todas as situações descritas, os citados efeitos colaterais foram atribuídos às características inerentes

à molécula do fármaco, o que significa que outros representantes do grupo dos coxibs não estão necessariamente implicados com tais efeitos (HUNT *et al.*, 2003).

5.4. O papel dos AINES no controle da progressão da doença periodontal

Na doença periodontal, a quebra da homeostasia dos tecidos periodontais frente ao desafio microbiano desencadeia reações que ativam enzimas como fosfolipase A₂, a qual retira da membrana plasmática das células lesadas, substâncias que as compõem, a exemplo do ácido araquidônico (PAGE, KORNMAN, 1997). Este último é então metabolizado em subprodutos biologicamente ativos pela ação das enzimas ciclooxigenase e lipooxigenase, o que proporciona a geração de mediadores químicos inflamatórios como prostaglandinas e prostaciclina (CARVALHO, LEMÔNICA, 1998).

De fato, o conceito atual de patogênese da doença periodontal sustenta o caráter imunoinflamatório desta patologia e diversos trabalhos comprovam que a etiologia não depende exclusivamente da presença de periopatógenos, mas também da resposta do hospedeiro frente a estes agentes agressores (ABOUL-DAHAB, 1993; REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003).

Tendo em vista a relevante destruição tecidual e óssea associada à periodontite, tem sido proposto o uso de AINES como auxiliares à terapia periodontal com o objetivo de modular determinados metabólitos do ácido araquidônico. Dentre estes, as PGE₂ têm merecido destaque sobretudo pela participação na ativação de osteoclastos em processos de reabsorção óssea periodontal (WILLIAMS, BECK, OFFENBACHER, 1996; MACNEIL *et al.*, 1996; AIRILA-MANSSON *et al.*, 2006).

O ponto de partida para o estudo do papel dos AINES no controle da progressão da DP ocorreu logo após a descoberta das PG e sua associação com a inflamação. Vane (1971), em importante estudo, constatou que a aspirina e outras drogas semelhantes (AINES) inibiam alguns produtos da catalisação enzimática do ácido araquidônico. Por esse motivo, o autor hipotetizou que tais fármacos poderiam desempenhar importante papel no bloqueio da progressão da doença periodontal e inclusive vir a ser eventualmente indicados e empregados no tratamento efetivo dessa enfermidade.

No fim da década de 70, portanto, pesquisadores iniciaram o estudo de drogas antiinflamatórias não esteroídais, relacionando-as especificamente à DP. Estudos humanos retrospectivos de pacientes com artrite reumatóide e espondilite anquilosante demonstraram que os AINES eram efetivos em reduzir os sintomas associados a essas doenças. Apesar da dificuldade encontrada na avaliação de estudos desse tipo devido à diversidade de protocolos

e fármacos empregados, foi possível inferir que os pacientes que fizeram uso de AINES apresentaram menores índices de perda óssea periodontal.

Da mesma forma, estudos distintos da década de 1980 mostraram que pacientes portadores de artrite reumatóide e espondilite anquilosante possuíam menos sítios com doença periodontal comparativamente aos pacientes que não eram portadores dessas doenças, e, portanto, não faziam uso de qualquer medicamento antiinflamatório. Waite *et al.* (1981) observaram que pacientes que usaram AINES para o tratamento de doenças musculoesqueléticas inflamatórias apresentavam menor número de sítios com bolsas profundas e tinham índice gengival reduzido em relação aos pacientes que não faziam uso das referidas medicações. Por sua vez, Feldman *et al.* (1983) estudaram os efeitos dos AINES sobre a perda óssea alveolar; esta pesquisa reforçou os achados do estudo anterior, ao evidenciar que pacientes portadores de artrite reumatóide que usaram exclusivamente aspirina ou aspirina associada à indometacina por um período de pelo menos cinco anos possuíam menor número de sítios com 10% ou mais de perda óssea e, adicionalmente, a perda óssea global na dentição era menor, se comparada à população geral não usuária das medicações e pertencente à mesma faixa etária. Del Puente *et al.* (1988), em trabalho envolvendo 1386 pacientes, também demonstraram que indivíduos adultos que ingeriram AINES cronicamente apresentaram perda de inserção menor se comparados aos indivíduos que não usaram. Resultados similares foram reportados por Sjöstrom *et al.* (1989), porém, discutiu-se a validade dos dados encontrados nesse último estudo, uma vez que pode ter havido diferença entre o grau de motivação em relação ao controle mecânico do biofilme entre os grupos e isso ter influenciado nos resultados. Apesar disso, um estudo mais recente conduzido por Heasman, Seymour (1990) não encontrou relação entre AINE e DP e, por esse motivo, relataram que esses medicamentos parecem não afetar no índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem ou perda de inserção.

A maioria dos trabalhos de pesquisa envolvendo AINES incluiu inicialmente a indometacina, com a qual foram realizadas avaliações quanto à inibição da perda óssea periodontal. Subsequentemente, os estudos envolveram principalmente três grandes grupos de fármacos: compostos pirazolônicos (indometacina, fenilbutazona e tolmetina), derivados do ácido fenilpropiónico (ibuprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno) e oxicans.

Um dos primeiros trabalhos utilizando-se a indometacina foi realizado por Torbinejad, Clagett, Engel (1979). Os pesquisadores administraram o fármaco em gatos que

tinham recebido injeção de complexo imune e constataram que a indução da perda óssea na região periapical foi inibida pela administração do referido medicamento.

A indometacina também já foi testada extensivamente em modelos animais de periodontite induzida por ligadura. Um estudo de Nichols *et al.* (1979) demonstrou que a reabsorção óssea periodontal foi inibida em ratos nos quais a indometacina havia sido administrada, contrariamente ao ocorrido no grupo não tratado. No mesmo ano, Nyman, Schroeder, Lindhe (1979), relataram que em cães beagle com periodontite induzida por ligadura, a resposta inflamatória e conseqüentemente a reabsorção óssea alveolar foram suprimidas pela administração diária de indometacina; os autores sugeriram que, se a droga fosse administrada em estágios precoces da doença, poderia reduzir a progressão desta, o que resultaria em menor perda óssea global. Seguindo essa premissa, Weeks-Dybvig *et al.* (1982) observaram que a administração de indometacina previamente à inserção da ligadura e no decorrer da doença induzida em modelo de primatas inibiu significativamente a perda óssea alveolar. No ano seguinte, Lasfargues, Saffar (1983), induziram periodontite em hamsters e demonstraram que doses diárias de indometacina (2 mg/kg) reduziram a perda óssea em 28%.

Ainda avaliando o efeito da indometacina na doença periodontal experimental, Vogel, Schneider, Goteiner (1986) estudaram a repercussão da sua aplicação tópica sobre a periodontite induzida por ligadura em macacos. Concluíram que tanto a administração tópica quanto sistêmica de AINES inibiram a reabsorção óssea alveolar na região interproximal, com inibição adicional da inflamação gengival pela administração de derivado de oxazolopiridina. Um estudo posterior realizado por Lasfargues, Saffar (1993) também sustentou o papel da indometacina sobre a inibição da reabsorção óssea. No mesmo ano, Leroux, Saffar (1993) confirmaram que o referido medicamento foi capaz de inibir os metabólitos da ciclooxigenase enquanto o tratamento estava sendo contínuo; porém, quando o tratamento foi interrompido por um dia, observou-se aumento na reabsorção óssea quando comparada com o grupo que não sofreu interrupção.

Os derivados do ácido propiônico também já foram extensivamente estudados com respeito ao seu emprego em doença periodontal. Entre eles, incluem-se o ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno. O primeiro estudo experimental envolvendo o grupo de fármacos mencionado foi realizado por Williams *et al.* (1984), no qual os pesquisadores avaliaram a ação terapêutica do flurbiprofeno sobre a perda óssea associada à ocorrência natural da doença periodontal em cães beagle. Empregando doses equivalentes a 1/50 da dose padronizada para uso em humanos em tratamento de dor proveniente de artrite, os autores relataram que a razão de perda óssea no grupo tratado com flurbiprofeno foi 66% menor

quando comparada com a razão de perda óssea observada antes da instituição do tratamento; os autores sugeriram que a redução da reabsorção alveolar ocorreu em consequência do decréscimo da inflamação e seus mediadores. Em estudo subsequente, Jeffcoat *et al.* (1986) confirmaram esses mesmos resultados experimentais. Similarmente, Offenbacher *et al.* (1987) demonstraram que o tratamento com flurbiprofeno na doença periodontal natural ou induzida por ligadura em modelos de primatas promoveu resultados benéficos e estatisticamente significantes, onde observou-se que esse medicamento inibiu perda de inserção clínica, inflamação gengival e sangramento à sondagem após seis meses de uso.

Seguindo a mesma linha de pesquisa, um estudo comparativo realizado por Williams *et al.* (1987) utilizou cães beagle portadores de doença periodontal experimentalmente induzida e demonstrou que os animais que receberam flurbiprofeno e indometacina evidenciaram redução de perda óssea de 62,8% e 23,8%, respectivamente. Segundo os autores, a discrepância na redução da perda óssea promovida pelos AINES empregados parece ter sido devida às diferentes propriedades farmacológicas de cada droga. Em outro trabalho, Williams *et al.* (1988), compararam o efeito do flurbiprofeno tópico com o ibuprofeno sistêmico. Os resultados deste estudo mostraram que o grupo de cães-controle continuou a perder quantidade significativa de osso enquanto que o grupo tratado com flurbiprofeno tópico diminuiu em 71%. Embora menor, também foi observada redução no percentual de perda óssea para ambas as formulações sistêmicas de ibuprofeno. Foi sugerido que, devido à rápida absorção do flurbiprofeno tópico pela mucosa, a liberação local da droga pode ser melhor para controlar a doença do que administrações sistêmicas.

Kornman *et al.* (1990), por sua vez, avaliaram os efeitos da aplicação tópica de derivado de ácido antranílico (ácido meclofenâmico) ou ibuprofeno sobre a perda óssea em modelo de primata (*Macaca fascicularis*) com periodontite experimentalmente induzida e demonstraram que tanto o ibuprofeno quanto o ácido meclofenâmico podem inibi-la significativamente. Adicionalmente, observaram que houve aumento na densidade óssea no grupo em que se administrou o ácido meclofenâmico. Howell *et al.* (1991) igualmente observaram redução do índice gengival e da perda óssea de forma significativa, desta vez, em cães beagle portadores de periodontite que foram tratados com piroxicam.

Offenbacher, Farr, Goodson (1992) avaliaram os efeitos do ibuprofeno sistêmico, naproxeno sistêmico e flurbiprofeno tópico em cães beagle. Todos os três AINES demonstraram capacidade de reduzir os metabólitos do ácido araquidônico e a perda óssea alveolar entre 21 e 37%, comparados com a razão de perda óssea do grupo controle. Também

foi observado que o flurbiprofeno tópico foi efetivo na redução dos níveis de PGE2 e tromboxano B2 no fluido crevicular, assim como as formulações sistêmicas dos outros dois AINES.

Trabalho do nosso grupo (BEZERRA *et al.*, 2000) buscando investigar o efeito preventivo do AINE seletivo meloxicam sobre a perda óssea alveolar, realizaram estudo com 48 ratos *Wistar* utilizando o modelo de doença periodontal experimental. Os autores observaram que o medicamento avaliado apresentou eficácia similar à indometacina na prevenção da perda óssea alveolar, embora tenha provocado menos lesões gástricas do que esta última; dessa forma, concluíram que o tratamento da periodontite com inibidores seletivos para COX2 apresenta uma melhor razão risco- benefício do que o uso de AINES convencionais.

Holzhausen *et al.* (2002), avaliando outro AINE seletivo para COX2, o celecoxib, observaram um significativo efeito inibitório desta droga sobre a periodontite induzida em ratos ($p < 0,001$) constatado a partir de radiografias digitalizadas realizadas em diferentes tempos e vincularam o efeito à dose e ao tempo que ela foi empregada. Segundo os autores, os resultados evidenciaram que a terapia sistêmica com celecoxib pode interferir positivamente de forma a inibir a progressão da periodontite experimental.

Nassar *et al.* (2005) avaliaram o efeito do AINE seletivo meloxicam sobre a progressão da perda óssea alveolar na periodontite induzida experimentalmente em ratos. Os resultados demonstraram que os animais tratados com 15 mg/kg por via oral durante cinco dias apresentaram menor perda óssea do que os animais do grupo controle ($p < 0,05$). Os autores concluíram que a terapia sistêmica com meloxicam pode modificar a progressão da periodontite experimental em ratos.

As evidências que os AINES são efetivos no bloqueio da progressão da doença periodontal está bem estabelecida em estudos com animais. Em relação aos ensaios clínicos em humanos, poucas investigações haviam sido realizadas até a década de 1990, a exemplo do estudo piloto de Reiff *et al.* (1988), desenvolvido com o objetivo de avaliar a ação dos AINES sobre a doença periodontal. Neste trabalho, os pesquisadores compararam os efeitos do bochecho com aspirina, aspirina tamponada e aspirina efervescente sobre a redução da inflamação gengival em pacientes portadores de gengivite e periodontite leve. Os resultados demonstraram que, após quatro dias de uso dos agentes farmacológicos, não foi observada diferença estatisticamente significativa na redução da inflamação gengival, medida pelo índice de sangramento gengival (marginal). Contudo, após 21 dias de execução diária do bochecho, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e placebo. Os autores

concluíram que a efetividade desses agentes antiinflamatórios na redução da inflamação gengival pode ser devida ao seu efeito inibitório sobre a formação excessiva de PG bem como seu possível efeito sobre microorganismos periodontopatogênicos; além disso, sugeriram que a ação farmacológica parece estar diretamente relacionado ao tempo em que é administrado.

Jeffcoat *et al.* (1988), empregando a subtração radiográfica digital e técnicas de medicina nuclear, demonstraram que o flurbiprofeno reduziu significativamente a progressão da perda óssea periodontal. Também estudando o flurbiprofeno, Williams *et al.* (1989), em ensaio clínico duplo-cego e randomizado envolvendo cinquenta e seis indivíduos, avaliou o efeito do mencionado fármaco na progressão da perda óssea alveolar em humanos portadores de doença periodontal. Foram empregadas doses de 50 mg, de 12 em 12 horas, durante seis meses, como terapia adjunta à raspagem e alisamento radicular e profilaxia dental. Foi constatado que após 6, 12 e 18 meses de tratamento, o grupo placebo tinha a razão de perda óssea acima da observada no início do estudo, enquanto os grupos tratados com flurbiprofeno apresentaram decréscimo na razão de perda nesses mesmos intervalos de tempo. Concluiu-se que nos pacientes que completaram o estudo houve uma significativa redução da perda óssea alveolar no grupo tratado farmacologicamente.

Jeffcoat *et al.* (1991), avaliaram a ação do naproxeno sódico sobre a condição periodontal, em estudo duplo-cego envolvendo quinze pacientes portadores de periodontite agressiva. Todos os voluntários foram submetidos à RAR em até cinco sessões e receberam 500 mg de naproxeno por três meses (n=7) ou placebo (n=8) pelo mesmo intervalo de tempo. Na avaliação foram considerados os parâmetros NIC bem como radiografias digitais de antes do tratamento e três meses após. A perda ou ganho ósseo foram avaliados através do método de subtração radiográfica digital (SRD) e mensuração da distância linear (MDL) a partir de radiografias padronizadas. Como resultados, os autores observaram que, quando considerou-se a MDL houve menor perda óssea ($p < 0,001$) nos pacientes tratados com naproxeno três meses após o uso do referido medicamento. Na SRD houve um significativo aumento na proporção de dentes que demonstraram ganho ósseo no grupo teste, comparativamente ao grupo controle. De acordo com os autores, esses achados sugerem que o naproxeno pode servir como terapia auxiliar à RAR em pacientes portadores de periodontite agressiva.

Heasman *et al.* desenvolveram uma série de estudos em humanos relacionando o uso de AINES com a condição periodontal (1989, 1990, 1993a, 1993b, 1994). No primeiro (1989) avaliaram o efeito tópico do dentifrício à base de flurbiprofeno e comprovaram que não houve diferença entre os grupos tratados e não tratados; os pesquisadores atribuíram esse achado à rápida absorção sistêmica do flubirprofeno. Em estudo subsequente (HEASMAN,

SEYMOUR, 1989), foi demonstrado que a administração sistêmica de flurbiprofeno produziu um decréscimo na inflamação gengival e no fluxo de fluido crevicular. O trabalho seguinte (HEASMAN *et al.*, 1990) mostrou que durante a administração sistêmica, os níveis séricos do fármaco eram elevados no fluido crevicular gengival. Outro estudo (HEASMAN *et al.*, 1993b) examinou o efeito do dentifrício de flurbiprofeno a 1% sobre o metabolismo ósseo; foi demonstrado que o grupo tratado com flurbiprofeno apresentava um pequeno, porém, significativo, efeito na quantidade de ganho ósseo quando comparado ao grupo placebo. Por sua vez, Heasman *et al.* (1993a) evidenciou que o mencionado medicamento era efetivo no tratamento da gengivite experimental, ao evidenciar que a administração sistêmica conseguiu inibir significativamente a ocorrência de eritema e sangramento associados ao desenvolvimento da gengivite e, adicionalmente, também inibia o sangramento visto na gengivite estabelecida. O último estudo (HEASMAN, SEYMOUR, KELLY, 1994) avaliou o efeito da administração sistêmica de flurbiprofeno como adjunto à escovação na resolução da gengivite experimental; concluiu-se que as concentrações séricas de flurbiprofeno foram suficientes para produzir efeitos antiinflamatórios significantes nos tecidos gengivais.

Em 1993, Reddy *et al.* realizaram um ensaio clínico duplo cego, randomizado e controlado, de seis meses de duração visando avaliar a eficácia de uma droga antiinflamatória não esteroide, o meclofenamato sódico como recurso terapêutico auxiliar da RAR no tratamento da periodontite agressiva. Para tanto, examinaram vinte e dois indivíduos com idade média de $36 \pm 7,88$ anos. Foram feitas avaliações clínicas antes do tratamento, três e seis meses após e radiografias digitalizadas seis meses após. Todos os indivíduos foram submetidos ao procedimento de RAR de boca inteira e ingeriram 50 mg de meclofenamato, 100 mg da mesma droga ou medicamento placebo por seis meses. As alterações ósseas após o período experimental foram avaliadas por subtração radiográfica digital. Foi revelada uma significativa relação entre dose do fármaco e neoformação óssea ($p < 0,001$), com o grupo placebo apresentando média de perda óssea de $0,42 \pm 0,06$ mm e os grupos-teste que ingeriram 50 ou 100 mg de meclofenamato apresentando ganhos ósseos de $0,07 \pm 0,05$ mm e $0,2 \pm 0,07$ mm, respectivamente. Os autores relataram que as evidências suportam o uso desse fármaco como terapia adjunta no tratamento de pacientes portadores de periodontite agressiva.

Um ensaio clínico desenvolvido por Taiyeb, Ali, Waite (1993) investigou a influência da terapia de curto prazo com ibuprofeno na fase inicial do tratamento da periodontite crônica. Os resultados demonstraram que na avaliação de duas semanas após a terapia com a droga, foi observada uma relevante redução no sangramento, na coloração da gengiva e na profundidade de sondagem do grupo teste em relação ao grupo placebo.

Jeffcoat *et al.* (1995), visando testar a eficácia de um colutório contendo cetorolaco de trometamina como princípio ativo, realizaram estudo de seis meses de duração, seguindo um delineamento randomizado, duplo-cego, paralelo e com controles positivo e placebo. A pesquisa envolveu cinquenta e cinco voluntários portadores de periodontite crônica que apresentaram pelo menos três sítios doentes (com aspecto radiográfico de perda óssea) e estes foram divididos em três grupos: colutório de cetorolaco (0,1%) + cápsula de placebo; cápsula de flurbiprofeno (50 mg) (controle positivo) + colutório placebo; cápsula e colutório placebo. Profilaxia foi executada trimestralmente e mensalmente os pacientes foram examinados quanto à segurança do medicamento, condição gengival e dosagem de fluido crevicular gengival. Radiografias padronizadas foram feitas antes do tratamento, três e seis meses após para avaliação por subtração radiográfica digital. Foi observada uma perda significativa na altura óssea no grupo placebo ($-0,63 \pm 0,11$ mm; $p < 0,01$), mas não no grupo controle positivo ($-0,10 \pm 0,12$ mm; $p = 0,40$) ou no grupo teste ($+0,20 \pm 0,11$ mm; $p = 0,07$). Os autores concluíram que esses dados indicaram que o colutório de cetorolaco pode promover benefícios no tratamento da periodontite crônica.

Ainda neste ano, Haffajee *et al.* (1995) investigaram os efeitos da terapia cirúrgica periodontal associada a quatro agentes farmacológicos administrados sistemicamente e, dentre eles, o ibuprofeno. Para tanto, noventa e oito indivíduos com idades entre 14 e 71 anos foram submetidos à RAR seguida da técnica cirúrgica Retalho de Widman Modificado em sítios com PS superior a 4 mm. O tratamento foi finalizado em 30 dias, período em que o medicamento foi usado (3 doses de 400 mg / dia). Foi observado ganho de inserção após RAR ou tratamento cirúrgico no grupo que ingeriu o medicamento, porém, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo.

Bragger *et al.* (1997), realizaram pesquisa objetivando avaliar o efeito da administração do ibuprofeno sobre a cicatrização tecidual após cirurgia. Dezenove pacientes portadores de periodontite avançada foram submetidos à cirurgia pela técnica de Retalho de Widman Modificado. Durante a fase cicatricial, dez pacientes receberam 50 mg de ibuprofeno durante trinta dias enquanto nove pacientes receberam placebo nesse mesmo período. O exame radiográfico consistiu de duas a quatro radiografias interproximais verticais obtidas antes e com um, três e seis meses após o procedimento cirúrgico. As radiografias foram avaliadas por SRD e análise de densidade (programa CADIA) e a área de interesse foi a crista óssea. Radiograficamente foi observada atividade de remodelação mínima após cirurgia em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às alterações na densidade óssea entre os tempos 0-1, 0-3 e 0-6 meses. Ademais, foi

observada significativa redução da PS e ganho de inserção em sítios cirurgicamente tratados ($p < 0,01$), independente da terapia farmacológica ter sido implementada.

Paquette *et al.* (2000) em estudo randomizado e controlado avaliaram quarenta e dois pacientes portadores de periodontite crônica moderada com o objetivo de avaliar o efeito do cetoprofeno sobre as dosagens de prostanóides no fluido crevicular gengival. Para tanto foi administrado gel nas concentrações de 0,5%, 1,0%, 2,0% ou cápsula de 25 mg durante quatorze dias e os voluntários foram avaliados nos dias 1, 8, 15 e 22. Os resultados indicaram que ambos os tratamentos farmacológicos tópico e sistêmico reduziram os níveis de PGE2 em indivíduos com periodontite crônica, o que segundo os autores pode potencialmente promover inibição da progressão da doença.

Estudo recente (ARAS *et al.*, 2007) foi conduzido para determinar o possível efeito do naproxeno sódico sobre a condição clínica e perfil enzimático no fluido crevicular gengival quando administrado como adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico. No início do estudo foram registrados os IP, Índice Gengival (IG) e PS e coletado FCG para investigação da atividade enzimática (mieloperoxidase e elastase). Procedeu-se o tratamento mecânico (RAR) e durante seis semanas os voluntários fizeram uso diário de 275 mg de naproxeno ou placebo. Ao final do período experimental, os resultados demonstraram que os parâmetros clínicos IP e PS evidenciaram maiores reduções no grupo tratado farmacologicamente, embora não tenha sido verificada diferença significativa no IG nem nos níveis de mieloperoxidase ou elastase.

Em relação ao emprego de AINES seletivos como terapia auxiliar ao tratamento periodontal, até o momento poucas publicações investigaram tal hipótese. Um exemplo é o trabalho de Buduneli *et al.* (2002), que investigou vinte e dois voluntários portadores de doença periodontal, associando RAR e administração de meloxicam 7,5 mg por 10 dias. Os autores concluíram que esta droga apresenta uma tendência em reduzir os níveis da enzima metaloproteinase da matriz 8 (MMP8) no fluido crevicular *in vivo* nos primeiros dez dias de tratamento.

Vardar, Baylas, Huseyinov (2003) avaliaram trinta pacientes com periodontite crônica os quais foram submetidos à terapia farmacológica com 100 mg de nimesulida, 275 mg de naproxeno sódico ou placebo durante 10 dias como adjuntos à RAR. A partir dos resultados obtidos os autores concluíram que no dia 10 e três meses após a instituição das terapias, todos os grupos apresentaram redução significativa no índice de sangramento e nos parâmetros profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Em relação à dosagem de PGE2, no dia 10 o grupo tratado com naproxeno exibiu significante decréscimo enquanto que

tal redução não foi observada no grupo tratado com nimesulida e houve aumento dos níveis no grupo placebo. Os autores enfatizaram a necessidade de estudos a longo prazo que possam esclarecer o papel dos AINES seletivos no tratamento da periodontite crônica.

Recente ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (YEN *et al.*, 2008) avaliou a eficácia do celecoxib associado à RAR em cento e trinta e um indivíduos com periodontite crônica. Os pacientes receberam RAR e celecoxib ou placebo (200 mg/dia) durante seis meses e, ao final do período experimental, a média de redução da PS e o ganho de inserção foi superior no grupo tratado com meloxicam. Os autores concluíram que o celecoxib pode ser um efetivo adjunto ao tratamento de RAR no sentido de reduzir a perda de inserção progressiva em indivíduos com periodontite crônica; contudo, alertam para a necessidade de supervisão criteriosa visando controle dos eventos adversos.

5.5. Etoricoxib

O etoricoxib é um dos mais recentes membros do grupo de AINES seletivos para COX2. Seu mecanismo de ação não difere dos fármacos convencionais, ou seja, mediante o bloqueio da via enzimática da ciclooxigenase, inibe a geração de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas. Apresenta eficácia similar aos tradicionais AINES e seu grande benefício associa-se ao fato de ser cerca de cem vezes mais seletivo para a enzima COX2 do que para a COX1, o que implica em reduzidos efeitos adversos (RIENDEAU, PERCIVAL, BRIDEAU, 2001; SHI, KLOTZ, 2008).

Os comprimidos de Arcoxia® contém etoricoxib, o qual é caracterizado como uma piridilpiridina, 5-cloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3'-bipiridina, cuja fórmula empírica é $C_{18}H_{18}ClN_2O_2S$. A estrutura do etoricoxib foi projetada especificamente para propiciar seletividade máxima para a COX2, a partir da substituição de um grupo sulfonamida por um grupo metilsulfonyl, resultando em relevante eficácia analgésica e antiinflamatória, além de boa tolerabilidade gastrointestinal (ILUSTRAÇÃO 5).

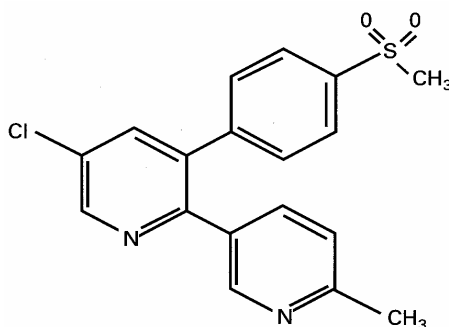


ILUSTRAÇÃO 5. Fórmula estrutural do etoricoxib (fonte: monografia do produto).

Segundo Patrignani, Capone, Tacconelli (2003), as indicações para o uso do etoricoxib abrangem episódios de dor aguda associada à cirurgia odontológica, dismenorréia primária e dor crônica musculoesquelética. Os autores afirmaram que, devido à seletividade bioquímica apresentada por este fármaco, obtém-se maior benefício terapêutico, uma vez que é possível conseguir um incremento na eficácia através do uso de maiores doses, sem, contudo, haver significativa interferência na segurança. Adicionalmente, salientaram que a administração de doses terapêuticas de etoricoxib em indivíduos saudáveis não afeta a atividade de COX1 sobre a agregação plaquetária e citoproteção gástrica e intestinal. De fato, ensaios clínicos bem controlados têm demonstrado que o uso de etoricoxib está associado ao menor requerimento de co-medicações para gastroproteção (redução de 40%) quando comparado aos AINES convencionais (KRUEGER *et al.*, 2008).

5.5.1. Potência antiinflamatória e analgésica

O etoricoxib (0,3-0,9 mg/kg) foi efetivo em modelos experimentais com ratos, onde foi induzido o edema e a hiperalgesia na pata e também na febre induzida por endotoxinas, com um potencial comparável ao do rofecoxib e da indometacina; neste estudo foi possível observar uma inibição dose-dependente e também uma completa reversibilidade da hiperalgesia com etoricoxib em dose de 10 mg/kg ou mais (GOTTESDIENER *et al.*, 1999).

Segundo dados de arquivo da Merck & Sharp Dohme (MSD), a eficácia clínica de 120 mg de etoricoxib em dose única diária, no tratamento da gota aguda foi estabelecida após a realização de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e com sete dias de duração, durante o qual foram comparadas doses diárias de 120 mg de etoricoxib e de 50 mg de indometacina três vezes ao dia administradas a pacientes com dores de intensidade moderada a extrema; como resultados desse estudo, o etoricoxib propiciou o alívio da dor, bem como uma melhora na sensibilidade e edema articulares, comparável ao obtido com a indometacina, que é a droga de escolha para essa afecção.

Outros estudos clínicos bem controlados realizados pela MSD envolvendo 1600 pacientes portadores de osteoartrite demonstraram redução na dor e inflamação alcançada com 60 mg de etoricoxib, que foi mantida durante pelo menos 52 semanas e comparável à obtida com 50 mg de diclofenaco três vezes ao dia e à de 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia.

De forma semelhante, outro estudo clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego realizado (MSD) envolveu mais de 2400 pacientes e avaliou o tratamento para artrite

reumatóide com etoricoxib na dose de 90 mg, administrado uma vez ao dia. Foi evidenciado que o fármaco testado foi mais eficaz do que o tratamento com 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia e tão eficaz quanto a terapia com 50 mg de diclofenaco três vezes ao dia.

Um estudo duplo-cego, randomizado e de grupos paralelos comparou doses únicas de 60, 120, 180 ou 240 mg de etoricoxib com doses de 400 mg de ibuprofeno ou placebo, em 398 pacientes com dor moderada a intensa após remoção de dois ou mais terceiros molares, dos quais pelo menos um estava incluso no osso. Os resultados do estudo mostraram que os efeitos analgésicos globais e máximos observados com 120 mg de etoricoxib ou mais foram similares aos do ibuprofeno e superiores ao placebo.

Também objetivando avaliar o efeito analgésico do etoricoxib na concentração de 120 mg, Malmstrom *et al.* (2004), compararam a sua administração em dose única com uso semelhante de naproxeno sódico 550 mg ou acetaminofeno com codeína 600 mg/ 60 mg, após exodontia de terceiro molar mandibular impactado. Concluíram que o etoricoxib promoveu maior duração de efeito analgésico ao passo que foi melhor tolerado pelos pacientes envolvidos.

Ainda neste ensejo, Brooks, Kubler (2006), em artigo de revisão, reiteraram que o etoricoxib é eficaz no tratamento de osteoartrite, artrite reumatóide, gota aguda, espongilite anquilosante, dor pós-operatória e dismenorréia primária ao tempo que apresenta vantagens como administração conveniente e superior tolerabilidade gastrointestinal, se comparado aos AINES tradicionais.

5.5.2. Perfil de segurança

Em um ensaio com sangue total humano *in vitro* foi avaliada a ação de coxibs sobre a produção de PGE₂ induzida por LPS e a geração de TBX₂ com o objetivo de comparar a seletividade para COX entre eles; como resultado desse estudo *in vitro*, a seletividade do etoricoxib foi superior à de qualquer outro coxib testado, demonstrando ser cerca de cem vezes mais seletivo para COX2 do que para COX1, o que segundo os autores pode relacionar-se ao perfil mais favorável de efeitos colaterais; vale ressaltar que nesse estudo, os outros fármacos avaliados foram rofecoxib, valdecoxib, celecoxib, diclofenaco e meloxicam (RIENDEAU, PERCIVAL, BRIDEAU, 2001).

Dados de oito estudos clínicos realizados pela MSD, que incluíram aproximadamente 4.000 pacientes com osteoartrite (OA), artrite reumatóide (AR) e lombalgia crônica foram analisados para avaliar a incidência de efeitos adversos gastrointestinais

provocados pelo uso do etoricoxib a longo prazo. Os pacientes tratados com 60, 90 ou 120 mg de etoricoxib em dose única diária apresentaram redução significativa de 43% ($p < 0,001$) em comparação com os pacientes tratados com AINEs não seletivos (550 mg de naproxeno duas vezes ao dia ou 50 mg de diclofenaco três vezes ao dia). Adicionalmente, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre etoricoxib e placebo; além disso, os pacientes tratados com etoricoxib apresentaram menor probabilidade de descontinuar a medicação do que os pacientes tratados com um AINE durante todo o período de tratamento.

Um estudo randomizado, duplo cego, com 742 pacientes portadores de osteoartrite ou artrite reumatóide que receberam 120 mg/dia de etoricoxib, naproxeno (500 mg) ou placebo por doze semanas demonstrou reduzida toxicidade do etoricoxib, observada através da diminuição de perda de sangue pelas fezes e redução de lesões detectadas endoscopicamente; dessa forma, os autores sugeriram que essa droga pode estar associada à uma maior tolerabilidade gastrointestinal (HUNT *et al.*, 2003).

Quanto à segurança cardiovascular, o estudo mais atual que busca elucidar o perfil de efeitos adversos do etoricoxib sobre este sistema denomina-se MEDAL (cuja tradução é: Programa de Estudo Multinacional do Etoricoxib e Diclofenaco a Longo Prazo na Artrite). Este foi desenhado para fornecer uma estimativa precisa das taxas de eventos cardiovasculares com o etoricoxib, em comparação ao AINE tradicional, o diclofenaco, em pacientes com osteoartrite e artrite reumatóide. O programa MEDAL consiste de três estudos multinacionais, randomizados, duplo-cegos, que envolveram pacientes portadores das mencionadas patologias para comparar o etoricoxib (60 ou 90 mg / dia) com o diclofenaco (150 mg / dia). Um total de 34.701 pacientes foram admitidos no programa e estima-se que ao final dele, 13.000 e 10.000 pacientes, respectivamente, terão sido submetidos a 18 ou 24 meses de exposição, com exposição máxima de 40 meses. Dados preliminares obtidos até o momento não observaram diferenças estatísticas quanto à segurança de uso entre os fármacos testados (CANNON *et al.* 2006).

5.5.3. Etoricoxib e doença periodontal

Até o presente momento apenas dois estudos avaliaram o efeito do etoricoxib na doença periodontal experimental. Holzhausen *et al.* (2005) observaram que o tratamento com etoricoxib nas concentrações de 6 e 12 mg/kg promoveu menor perda óssea alveolar quando comparado ao controle e concluiu ainda que o tratamento farmacológico também foi capaz de inibir significativamente a leucocitose observada três dias após a indução da periodontite. O outro foi realizado por autores do nosso grupo (AZOUBEL *et al.*, 2007) onde foi constatado

que o tratamento com o referido fármaco nas concentrações de 3 e 9 mg/kg foi capaz de reduzir significativamente a infiltração de células inflamatórias bem como a destruição tecidual e óssea, de forma comparável à indometacina na concentração de 5 mg/kg; adicionalmente, observou-se que o etoricoxib foi associado a menores efeitos adversos gastrointestinais e menor índice de mortalidade. Quanto ao uso desse fármaco na periodontite envolvendo seres humanos, a ação desse fármaco ainda não foi avaliada e o presente trabalho, de maneira impecável, se propõe a fazê-la.

6. A importância do exame radiográfico no diagnóstico e tratamento da periodontite

Retrospectivamente e ainda nos dias atuais, é reconhecido que progressão da doença periodontal pode ser detectada pela comparação de medidas de sondagem, através da PS e NIC, bem como por exames radiográficos convencionais consecutivos (onde a medida da altura da crista óssea alveolar é considerada como parâmetro de comparação) capazes de avaliar a sua repercussão sobre a estrutura óssea periodontal (ABREU, 2003).

De acordo com Bragger *et al.* (1988), a progressão da doença periodontal e sua cicatrização após terapia resultam em alterações ósseas alveolares; por isso os autores reconhecem o diagnóstico de súbitas mudanças no osso alveolar como sendo de grande importância no tratamento e manutenção de pacientes portadores de periodontite. Ainda afirmam que alterações ósseas decorrentes das periodontopatias podem ser efetivamente observadas mediante obtenção e avaliação de radiografias intra-orais periapicais e/ou interproximais.

Por outro lado, Greenstein (1990) enfatizou que radiografias convencionais provêm imagens bidimensionais de objetos tridimensionais, além de refletirem a anatomia do osso apenas naquele instante; por esse motivo, não indicam se a perda óssea está progredindo ou se ocorreu previamente. Nesse sentido, Jeffcoat (1998) complementou afirmando que para detectar uma reabsorção ativa do osso, medidas replicadas necessitam ser realizadas a partir de radiografias padronizadas; segundo o mesmo autor, com o uso de radiografias convencionais, a habilidade do clínico em detectar pequenas alterações ósseas é limitada por variações em geometria, contraste e nitidez das radiografias bem como pela superposição de estruturas inalteradas, como raízes dentais, sobre a área que está sendo avaliada.

O emprego mais recente de métodos radiográficos digitais tem sido apontado como um recurso que possibilita a detecção precoce das doenças periodontais, a qual idealmente deve ser diagnosticada antes que uma extensa destruição óssea e perda de inserção

tecidual tenham ocorrido (COSTA, 2003). Nesse sentido, os avanços tecnológicos têm proporcionado medidas mais precisas relativas à severidade da doença periodontal, permitindo uma avaliação judiciosa das mudanças anatômicas ocorridas na arquitetura do periodonto, de modo que a progressão da referida patologia atualmente pode ser determinada pela comparação sequencial de medidas de sondagem e exames radiográficos, realizados em intervalos de tempo muito menores do que os previamente preconizados; sendo assim, é possível constatar que avanços nos métodos de diagnóstico clínico ocorreram, porém, os indicadores radiográficos de severidade de perda óssea também não se mantiveram estáticos (JEFFCOAT, 1994).

A partir da introdução de métodos radiográficos digitais, programas informatizados específicos foram implementados e estes permitem, por exemplo, a detecção de ínfimas alterações ósseas a partir da realização de medidas lineares digitais (MLD). O volume ósseo também passou a ser quantificado por esses sistemas (RIBEIRO, FEITOSA, 1999). Outras possibilidades incluem a correção do brilho e contraste entre pares de radiografias, permitindo a execução da subtração radiográfica digital (SRD) (JEFFCOAT, REDDY, 2000). De acordo com Hausmann *et al.* (1985), o avanço nos recursos de imagem viabilizam a mensuração de pequenas alterações ósseas, ainda que imperceptíveis ao olho humano; segundo os mencionados pesquisadores, a SRD, por exemplo, chega a apresentar 92% de sensibilidade e 97% de especificidade na detecção de mínimas alterações ósseas periodontais (JEFFCOAT *et al.*, 1991; JEFFCOAT, 1992; YOSHIOKA *et al.*, 2002), além de ser capaz de mensurar até 0,12 mm de mudança na espessura da cortical óssea, enquanto que o exame visual da radiografia convencional somente aponta diferenças acima de 0,85 mm (GUTTERIDGE, 1995).

Atualmente, a subtração radiográfica digital tem sido empregada durante a terapia periodontal ou em estudos científicos na área de Periodontia objetivando uma melhor avaliação do ganho ou perda óssea alveolar. Este método usa pares de radiografias, realizadas em diferentes períodos de tempo, que são comparadas através de técnicas computadorizadas (BRAGGER *et al.*, 1998; COSTA, 2003). Estudo de Reddy *et al.* (1993), apresentou detalhadamente a técnica, informando que as duas radiografias padronizadas são alinhadas, corrigidas por variações em contraste, nitidez, geometria plana e, então, subtraídas. Dessa forma, todas as estruturas como dente ou osso inalterado são canceladas, deixando a área de alteração prontamente visível contra um fundo neutro. Tais propriedades respaldam o uso da SRD na monitorização de pacientes com periodontite bem como na avaliação dos resultados

de novas terapias instituídas sobre a progressão da doença periodontal (JEFFCOAT, 1994) e seus possíveis níveis de reparação tecidual (ABREU, 2003).

Visto que a simples detecção da presença ou ausência de alteração óssea por vezes não preenche todas as necessidades clínicas, as técnicas radiográficas digitais permitem a quantificação da magnitude, afim de determinar a taxa de progressão ou cicatrização da doença. Para realizar este diagnóstico tridimensional, a mensuração quantitativa vem sendo desenvolvida, explorando a informação do nível de cinza contido na imagem radiográfica, o que permite comparar os níveis de cinza da lesão a partir da imagem de um material de referência que geralmente é incorporado ao posicionador do filme ou de alguma estrutura anatômica que não tenha sofrido alteração ao longo do período de avaliação; sendo assim, a massa ou densidade da lesão pode ser calculada a partir da média e desvio-padrão dos níveis de cinza (REDDY *et al.*, 1993).

Uma série de estudos vem sendo desenvolvidos buscando analisar o emprego dos métodos radiográficos digitais em Periodontia. Bragger *et al.* (1988); Hausmann (1990), avaliaram o resultado da terapia periodontal através da subtração radiográfica e foram capazes de identificar precisamente lesões em que menos de 5% do osso tinha sido perdido, em mais de 90% das vezes. No campo da pesquisa, este recurso foi igualmente utilizado para demonstrar o potencial de fármacos como o naproxeno, empregado como coadjuvante no tratamento da periodontite agressiva (JEFFCOAT *et al.*, 1991) e também em pesquisa que avaliou a relação da enzima elastase com a perda óssea vista na periodontite em humanos (PALCANIS *et al.*, 1992). Wenzel, Hintze (1993), por sua vez, relataram que a subtração radiográfica digital é uma técnica importante para detectar e monitorizar pequenas lesões de furca bem como defeitos ósseos localizados lateralmente ou apicalmente à superfície radicular e ainda localizados na crista alveolar. Reddy (1997) complementou afirmando que o mencionado recurso é 95% sensível e específico na detecção de alterações ósseas com menos de 10 mg. Adicionalmente, o método de subtração vem sendo similarmente empregado para avaliar alterações de defeitos periodontais após regeneração tecidual guiada (CHRISTGAU *et al.*, 1996; NUMMIKOSKI *et al.*, 2000; EICKHOLZ, HAUSMANN, 2002).

Especificamente em relação à avaliação do efeito do tratamento periodontal não cirúrgico sobre a remineralização da crista óssea alveolar, Schmidt *et al.* (1988) analisaram vinte e quatro pacientes submetidos a esta terapia, cujas radiografias padronizadas foram efetuadas antes do tratamento e após três, quatorze e vinte e seis meses. Dos cento e seis pares de radiografias, noventa e cinco (89%) foram avaliados por SRD e os autores concluíram que a maior parte das áreas ósseas envolvidas (67%) não apresentou alterações

após o tratamento; ganho ósseo foi observado em 12% dos sítios avaliados, enquanto perda óssea foi detectada em 21% após 3 meses.

Okano *et al.* (1990) realizaram estudo envolvendo cinquenta sítios de cinco pacientes, os quais foram submetidos à terapia periodontal não cirúrgica (RAR) e avaliados através da obtenção de radiografias padronizadas no exame inicial e com um, três e seis meses após o tratamento. Os resultados da SRD mostraram que foram encontradas alterações estatisticamente significantes um mês após a terapia periodontal e que tais alterações ficaram mais evidentes nos tempos subsequentes. Adicionalmente, os autores concluíram que a SRD pode ser um método eficaz na avaliação do tratamento periodontal.

Dubrez *et al.* (1990) selecionaram dez pacientes com periodontite, que apresentassem pelo menos um sítio com PS maior ou igual a 5 mm. Todos foram tratados por meio de RAR e orientação de higiene oral. Previamente à instituição da terapia e dois, seis e doze meses após foram aferidos o IG, IP, PS, NIC e mobilidade ao passo que foram também realizadas radiografias interproximais padronizadas dos sítios instrumentados. A densidade óssea dos dez sítios considerados foi mensurada a partir dos pontos referenciais em três diferentes níveis do septo interdentário: o mais superficial ou oclusal, o imediatamente inferior, localizado a 1,5 mm do anterior e o controle, situado bem mais profundamente, no sentido apical. Foi constatada melhora dos parâmetros clínicos, os quais foram evidenciados ao longo do ano de acompanhamento. Posterior a uma perda inicial de conteúdo ósseo, objeto da instrumentação *per se*, os resultados das análises radiográficas mostraram um aumento estatisticamente significativo do volume ósseo nos pontos categorizados como superficiais e profundos dos septos interdentários. De forma geral, a massa óssea superficial média estava 13% maior aos seis meses e 16% maior no período de um ano, quando comparada às medidas logo após o final da terapia. As reduções observadas nos parâmetros clínicos (PS e NIC) aos dois e seis meses após a instrumentação periodontal subgingival, foram correlacionadas de forma retumbante com o ganho de massa óssea superficial observada na aferição de um ano. Mais ainda, o ganho de inserção observado aos seis meses mostrou correlação de igual intensidade com o aumento da massa óssea mensurada no período de um ano, tanto para a camada óssea superficial, como para a considerada profunda.

Mais recentemente, Costa (2003) realizou estudo com vinte e um pacientes portadores de periodontite crônica, objetivando comparar o efeito da instrumentação pela técnica manual com a instrumentação ultra-sônica sobre os parâmetros radiográficos. Para tanto, utilizou as análises convencional e digital de medidas lineares (MDL), média dos níveis de cinza (NC) e subtração radiográfica digital (SRD). Os resultados mostraram que trinta dias

após a raspagem manual já foi possível observar redução média da distância da JCE ao defeito ósseo de 6,37 mm para 5,42 mm, tendo sido estas diferenças estatisticamente significantes.

7. Pergunta de partida

A associação do etoricoxib, inibidor seletivo de COX2, com a RAR, seria capaz de promover benefícios adicionais a curto prazo sobre os parâmetros inflamatórios, clínicos e radiográficos de pacientes portadores de periodontite agressiva?

8. Justificativas

A periodontite agressiva representa um tipo de doença inflamatória que, embora rara, geralmente afeta indivíduos em idades precoces e é caracterizada pela destruição rápida do periodonto de suporte (SJODIN, MATESON, 1994; TONETTI, MOMBELLI, 1999). Apesar da severidade e relevantes sequelas resultantes da mencionada patologia, estudos nesta área são escassos e, portanto, informações adicionais a respeito dos fatores envolvidos na sua patogênese são requeridos, bem como a elucidação da eficácia de distintas modalidades terapêuticas (KAMMA, BAEHNI, 2003; D'AIUTO *et al.*, 2005; GUERRERO *et al.*, 2005; MOREIRA, FERES-FILHO, 2007).

Avanços em estudos de imunologia molecular e celular relacionados à patogênese da periodontite têm demonstrado que, embora o biofilme seja o fator etiológico primário, a doença ocorre como o resultado de interações entre os patógenos bacterianos específicos e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro susceptível (CIANCIO, 2002; KANER *et al.*, 2007). Adicionalmente, tem sido observado que pode haver uma exacerbação desta resposta, particularmente na periodontite agressiva, onde a terapia não cirúrgica, que é efetiva e suficiente na maioria das situações clínicas (COBB, 1996; JERVOE-STORM *et al.* (2006) pode não resultar em limitação do dano tecidual (BECK, SLADE, OFFENBACHER, 2000; POULIOT *et al.*, 2000).

Diante da complexa patogênese da periodontite, diferentes terapias vêm sendo estudadas e, tendo em vista o caráter imunoinflamatório inerente a esse processo, acredita-se que a habilidade em modular fatores celulares e humorais específicos pode potencialmente ampliar a atual terapia anti-infecciosa na prevenção e tratamento da referida patologia, a exemplo do uso de fármacos que inibem a biossíntese da prostaglandina E2 (DRISKO, 1996; NG, BISSADA, 1998; BICHARA *et al.*, 1999; HOLZHAUSEN *et al.*, 2002; REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003; ARAS *ET AL.*, 2007). Estudos prévios têm apontado o uso de

antiinflamatórios não esteroidais (AINES) associado à terapia não cirúrgica (RAR) como um tratamento potencialmente capaz de produzir benefícios adicionais na condição periodontal, através da modulação da resposta imunoinflamatória do hospedeiro (NG, BISSADA, 1998; REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003; ARAS *et al.*, 2007). Contudo, poucos estudos clínicos controlados têm sido realizados no sentido de avaliar o efeito de AINES como adjuntos à terapia não cirúrgica especificamente em periodontite agressiva e adicionalmente, até o momento, nenhum se propôs a investigar o efeito de AINES seletivos nesta enfermidade.

9. Objetivos

9.1. Objetivo Geral: O objetivo do presente estudo foi avaliar clínica e radiograficamente as alterações e possíveis benefícios obtidos a curto prazo no tratamento de pacientes com periodontite agressiva, realizado com raspagem e alisamento radicular (RAR) associado ao uso do antiinflamatório não esteroidal seletivo etoricoxib, comparando-os à terapia periodontal não cirúrgica (RAR) isolada.

9.2. Objetivos específicos:

- 9.2.1. Avaliar o efeito a curto prazo do etoricoxib associado à raspagem e alisamento radicular, sobre os níveis de PGE2 no fluido crevicular gengival, comparando-o ao efeito da terapia mecânica isolada (RAR) sobre este mesmo mediador inflamatório;
- 9.2.2. Avaliar clinicamente as alterações e possíveis benefícios obtidos a curto prazo após o tratamento com etoricoxib associado à terapia não cirúrgica (RAR), através da análise dos parâmetros clínicos (PS, NIC, RG, IP, SS), comparando-os ao tratamento periodontal não cirúrgico isolado;
- 9.2.3. Avaliar radiograficamente as alterações na estrutura óssea alveolar a curto prazo, após o tratamento com etoricoxib associado à terapia não cirúrgica (RAR), através da análise de imagens radiográficas convencionais e digitais, comparando-as às alterações promovidas pelo tratamento periodontal não cirúrgico isolado.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

II. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Delineamento do estudo

Este estudo caracterizou-se como um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado que buscou realizar uma avaliação a curto prazo do efeito do etoricoxib no tratamento de pacientes portadores de periodontite agressiva. O projeto da referida pesquisa foi devidamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e aprovado para execução, segundo parecer conclusivo 45 / 2005, datado em 27/06/05 (ANEXO I). Todos os voluntários recrutados foram esclarecidos quanto ao desenvolvimento da pesquisa, seus propósitos e relevância e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado para este estudo (ANEXO II), o qual seguiu rigorosamente os critérios éticos exigidos pela Resolução MS / CNS no. 196/96 e também a Declaração de Helsinki (de 1975 e revisada em 2000), que normatizam as pesquisas envolvendo seres humanos.

2. População e amostra

Para a triagem inicial da população foram examinados 186 pacientes que procuraram espontaneamente as disciplinas de Periodontia I e II da EBMSP ou o Curso de Especialização em Periodontia da Associação Brasileira de Odontologia – Seção Bahia (ABO-BA), constituindo uma amostra inicial de vinte e um componentes com diagnóstico de periodontite agressiva, localizada ou generalizada, determinada por exame clínico e de acordo com os critérios de classificação da AAP (1999). O recrutamento ocorreu de janeiro de 2006 a abril de 2007. Ao longo do estudo, uma paciente do grupo teste não retornou para a reavaliação, determinando uma amostra final de vinte indivíduos. Desde que a periodontite agressiva é uma patologia rara, este tamanho de amostra foi considerado suficiente (SHEIHAM, NETUVELI, 2002; XAJIGEORGIOU *et al.*, 2006).

Para a definição da amostra, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 18 a 35 anos;
- Portador de periodontite agressiva (TONETTI, MOMBELLI, 1999; AAP, 2001);
- Presença de pelo menos 4 sítios com PS \geq 4 mm e 2 sítios com PS \geq 7 mm em diferentes dentes;
- Presença de no mínimo 20 dentes;
- Ausência de trauma de oclusão nos dentes cujos sítios foram selecionados.

Como critérios de exclusão foram consideradas as seguintes condições:

- Hipersensibilidade à qualquer AINE;
- Tabagismo;
- Presença de patologias sistêmicas que pudessem interferir na condição periodontal (ex: diabetes, imunossupressão; depressão);
- Gestantes ou lactantes;
- Uso de qualquer tipo de antibiótico nos últimos 60 dias;
- Uso de qualquer fármaco antiinflamatório nos últimos 30 dias;
- Apresentar condição que exigisse profilaxia antibiótica;
- Uso de medicamentos que pudessem interferir na resposta inflamatória, no sistema imunitário ou no metabolismo ósseo do paciente nos últimos 60 dias;
- Ter sido submetido à RAR nos últimos 3 meses;
- Apresentar alteração significativa no hemograma ou eletrocardiograma;
- Unidades dentárias com indicação de exodontia;
- Sítios com envolvimento de furca.

Salienta-se que os critérios de inclusão e exclusão listados acentuaram o caráter restritivo imposto à amostra, limitando o seu número.

3. Materiais**3.1. Necessários à Avaliação Radiográfica**

- Acrílico autopolimerizável Duralay® pó/líquido;
- Aparelho radiográfico Spectro 70X (70 kVp e 8 mA) (marca Dabi Atlante S.A. Indústrias Médico-Odontológicas, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil);
- Colgaduras metálicas individuais;
- Compasso de ponta seca;
- Computador compatível com IBM com o Programa Windows (monitor de 17", com tela plana SuperVGA);
- Cronômetro e termômetro de imersão;
- Filme de PVC;
- Filmes radiográficos tamanho 2 (dois) IP-21 Insight – (marca Eastman Kodak® Company, New York, USA);
- Gravador de CD e DVD;
- Lápis, borracha e ficha para anotação de dados;
- Lupa de aumento de duas vezes;

- Luz de segurança com filtro GBX-2 (marca Kodak Company, New York, USA);
- Máscara de papel preto para uso em negatoscópio;
- Negatoscópio (marca comercial KONEX®- Konex Ind. e Com. Ltda., São Paulo, SP);
- Paquímetro digital com 0,01 milímetros de resolução (marca comercial Mitutoyo)
- Pincel;
- Posicionadores para filmes radiográficos – tamanho adulto / para a técnica interproximal (Marca JON);
- Posicionadores para filmes radiográficos – tamanho adulto / para a técnica periapical;
- Programa Image Tool versão 2.0 for Windows (University of Texas, Health Science Center, San Antonio, USA);
- Programa Photoshop versão 6.0 (Adobe Systems Incorporated, Mountain View, California, USA);
- Recipientes plásticos para processamento radiográfico;
- Régua endodôntica milimetrada;
- Scanner a laser, com leitor de transparência (HP Precision Scan Pro 2.5, ScanJet XPA, Hewlett Packard Company, Greeley, Colorado, USA);
- Soluções reveladora e fixadora de filmes radiográficos prontas para uso (marca Kodak Company, New York, USA).

3.2. Necessários à Avaliação Clínica

- Aparelho de ultrassom (modelo Jet Sonic - marca Gnatus);
- Anestésico Lidocaína 2% (com adrenalina 1:100.000) (marca DFL);
- Campo de mesa;
- Contra-ângulo (marca Dabi Atlante);
- Cuba metálica para soro;
- Curetas de Gracey números 5-6 / 7-8 / 11-12 / 13-14 (marca Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA);
- Curetas de Gracey (jogo Mini-Five) (marca Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA);
- Espelho bucal;
- Flúor (gel);
- Gaze estéril;
- Gorros;
- Luvas de procedimento;
- Máscaras;

- Micromotor (marca Dabi Atlante);
- Pasta profilática;
- Pedra de afiar tipo Norton;
- Pedra pomes;
- Pinça clínica;
- Ponta morse;
- Pontas de ultrassom;
- Rolinho de algodão;
- Seringa descartável de 10 mL;
- Sonda de Nabers (marca Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA);
- Sonda exploradora no. 5 (marca Millenium);
- Sonda periodontal milimetrada PCPUNC 15 (marca Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA);
- Soro fisiológico;
- Sugador descartável;
- Taça de borracha;
- Vaselina líquida para lubrificação da pedra de afiar.

3.3.Necessários à Avaliação do Fluido Crevicular Gengival

- Anticorpo anti-PGE2 (marca Sigma);
- BSA (proteína bovina liofilizada);
- Caneta para marcação em plástico;
- Carvão (marca Sigma);
- Centrífuga;
- Cintilógrafo;
- Cone de papel absorvente no. 35 (marca Dentsply);
- Dextran (tamanho 70) (marca Sigma);
- Gelatina (marca Sigma);
- Líquido de cintilação Ercolite (marca ICN);
- PBS (Diluição de 1 vez);
- Prostaglandina triaciada - (H)³PGE2;
- TRIS ((Hidroximetil) aminometano (C₄H₁₁NO₃)) (marca Merck);
- Tubos de Falcon;
- Tubos tipo Eppendorf.

3.4. Medicamentos

- Etoricoxib (Arcoxia®) 120 mg (MerckSharp & Dohme, Campinas, São Paulo, Brasil)
- Medicamento placebo

4. Coleta e procedimentos de coleta de dados

4.1. Anamnese: através da aplicação de um questionário sobre a história médica e odontológica, foram obtidas informações relativas à saúde sistêmica do paciente, que foram apropriadamente registradas em fichas padronizadas (ANEXO III). Essa investigação possibilitou o início da triagem dos pacientes quanto aos critérios de inclusão e exclusão necessários para a composição da amostra.

4.2. Exame clínico periodontal: foi realizado por um único examinador previamente calibrado. Tal exame teve como objetivo estabelecer o diagnóstico de periodontite agressiva, avaliar o preenchimento de condições (critérios de inclusão / exclusão) que permitissem a inserção ou não do paciente como voluntário da pesquisa e, sobretudo, permitir o exame detalhado e criterioso da condição periodontal deste último. Os parâmetros considerados nesta pesquisa fazem parte do protocolo de exame clínico periodontal, sendo eles: Índice de Placa (IP), Índice de Sangramento à Sondagem (SS); Profundidade de Sondagem (PS); Índice de Recessão Gengival (RG) e Nível de Inserção Clínica (NIC). Para todos os parâmetros foram consideradas seis faces em cada dente (disto-vestibular; centro-vestibular; mesio-vestibular; disto-lingual; centro-lingual; disto-lingual) e os dados obtidos foram registrados em fichas padronizadas e preconizadas pela Academia Americana de Periodontologia (ANEXO IV). Para os pacientes que foram selecionados como voluntários, esse exame foi procedido em dois tempos distintos: T0 (antes do início do tratamento clínico e farmacológico) e em T1 (trinta dias após o tratamento clínico e farmacológico).

4.2.1. Índice de placa bacteriana (IP) – O índice empregado foi o preconizado por Ainamo e Bay (1975). Trata-se de uma avaliação dicotômica, ou seja, registra a ausência (código 0) ou presença (código 1) de placa bacteriana (biofilme) no sítio avaliado, com o auxílio de uma sonda exploradora número 5. O índice é obtido através do cálculo da proporção entre a quantidade de sítios que apresentam placa pelo número total de sítios existentes na cavidade bucal, em termos percentuais. A investigação do parâmetro mencionado teve a finalidade de avaliar a capacidade do paciente em remover placa dentária, e também de exercer papel motivacional e de reforço à orientação de higiene oral.

4.2.2.Índice de Sangramento à Sondagem (SS) – Para verificação da condição de inflamação dos tecidos periodontais, utilizou-se o Índice de Sangramento à Sondagem preconizado por Muhlemann e Son (1971). Tal avaliação, de forma similar ao IP empregado, também é dicotômico, evidenciando, portanto, a ausência ou presença do evento sangramento após sondagem do sítio/bolsa; sendo assim, foi obtido valor negativo (código 0) para aqueles sítios que não exibiram sangramento após sondagem e valor positivo (código 1) para aqueles sítios que apresentaram sangramento após o exame.

4.2.3.Profundidade de Sondagem (PS) – Através da avaliação da PS foi possível mensurar clinicamente a distância (em milímetros) entre a margem gengival e a base sondável do sulco ou bolsa periodontal com o objetivo de investigar a existência de bolsas. Para tanto, foi empregada uma sonda periodontal milimetrada do tipo PCPUNC 15 com marcações de 1 em 1 mm e considerou-se como sítios saudáveis aqueles que na avaliação inicial (T0) apresentassem $PS \leq 3\text{mm}$. É importante esclarecer que, apesar de todas as unidades dentárias terem sido incluídas na avaliação, para todas as comparações clínicas, radiográficas bem como da dosagem de PGE2 foram considerados apenas os sítios que no início do estudo (T0) apresentaram $PS > 3\text{mm}$ (excluindo-se a existência de aumento gengival), os quais foram classificados como sítios doentes.

4.2.4.Recessão Gengival (RG) – Com a mesma sonda milimetrada empregada no exame de PS, foi medida a distância (em milímetros) entre a margem gengival e a junção cimento-esmalte (JCE) nos sítios onde observou-se a existência de recessão gengival. Tal exame possibilitou a verificação de seqüela da doença ou perda de inserção e foi empregado por ser também um parâmetro importante para avaliação do resultado cicatricial após terapia periodontal.

4.2.5.Nível de Inserção Clínica (NIC) – Referenciado como o mais preciso índice para avaliação da perda de inserção (WILSON, KORNMAN, 1996) consiste na mensuração da distância (em milímetros) da junção cimento-esmalte à base sondável do sulco / bolsa. Ao utilizar o parâmetro fixo JCE, permite um exame acurado, uma vez que considera a existência de aumento gengival (subtraindo esse valor da PS) ou de recessão (somando esse valor à PS) (ILUSTRAÇÃO 6). De modo semelhante à PS e RG, a sonda milimetrada tipo PCPUNC 15 foi o instrumento de escolha para a realização do NIC.

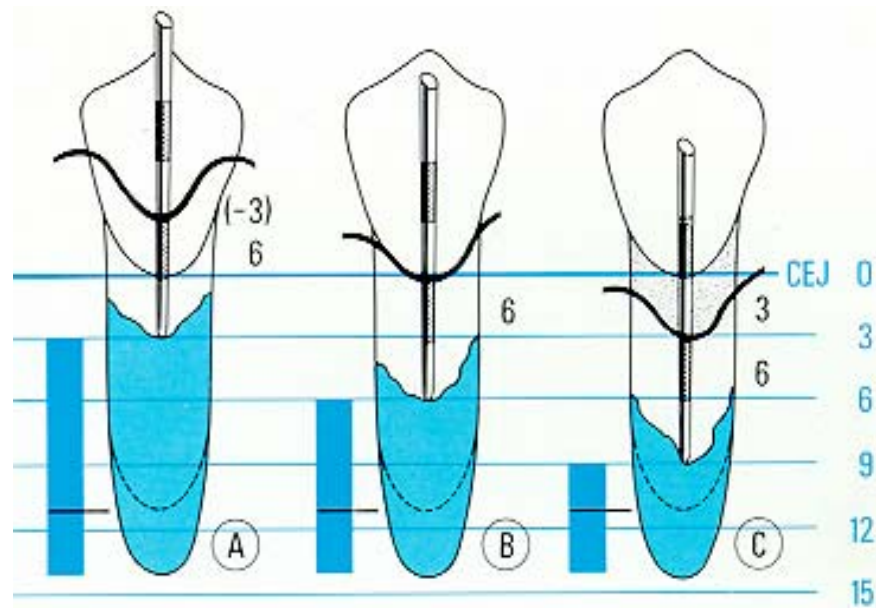


ILUSTRAÇÃO 6 - Representação esquemática do parâmetro nível de inserção clínica (NIC) - medida da junção cemento-esmalte (CEJ) ao fundo da bolsa periodontal. A) NIC= PS – Aumento Gengival; B) NIC=PS; C) NIC= PS + Recessão Gengival. (WOLF, EDITH, RATEITSCHAK, 2006).

4.3.Solicitação de Exames Complementares – De todos os pacientes selecionados para o estudo, foram solicitados os seguintes exames complementares: hemograma e eletrocardiograma. A finalidade de obter informações fornecidas pelo hemograma foi avaliar se havia alguma alteração sistêmica que não havia sido relatada pelo paciente, mas que se fosse constatada, pudesse interferir ou contra-indicar os tratamentos clínico e/ou farmacológico propostos. A solicitação do eletrocardiograma, por sua vez, teve o propósito de investigar se o voluntário apresentava alguma alteração cardíaca que impossibilitasse o uso de fármacos antiinflamatórios, uma vez que a literatura científica relata a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais ao nível cardiovascular após uso de antiinflamatórios não esteroidais, que embora sejam considerados raros e associados ao uso crônico destes medicamentos, são de natureza grave (CANNON *et al.*, 2006). Em suma, o objetivo de coletar informações adicionais acerca da condição sistêmica do indivíduo tiveram a intenção de salvaguardar a sua saúde, protegendo-o de possíveis eventos indesejados associados às terapias propostas, servindo, dessa forma, como mais um critério de exclusão, em casos onde fosse constatada alteração relevante.

4.4.Orientação de higiene oral: Previamente à instituição do tratamento clínico, todos os participantes foram instruídos quanto aos recursos para controle mecânico do biofilme dental (técnicas de escovação – Bass modificada - e uso de recursos auxiliares, onde se incluem o fio/fita dental e a escova interdental) bem como quanto a sua importância. Para tanto foram utilizados macromodelos explicativos e exposição de slides (programa Power Point), ilustrando os meios disponíveis de controle e técnicas indicadas para o seu emprego.

4.5.Exame Radiográfico:

4.5.1.Regões: de cada paciente selecionado, foram feitas seis tomadas radiográficas pelo mesmo examinador, abrangendo as regiões de molares e incisivos (incisivos centrais superiores; incisivo lateral e canino direito; incisivo lateral e canino esquerdo; incisivos inferiores, molares direitos; molares esquerdos) e tendo-se o cuidado para que os mesmos fossem completamente enquadrados na área a ser radiografada. A escolha dessas regiões se deveu ao fato de envolverem as unidades mais acometidas pela periodontite agressiva (JEFFCOAT *et al.*, 1995; MOREIRA, FERES-FILHO, 2007).

4.5.2.Técnicas: Visando a menor distorção da imagem e melhor visualização da crista óssea alveolar, foram empregadas as técnicas periapical da bisettriz com posicionador para a região de incisivos e a técnica interproximal vertical para a região de molares.

4.5.3.Padronização: Para a padronização das radiografias foram confeccionados posicionadores oclusais individuais (denominados “jigs” ou “stents”) em material acrílico para cada região a ser radiografada. Os “stents” foram acoplados aos posicionadores radiográficos com o objetivo de restringir a área de interesse e manter a mesma angulação em T0 e T1, ou seja, nos dois períodos experimentais em que as radiográficas foram feitas. Sendo assim, o registro oclusal do paciente assegurava que a tomada radiográfica do tempo 0 seria idêntica à obtida no tempo 1 (ILUSTRAÇÕES 7 e 8). Ainda objetivando a padronização, foi utilizado para todos os pacientes, nos dois tempos do estudo, o mesmo aparelho radiográfico (quilovoltagem: 70 kVp e miliamperagem: 8 mA) e igual tipo de filme radiográfico (sensibilidade E da marca Kodak). A distância focal foi mantida em 20 cm para todas as tomadas radiográficas e o tempo de exposição foi estabelecido em 0,5 segundos. O processamento radiográfico, por sua vez, foi realizado pelo mesmo examinador, de forma manual, com controle de tempo e temperatura e sempre usando soluções reveladoras e fixadoras novas.



ILUSTRAÇÃO 7: Posicionador individual oclusal em acrílico (“stent” ou “jig”) acoplado ao posicionador radiográfico para execução da técnica periapical da bisettriz.



ILUSTRAÇÃO 8: Posicionador individual oclusal em acrílico (“stent” ou “jig”) acoplado ao posicionador radiográfico para execução da técnica interproximal.

4.5.4. Aspectos de biossegurança e bioproteção: Todos os pacientes utilizaram coletes de chumbo para proteção das gônadas e tireóide durante a realização das tomadas radiográficas. É importante esclarecer que a literatura científica respalda o uso racional do exame radiográfico e alicerça que a dose de radiação empregada neste tipo de exame é mínima, não sendo capaz de isoladamente causar danos à saúde do paciente (STAFNE, GIBILISCO,

1982). Necessário pontuar que os exames radiográficos foram indicados pela presença de doença periodontal estabelecida e como forma de controle após instituição da terapia, não implicando em exposição desnecessária do paciente às radiações ionizantes.

5.Coleta de Fluido Crevicular Gengival (FCG) para dosagem de PGE2: de cada paciente foram coletadas quatro amostras de fluido crevicular gengival, envolvendo as bolsas que apresentavam maior PS em T0 (uma amostra de cada bolsa selecionada) para posterior aferição da dosagem de PGE2 nos tempo 0 (antes do início dos tratamentos), tempo 7 dias (imediatamente após a finalização da terapia não cirúrgica e do tratamento farmacológico) e tempo 1 (30 dias após a finalização das terapias). Para tanto, inicialmente foi feito um isolamento relativo de cada região a ser manipulada e os sítios envolvidos foram secados com uma seringa triplice. Subsequentemente, inseriu-se um cone de papel absorvente número 35 até o fundo da bolsa e este lá permaneceu por 30 segundos (padronização do tempo) (GOUTOUDI, DIZA, ARVANITIDOU, 2004), momento exato em que foi retirado e acondicionado em um tubo tipo Eppendorf estéril que já continha em seu interior 100µL de “phosphate buffering saline” (PBS). O passo seguinte foi centrifugar as amostras à 2.500 - 3.000 rotações por minuto (RPM), durante 10 minutos, à temperatura de 4°C. O sobrenadante foi acondicionado em um freezer com temperatura de -70°C até o momento do radioimunoensaio.

6.Estabelecimento dos grupos experimentais: os 21 pacientes recrutados para o estudo foram randomicamente alocados em dois grupos experimentais com o emprego da técnica de arremesso de moeda (“cara ou coroa” - “coin toss”) (MONGARDINI *et al.*, 1999; MOREIRA, FERES-FILHO, 2007) feito por um profissional não envolvido diretamente com o estudo: o grupo teste (n=11) foi submetido à raspagem e alisamento radicular (RAR) e ingeriu diariamente 1 (um) comprimido de etoricoxib (120 mg) durante 7 (sete) dias (GRUPO TESTE); o grupo controle (n=10) recebeu o mesmo procedimento de RAR e ingeriu diariamente o medicamento placebo durante o mesmo intervalo de tempo do grupo teste. A terapia mecânica foi conduzida em um período máximo de 7 (sete) dias, durante o qual a medicação sistêmica foi também administrada. A distribuição dos fármacos foi feita pelo mesmo profissional que executou a randomização. Portanto, o examinador e o paciente não eram capazes de identificar a que grupo o voluntário pertencia (estudo “duplo-cego”).

7. Calibração do examinador: foi conduzida em dois pacientes com condição clínica similar àquela apresentada pelos indivíduos recrutados para o estudo e envolveram os parâmetros PS, NIC e RG (dois exames com intervalo de 72 horas entre eles). Este examinador previamente calibrado realizou todas as avaliações clínicas e executou o procedimento de RAR de todos os pacientes.

8. Terapia mecânica não cirúrgica (RAR): Todos os pacientes (grupos teste e controle) foram submetidos à terapia de RAR. Tal procedimento foi executado pelo mesmo examinador, sendo este um especialista na área de Periodontia previamente calibrado. Todos os sítios que ao início do estudo apresentaram PS > 3mm (excluindo-se a existência de aumento gengival) foram instrumentados supra e subgengivalmente com pontas de ultrassom, curetas de Gracey e ponta morse, até quando, após a cuidadosa inspeção com a sonda exploradora, não fosse mais detectada a presença de cálculo ou rugosidade na superfície radicular. Anestesia local foi empregada, quando requerida. Cada sessão abrangeu um sextante distinto e teve a duração máxima de 40 minutos. A finalização desta etapa não ultrapassou o período de sete dias, para que coincidissem com a duração da terapia farmacológica sistêmica.

9. Reforço de higiene oral e profilaxia profissional: No período compreendido entre a finalização da terapia ativa (RAR + medicação sistêmica) até a reavaliação, todos os pacientes envolvidos retornaram semanalmente para que fosse feito o reforço de higiene oral. Este procedimento consistiu no esclarecimento de dúvidas quanto à higienização bem como na conferência da forma como os conhecimentos estavam sendo aplicados. Para isso, era solicitado que o paciente executasse a escovação e uso dos recursos auxiliares diante do espelho e do profissional para que fossem corrigidas as deficiências. Subsequentemente, o examinador executou a profilaxia, com o emprego de taças de borracha com pasta profilática e pedra pomes.

10. Terapia farmacológica sistêmica: no 1º dia da RAR, os pacientes receberam 07 (sete) comprimidos de etoricoxib ou placebo na concentração de 120 mg e foram instruídos a ingeri-los diariamente durante o período de sete dias ininterruptos. A dispensação dos referidos medicamentos foi feita pelo mesmo profissional que realizou a randomização. Os comprimidos foram acondicionados em recipientes apropriados, de forma que o paciente não pudesse identificar se estava usando o medicamento teste ou o placebo (estudo “cego”) e a

fiscalização da adesão ao tratamento farmacológico foi feita através da contagem dos comprimidos durante a visita para tratamento de RAR; além disso, diariamente uma atendente de consultório dentário (ACD) telefonou para os pacientes a fim de lembrar-lhes sobre o uso. Os pacientes foram também orientados a relatarem, a qualquer momento, a ocorrência de efeitos colaterais de qualquer natureza e estes foram registrados em fichas apropriadas.

11.Reavaliação: trinta dias após a finalização das terapias clínica e farmacológica, os pacientes foram solicitados a retornar para a reavaliação periodontal, onde todos os parâmetros clínicos (PS, RG, NIC, IP, SS) foram novamente mensurados pelo mesmo examinador com o objetivo de investigar os resultados obtidos após a instituição dos tratamentos. Com propósito similar, foi feita nova coleta de fluido crevicular dos mesmos sítios avaliados no início do estudo e novo exame radiográfico envolvendo as mesmas regiões já radiografadas.

12.Dosagem de PGE2 : A determinação da concentração de PGE2 nas amostras de FCG dos três tempos do estudo (dia 0, dia 7 e dia 30) foi feita por radioimunoensaio (MICHELIN, FIGUEIREDO, CUNHA, 2002) (ILUSTRAÇÃO 9). Para tanto, 100 µL da amostra ou do padrão, 100µL do tampão de mistura, 100µL de (H)³ PGE2 e 100 µL de anticorpo anti-PGE2 foram adicionados à tubos *eppendorfs* de 2 mL, agitados e em seguida incubados a 5°. C por 16 horas. Após o período de incubação foram adicionados 500µL de um tampão contendo Dextran e carvão e mantidos por 15 minutos no gelo. Em seguida, os tubos foram centrifugados a 3000 RPM durante 30 minutos a uma temperatura de 4°C. O sobrenadante foi retirado, colocado em tubos de cintilação e em seguida foram adicionados 4 mL de líquido de cintilação (ILUSTRAÇÃO 10). A leitura foi realizada em contador beta. A curva padrão foi obtida utilizando-se PGE2 em concentrações que variaram de 0,007 a 40 ng/mL. Os valores foram obtidos em cintilações por minuto e convertidos em picogramas/mL (ILUSTRAÇÃO 11).



ILUSTRAÇÃO 9: Radioimunoensaio - procedimento para adição da prostaglandina triciada - $(H)^3$ PGE₂.



ILUSTRAÇÃO 10: Radioimunoensaio - *eppendorfs* com material coletado da bolsa periodontal (FCG) e preparados para a dosagem de PGE₂.

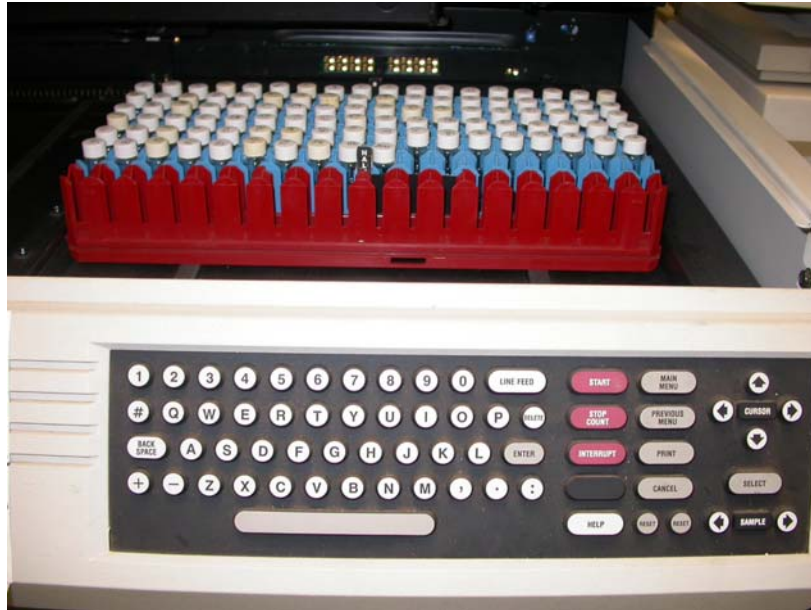


ILUSTRAÇÃO 11: Radioimunoensaio - procedimento para dosagem de PGE2 em cintilógrafo.

13. Análise das imagens radiográficas

13.1. Montagem e identificação das imagens: as radiografias foram montadas e identificadas sob um código específico para que, durante a avaliação, o examinador não pudesse identificar a que grupo experimental elas pertenciam (ILUSTRAÇÃO 12).



ILUSTRAÇÃO 12: Montagem e identificação das radiografias.

13.2.Aspectos técnicos relacionados ao examinador: para a realização das análises, o examinador situou-se a aproximadamente 50 cm do monitor do computador, com uma intensidade de luz média e o ambiente foi adequadamente escurecido. Em cada um dos métodos de avaliação, as sessões de medida não ultrapassaram quatro horas de duração.

13.3.Seleção das áreas avaliadas: para todas as avaliações radiográficas foram considerados apenas os sítios que em no início do período experimental (T0) apresentavam bolsa periodontal e distância da JCE-COA ≥ 3 mm, tendo sido esta última conferida por paquímetro digital, para comprovação de que a área já apresentava perda óssea no início do estudo.

13.4.Calibração do examinador radiologista: para esta calibração, o examinador radiologista usou 55 sítios escolhidos aleatoriamente de 8 voluntários envolvidos no estudo (dois exames com intervalo de 7 dias entre os mesmos).

13.5.Análise das radiografias convencionais – Mensuração da distância linear (MDL): Depois de obtidas, as radiografias foram interpretadas por um radiologista calibrado e experiente. A interpretação foi realizada em ambiente apropriado, com o uso de lupa de aumento de duas vezes, sobre o negatoscópio com iluminação uniforme. Máscaras de papel preto para as radiografias também foram utilizadas para restringir a área de avaliação e minimizar a interferência da iluminação do negatoscópio. Nesta interpretação o examinador indicou a extensão da perda ou ganho ósseo alveolar nas duas radiografias obtidas (T0 e T1), utilizando-se de régua milimetrada, compasso de ponta seca (ILUSTRAÇÃO 13A) e de um paquímetro digital com precisão de 0,01 mm para a quantificação destas medidas com exatidão (ILUSTRAÇÃO 13B). A mensuração da distância linear foi obtida pela medida da distância vertical da junção cimento-esmalte (ponto de referência estático) à crista óssea alveolar. Foi estabelecido o ponto de corte de 1 mm com o objetivo de considerar a possibilidade de variações inerentes ao método e, dessa forma, apenas as diferenças (T1-T0) maiores que 1 mm foram consideradas como alterações (aumento ou redução) da distância linear. As medidas obtidas foram registradas em fichas apropriadas (ANEXO V). Ainda em relação à MDL, é importante esclarecer que foram empregados os parâmetros preconizados por Hausmann *et al.* (1990) para a definição da JCE considerada “ideal”, os quais são evidenciados a seguir:

JCE considerada “ideal” – “definida pela extensão mais apical do esmalte na interface superfície radicular – espaço interproximal.

Apresenta duas características: alteração da densidade e constrictão na área limítrofe entre a coroa e a raiz dentária. Se a localização da densidade na interface difere da alteração de contorno, considera-se a JCE em função da identificação da mudança de densidade da área. Caso a alteração do contorno esteja bem definida, com a mudança de densidade mascarada, identifica-se a JCE pela alteração de contorno e vice-versa. Nas situações em que os dois referenciais não estejam bem definidos, o sítio não deve ser mensurado”.

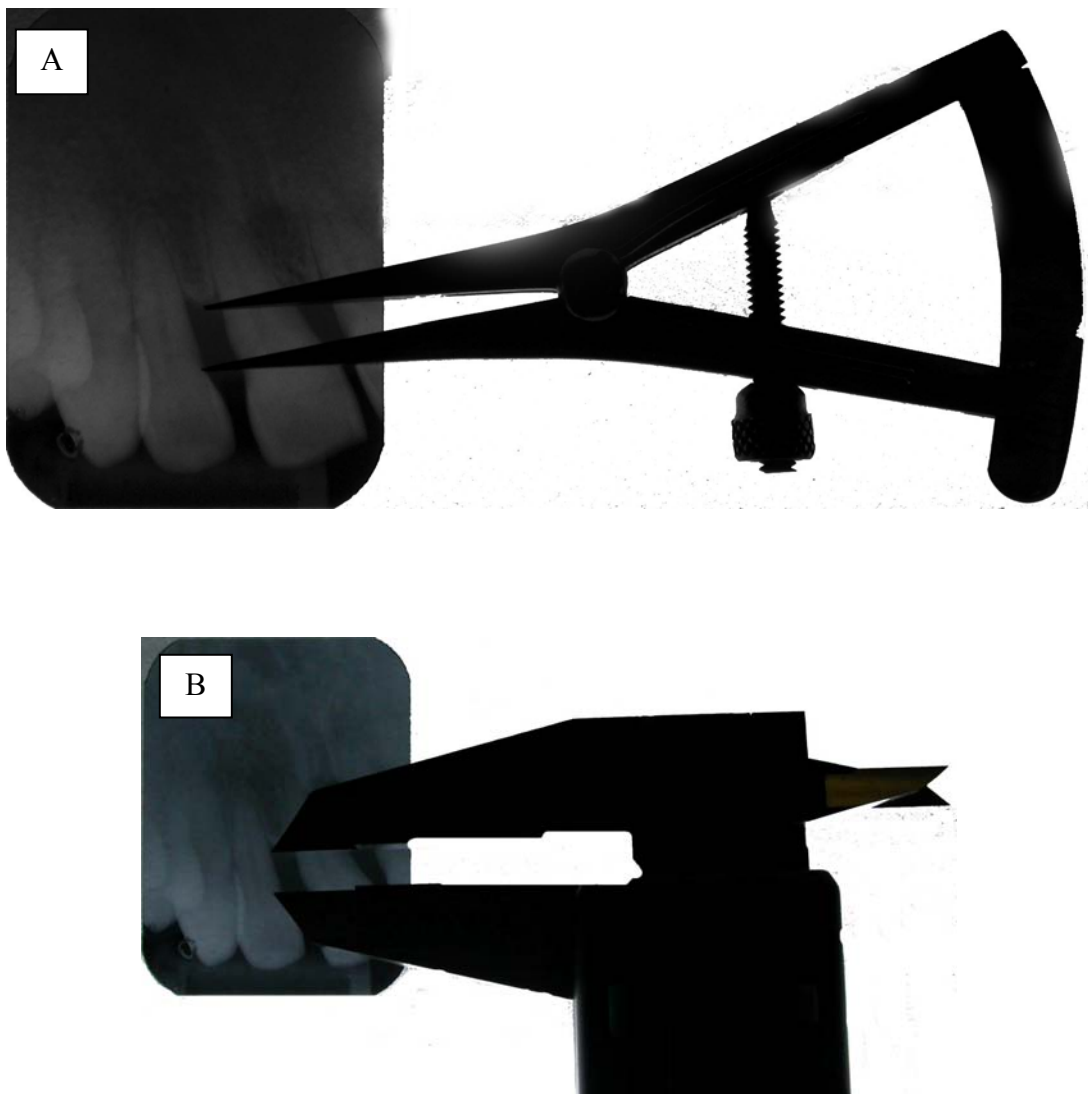


ILUSTRAÇÃO 13: Execução da mensuração da distância linear – medida vertical da JCE à COA. Emprego de compasso de ponta seca (A) e paquímetro (B).

13.6. Análise visual das radiografias convencionais – Avaliação por negatoscópio: foi executada em ambiente apropriado e com luz fixa. Utilizou-se o negatoscópio HITCO PRO 5.600. Tal avaliação considerou a existência de neoformação ou reabsorção, a partir da análise subjetiva do ganho ou perda de espessura e/ou altura do septo interdentário. Os dados obtidos foram registrados em fichas apropriadas. (ANEXO VI).

13.7. Digitalização das radiografias: para possibilitar a análise digital, as radiografias foram digitalizadas aos pares (T0 e T1) por meio de scanner com leitor de transparência, com uma resolução espacial de 300 dpi, ampliação de 100%, no modo escala de cinza e 8 bits. Foram posicionadas na base inferior da área de trabalho do aparelho, lado a lado, mantendo sempre a radiografia de T0 no lado esquerdo e a radiografia de T1 no lado direito) com afastamento de cerca de 1 cm entre as mesmas (ILUSTRAÇÃO 14 - A,B,C). Todas as imagens foram salvas no formato BMP e armazenadas em CD-ROM.

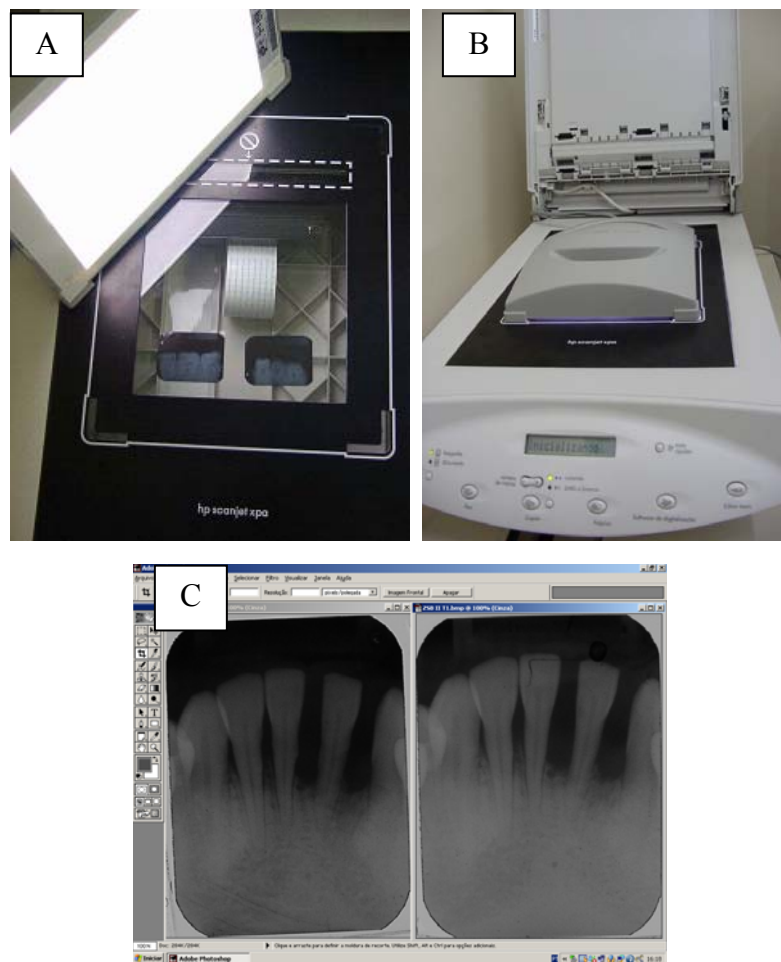


ILUSTRAÇÃO 14: Digitalização das radiografias. A) Arrumação das radiografias aos pares - T0 à esquerda e T1 à direita; B) Digitalização das radiografias; C) Obtenção das radiografias digitalizadas.

13.8. Análise visual das radiografias digitais - Avaliação por vídeo: nesta análise, as radiografias foram ajustadas e igualadas em tamanho através do programa Photoshop. Foram então abertas no programa Image Tool em 100% do seu tamanho original de captura, em um monitor de tela plana Super VGA (1024x760 pixels) de 17 polegadas. Não foram feitas alterações em brilho ou contraste; apenas foram utilizadas as ferramentas “ZOOM” e “IMERSÃO”, para evidenciar, quando necessário, as áreas radiopacas ou radiolúcidas e, nos casos de dúvida se havia ou não perda óssea, foi empregada a ferramenta “distância linear” (régua eletrônica). Os dados obtidos foram registrados em fichas apropriadas (ANEXO VI).

13.9. Análise digital – Avaliação dos níveis de cinza (NC): as duas radiografias de cada série foram corrigidas em brilho pelo programa Photoshop, tendo-se como referência a média dos NC da porção coronária da unidade dentária que pôde ser identificada nas duas incidências (ILUSTRAÇÃO 15 - A e B). Esta correção prévia foi realizada para que eventuais diferenças no tempo de exposição ou no processamento radiográfico entre as imagens não interferissem nos valores mensurados, embora acredita-se que em virtude do protocolo de padronização instituído, tais alterações devam ter sido mínimas. Sendo assim, foi selecionada uma área controle (GRIFFITHS *et al.*, 1996), ou seja, que não tivesse sofrido alteração na média dos NC ao longo da avaliação e, a partir deste referencial, a intensidade de luminosidade das referidas imagens foi aumentada ou diminuída (ILUSTRAÇÃO 15 - C). Em seguida, as mesmas foram abertas em 100% do seu tamanho original de captura. No monitor de tela plana, *Super VGA* de 17 polegadas foi traçado um retângulo contendo aproximadamente 100 pixels (GRIFFITHS *et al.*, 1996), na porção mais coronária do septo interalveolar remanescente, sem que a cortical óssea fosse incluída (ILUSTRAÇÃO 15 – D e F). Os valores de média e desvio-padrão (dados numéricos) dos NC de cada área selecionada (ILUSTRAÇÃO 15 – E e G) foram registrados em ficha específica (ANEXO VII) e depois comparados de acordo com os intervalos de tempo do estudo (T0 e T1) para a determinação de alteração da densidade óssea a partir deste método. O ponto de corte adotado para esta avaliação foi de 5 unidades, o que significa dizer que considerou-se como reabsorção óssea quando o valor da média dos NC da imagem de 30 dias (T1) foi no mínimo 5 unidades menor que o valor mensurado na radiografia do dia 0 (T0) do sítio correspondente. Contrariamente, considerou-se como neoformação quando o valor da média dos NC da radiografia de T1 foi pelo menos 5 unidades maior que o respectivo valor encontrado pela mensuração do sítio selecionado na radiografia de T0. Casos considerados sem alteração corresponderam aos valores cujas diferenças das médias dos NC entre os tempos experimentais (T1-T0) eram

menores que 5 unidades. Importante pontuar que o ponto de corte de 5 unidades foi escolhido arbitrariamente, uma vez que não existem trabalhos que indiquem qual a diferença de valores que melhor representa estas alterações ósseas; apesar disso, por ser um valor reduzido, presume-se que seja mais sensível em diagnosticar pequenas alterações ósseas (COSTA, 2003).

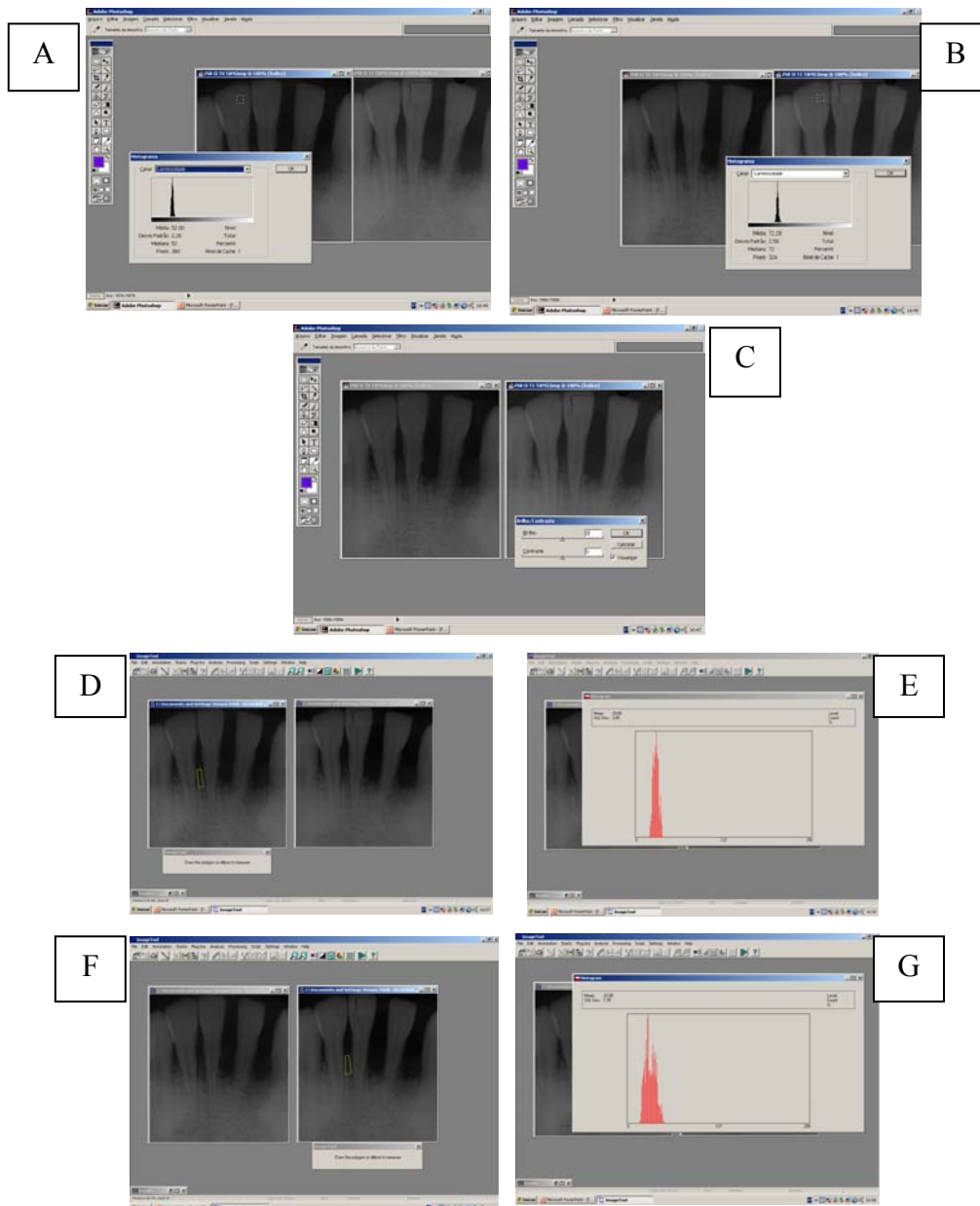


ILUSTRAÇÃO 15: Avaliação dos níveis de cinza (NC) - A e B) Determinação do brilho das imagens de porção coronária inalterada ao longo do período experimental; C) Correção e padronização do brilho das imagens obtidas em T0 e em T1 a partir da média dos NC da área-referência; D e E) Determinação dos NC na radiografia de T0; F e G) Determinação dos NC na radiografia de T1.

13.10. Análise digital – Subtração radiográfica digital (SRD): utilizando o programa Photoshop cada uma das duas imagens de cada série (T0 e T1) foi corrigida em brilho, como já descrito, e tamanho, utilizando-se a ferramenta “corte demarcado”. Após as correções devidas, as imagens foram importadas para o programa Image Tool, sobrepostas e o valor de cinza de cada pixel, subtraído. Portanto, através de um programa específico, a primeira radiografia foi subtraída da segunda (T1-T0) (ILUSTRAÇÃO 16). Esse recurso de subtração radiográfica mostrou o tecido mineral neoformado ou reabsorvido, caso tenha existido, evidenciando, por convenção, a neoformação através de tons de cinza mais claros e a reabsorção pelos tons de cinza mais escuros (ILUSTRAÇÃO 17). A detecção subjetiva de neoformação ou reabsorção óssea foi registrada em fichas específicas (ANEXO VI).

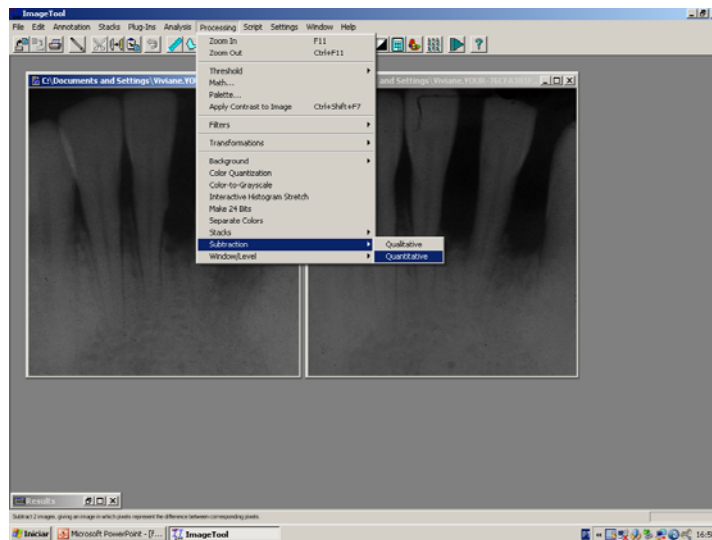


ILUSTRAÇÃO 16: Aplicação do recurso de subtração radiográfica do Programa *Image Tool*. Radiografias de T0 e T1 foram previamente ajustadas em tamanho e brilho.

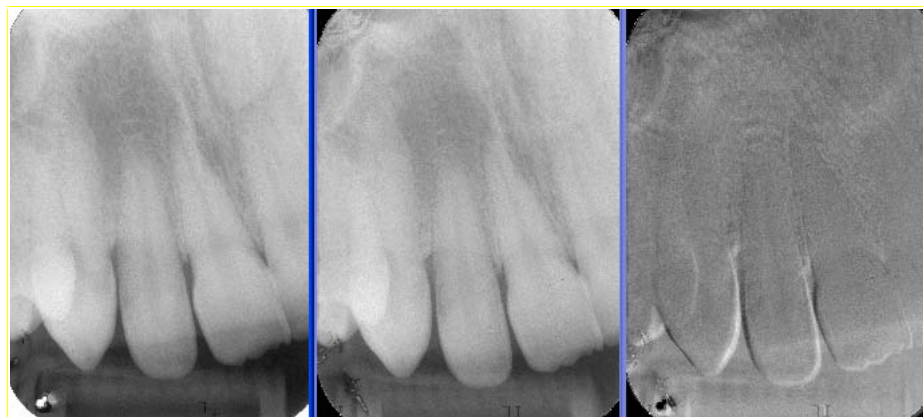


ILUSTRAÇÃO 17. Subtração radiográfica digital. A) Imagem radiográfica de T0; B) Imagem radiográfica de T1; C) Resultante da subtração (T1-T0).

14. Análise Estatística: os dados de vinte pacientes foram devidamente tabulados e submetidos à análise. Todas as análises estatísticas foram realizadas através da utilização do programa comercial (SAS Institute, Cary, NC, EUA). Para os parâmetros clínicos, a média foi calculada considerando o paciente como unidade experimental. Uma vez que foi constatada normalidade destes dados (aderência dos valores à curva normal), a análise de variância para medidas repetidas no tempo (ANOVA) foi empregada para detectar diferenças intra e inter-grupos em todos os parâmetros clínicos (PS, NIC, RG, IP, SS). Quando verificada significância estatística, foi aplicado o teste de Tukey para comparações múltiplas entre as médias. O teste Mann Whitney foi usado para comparar a variação nas dosagens de PGE2 entre os grupos experimentais. Para as dosagens de PGE2 e análises radiográficas, o sítio foi considerado como unidade experimental. A análise da distância linear (DL) foi feita através do teste exato de Fischer, o qual avaliou a variação entre os sítios. Para analisar a frequência de variação dos níveis de cinza e para as análises subjetivas, o teste qui-quadrado foi empregado. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0.05$).

15. Esquema representativo do delineamento do estudo

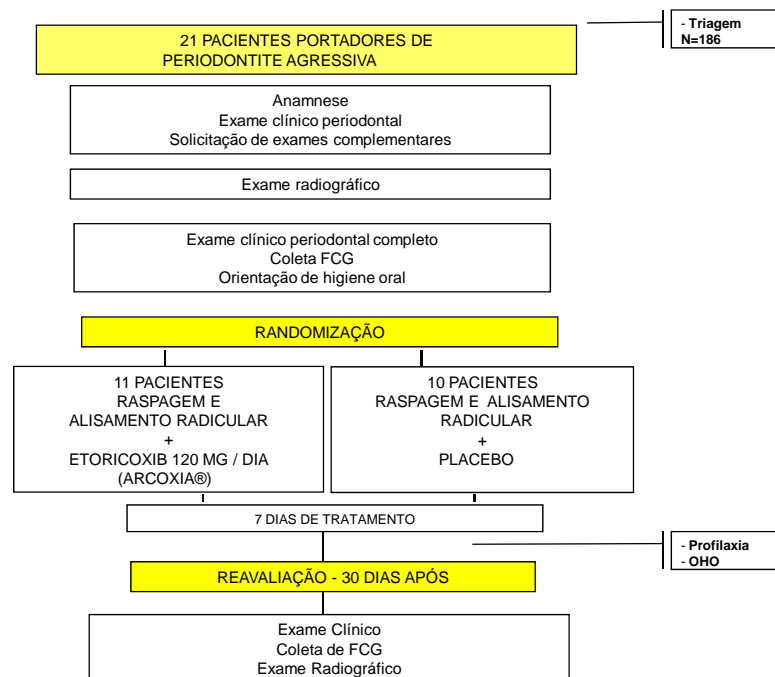


ILUSTRAÇÃO 18: Delineamento experimental. Após triagem e concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram randomizados para um dos dois grupos de tratamento. A avaliação incluiu exame periodontal (PS, RG, NIC, IP, SS), obtenção de radiografias padronizadas e avaliação da dosagem de PGE2, realizados no início e um mês após a implementação dos tratamentos clínico e farmacológico.

III. RESULTADOS

III. RESULTADOS

1. Recrutamento dos voluntários

Foram triados um total de 186 pacientes. Destes, a maioria não foi diagnosticada como portadora de periodontite agressiva (n=155), constituindo um grupo inicial de 31 pacientes com diagnóstico de periodontite agressiva que potencialmente poderiam ser incluídos no estudo. Do último grupo citado, 9 voluntários não preenchiam os critérios de inclusão ou possuíam algum critério de exclusão e 1 não concordou com o termo de consentimento livre e esclarecido, recusando-se a participar. Portanto, 21 indivíduos foram alocados para participarem do estudo e todos foram submetidos aleatoriamente à intervenção. No decorrer do trabalho, 1 dos pacientes do grupo teste foi excluído por não ter retornado para a reavaliação. Dessa forma, a amostra final foi constituída por 20 participantes e todos foram incluídos na análise.

2. Cronograma do estudo

O recrutamento dos voluntários foi iniciado em janeiro de 2006 e finalizado em abril de 2007. Os tratamentos empregados foram realizados até abril de 2007. A tabulação dos dados e a análise estatística foram finalizadas em setembro de 2007.

3. Análise da calibração dos examinadores

O presente estudo foi conduzido por dois examinadores calibrados (um periodontista e um radiologista), os quais apresentaram um coeficiente de concordância intra-classe superior a 85% para ambas as avaliações clínica e radiográfica.

4. Dados da amostra estudada

Os dados clínicos e sócio-demográficos dos 20 participantes, igualmente distribuídos em cada grupo experimental foram tabulados e analisados para avaliação da homogeneidade entre os mesmos no período inicial do estudo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p > 0,05$) quando foram comparados os parâmetros: idade dos voluntários, número de dentes avaliados e número de sítios com PS superior a 3 mm (TABELA 1). Em relação à estratificação de bolsas por profundidade, no início do estudo, o grupo TESTE apresentava 19,3% de bolsas rasas (PS= 4 mm), 60,8% de bolsas moderadas (PS=5 ou 6 mm) e 19,9% de bolsas profundas (PS \geq 7 mm). O grupo CONTROLE apresentava 27% de bolsas rasas, 46,7% de bolsas moderadas e 26,3% de bolsas

profundas. Em relação ao gênero, apenas um paciente de cada grupo pertencia ao gênero masculino.

TABELA 1. Características sócio-demográficas e clínicas (média e desvio-padrão) dos 20 voluntários no início do estudo.

Características da amostra	Controle	Teste	valor de p
Idade	34,6 (7,6)	32,4 (6,5)	p=0,25
Número de dentes avaliados	27,5 (3,3)	28,5 (2,8)	p=0,24
Sítios com PS > 3mm	42,2 (19,3)	46,4 (26,0)	p=0,31

Teste t de Student ($\alpha=5\%$).

5.Avaliação hematológica dos voluntários no início do estudo

A avaliação hematológica (hemograma, coagulograma e glicemia em jejum) de todos os pacientes envolvidos no período inicial do estudo demonstrou que os valores encontrados situaram-se dentro dos padrões de normalidade (TABELA 2), o que significou que os voluntários não apresentavam alteração sistêmica desta natureza que pudesse inviabilizar a execução do tratamento proposto.

TABELA 2. Média dos valores encontrados no exame hematológico dos voluntários do estudo no período inicial.

PARÂMETRO HEMATOLÓGICO	VALORES / REF	CONTROLE	TESTE
Hemácias (milhões/mm ³)	H=4,6 a 6,2 M=4,2 a 5,4	4,4	4,4
Hemoglobina (g/dL)	H=14 a 18 M=12 a 16	13,1	12,7
Hemoglob. Média (pg)	27 a 31	28,9	28,6
Hematócrito (%)	H=40 a 54 M=37 a 47	39,2	38,2
Concentração hemoglobina globular média. (g/dL)	32 a 36	32,8	33
R.D.W % ("Red Cell Distribution Width")	Até 15%	12,5	12,7
Volume globular médio (μ ³)	82 a 92	88,3	85,6
Contagem leucócitos (mm ³)	4000-10000	6200	6040
Bastões (mm ³)	120 a 500	183,7	200,2
Segmentados (mm ³)	2320 a 6500	3670	3680
Eosinófilos (mm ³)	80 a 400	240,8	239,3
Linfócitos típicos (mm ³)	840 a 3500	2096	1988
Linfocitos Atípicos (mm ³)	0 a 100	0	0
Monócitos(mm ³)	160 a 800	250	244
Tempo de Coagulação (s)	5 a 10	6,6	6
Tempo de Sangramento (s)	1 a 3	1,2	1,1
Contagem de plaquetas (mm ³)	150000 a 450000	250300	260600
Tempo de protrombina (s)	11 a 14	12	12
Tempo de tromboplastina parcial ativada(s)	70 a 100	84	87
Glicemia em jejum (mg/dL)	60 a 110	80	79,1

6.Avaliação cardiológica dos voluntários no início do estudo

Todos os pacientes recrutados para o estudo realizaram a avaliação cardiológica através do exame de eletrocardiograma. O referido exame foi avaliado por profissional da área médica, o qual não constatou alterações cardiológicas significativas nos indivíduos e os considerou aptos a participarem do estudo.

7.Análise da variação na dosagem de prostaglandina E2 (PGE2) (pg/mL) no fluido crevicular gengival (FCG), 7 e 30 dias após os tratamentos

O tratamento com etoricoxib por 7 dias reduziu significativamente ($p=0,0351$) a dosagem de PGE2 no fluido crevicular gengival, conforme pode ser visto na FIGURA 1 pela variação entre a dosagem ao final de 7 dias menos a dosagem inicial antes do tratamento. Após 30 dias, isto é, 23 dias após o término do tratamento farmacológico os valores da variação dos níveis de PGE2 foram semelhantes entre os dois grupos ($p=0,40$).

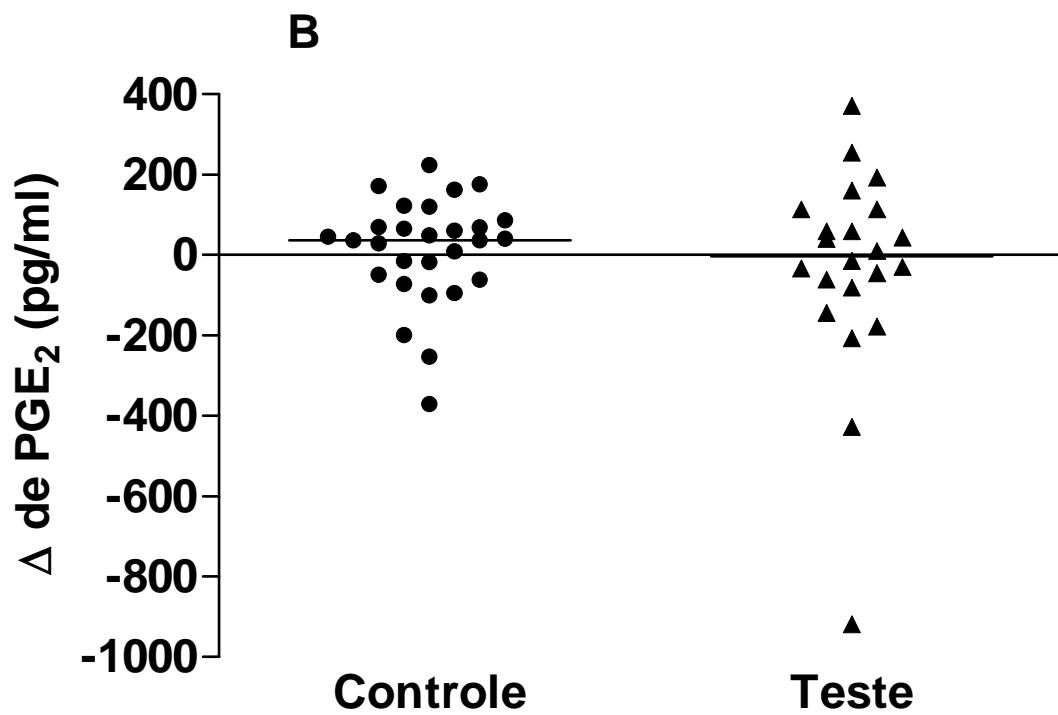
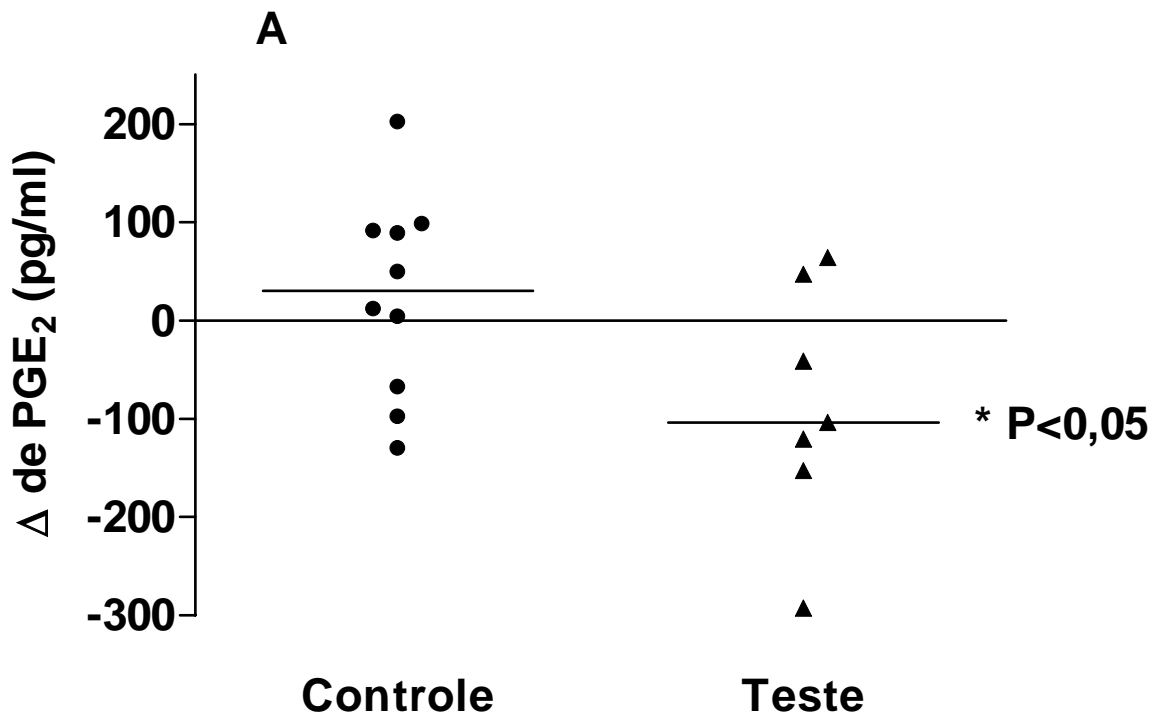


FIGURA 1 (A e B). Variações dos níveis de PGE₂ (pg/mL) no fluido crevicular gengival, nos intervalos de 7 (A) e 30 dias (B). Teste Mann Whitney.

8. Análise dos parâmetros clínicos Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Recessão Gengival (REC), Índice de Placa (IP) e Índice de Sangramento à Sondagem (SS) nos dois tempos do estudo

Ao final do período experimental não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados. No entanto, todas as variáveis apresentaram alterações significativas dentro de cada grupo entre o início e o final do estudo, com decréscimo nos valores, à exceção da recessão gengival, que apresentou aumento (PS: $p < 0.0001$; NIC: $p < 0.0001$; REC: $p = 0,0004$; IP: $p < 0,0001$). Considerando a profundidade de sondagem, constatou-se redução de 5,32 mm para 3,15 mm (diferença média de 2,17 mm) no grupo TESTE e de 5,75 mm para 3,26 mm (diferença média de 2,49 mm) no grupo CONTROLE. Redução também foi observada no nível de inserção clínica, que variou de 5,54 mm para 3,59 mm (ganho médio de 1,95 mm) no grupo TESTE e de 5,92 mm para 3,69 mm (ganho médio de 2,23 mm) no grupo CONTROLE. O IP, por sua vez, apresentou redução de 91,28% para 33,45% e de 92,17% para 26,35%, nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente. De forma semelhante, o índice de SS evidenciou redução de 77,58% para 20,14% no grupo TESTE e de 73,45% para 25,87% no grupo CONTROLE. A recessão gengival também variou após os tratamentos; no entanto, esta variação foi representada pelo aumento, e não pela redução dos valores (0,24 mm para 0,47 mm no grupo teste e de 0,21 mm para 0,48 no grupo placebo) (TABELA 3). A partir destes resultados foi possível observar que ambos os tratamentos foram capazes de promover melhora na condição clínica, porém, sem constatação de efeito adicional do etoricoxib.

TABELA 3. Parâmetros clínicos (média e desvio-padrão) no início e 30 dias após as terapias.

Parâmetro	CONTROLE		TESTE	
	Início	30 dias	Início	30 dias
PS §	5,74 (0,89)	3,26 (0,44)†	5,32 (0,44)	3,15 (0,45)†
NIC §	5,92 (1,10)	3,69 (0,80)†	5,54 (0,47)	3,59 (0,53)†
RG §	0,21 (0,26)	0,48 (0,47)‡	0,24 (0,20)	0,47 (0,26)‡
IP	92,17 (8,19)	26,35 (9,93)†	91,28 (11,56)	33,45 (16,60)†
SS	73,45 (17,89)	25,87 (12,82)†	77,58 (10,60)	20,14 (11,21)†

ANOVA em esquema de parcela subdividida ($\alpha = 5\%$)

† Alteração significativa entre o início e o final do estudo ($p < 0,0001$)

‡ Alteração significativa entre o início e o final do estudo ($p < 0,001$)

§ Média e desvio-padrão dos sítios com PS > 3mm

9. Análise dos parâmetros clínicos Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inserção Clínica (NIC) e Recessão Gengival (REC) em bolsas estratificadas conforme a profundidade de sondagem inicial, nos dois tempos de estudo

A análise a partir da estratificação das bolsas demonstrou que, ao final de estudo, houve melhora significativa nos dos parâmetros clínicos em todas as bolsas avaliadas e tal constatação foi comparável entre os grupos TESTE e CONTROLE. Dessa forma, ambas as terapias foram eficazes na redução da profundidade inicial de bolsas rasas, moderadas ou profundas, não sendo possível inferir sobre efeito adicional do medicamento empregado sobre as mencionadas variáveis.

Em termos numéricos, as bolsas inicialmente rasas (PS=4 mm) apresentaram redução na PS de 4,0 mm para 2,59 mm e 2,57 mm, nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente. Neste mesmo tipo de bolsa, a redução do NIC foi de 4,29 mm para 2,95 mm no grupo TESTE e de 4,23 mm para 2,99 mm no grupo CONTROLE. Por sua vez, foi observado aumento no índice de recessão de 0,40 mm para 0,49 mm no grupo TESTE e de 0,35 mm para 0,53 mm no grupo CONTROLE. Em bolsas consideradas inicialmente moderadas (PS de 5 a 6 mm), o grupo TESTE apresentou redução média de PS de 5,14 mm para 3,0 mm e variação de NIC de 5,31 mm para 3,36 mm; contrariamente aos parâmetros citados, o índice de recessão foi aumentado de 0,41 mm para 0,61 mm neste grupo. As bolsas da mesma categoria no grupo CONTROLE apresentaram redução média de PS de 5,20 mm para 3,0 mm na PS, de 5,40 mm para 3,35 mm no NIC e acréscimo na recessão de 0,32 mm para 0,53 mm. Nas bolsas profundas no início do estudo (PS \geq 7 mm), foi possível observar que houve redução média da PS de 7,6 mm para 4,34 mm no grupo TESTE e de 7,68 mm para 4,22 mm no grupo CONTROLE; as reduções no NIC foram de 7,76 mm para 4,98 mm no grupo TESTE e de 7,89 mm para 4,8 mm no grupo CONTROLE; o índice de recessão, por sua vez, foi aumentado de 0,26 mm para 0,69 mm e de 0,27 mm para 0,62 mm, nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente (TABELA 4).

TABELA 4. Média e desvio-padrão dos parâmetros clínicos Profundidade de sondagem, Nível de inserção clínica e Recessão gengival no início e 30 dias após as terapias: estratificação das bolsas.

Variável de resposta	Tratamentos	Tempo	Bolsa			
			4mm	5-6mm	≥7mm	
Profundidade de sondagem (mm)	Controle	Inicial	4,00(0,00)	5,20(0,13)		7,68(0,62)
		30 dias	2,57(0,39) †	3,00(0,40) †		4,22(0,98) †
	Teste	Inicial	4,00(0,00)	5,14(0,10)		7,60(0,34)
		30 dias	2,59(0,25) †	3,00(0,25) †		4,34(0,77) †
Nível de inserção clínica (mm)	Controle	Inicial	4,23(0,40)	5,40(0,37)		7,89(0,89)
		30 dias	2,99(0,66) †	3,35(0,44) †		4,80(1,22) †
	Teste	Inicial	4,29(0,33)	5,31(0,21)		7,76(0,42)
		30 dias	2,95(0,39) †	3,36(0,28) †		4,98(1,14) †
Recessão gengival	Controle	Inicial	0,35(0,34)	0,32(0,36)		0,27(0,39)
		30 dias	0,53(0,44) ††	0,53(0,32) ††		0,62(0,42) ††
	Teste	Inicial	0,40(0,38)	0,41(0,24)		0,26(0,31)
		30 dias	0,49(0,38) ††	0,61(0,19) ††		0,69(0,42) ††

ANOVA em Esquema de Parcela Sub-subdividida/Tukey ($\alpha=5\%$)

† Alteração significativa entre o início e o final do estudo ($p<0,0001$)

†† Alteração significativa entre o início e o final do estudo ($p<0,001$)

Outra análise relacionada à estratificação das bolsas foi realizada no sentido de avaliar a significância estatística da redução da PS e ganho no NIC de acordo com a PS inicial. A partir da referida análise, foi confirmada a inexistência de diferença entre os tratamentos (redução PS – $p=0,88$ / ganho NIC= $0,79$) ao passo que foi possível confirmar que em ambos os grupos experimentais houve diferença na redução dos citados parâmetros entre os tipos bolsas avaliadas. Dessa forma, as bolsas consideradas inicialmente profundas ($PS \geq 7$ mm) apresentaram maior redução da PS (3,24 mm e 3,46 mm) e melhora do NIC (2,65 mm e 3,08 mm), nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente, do que as bolsas inicialmente moderadas ($PS= 5$ ou 6 mm), que evidenciaram redução média de PS de 2,18 mm e 2,19 mm e ganho médio do NIC de 1,94 mm e 2,05 mm nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente, As bolsas rasas ($PS= 4$ mm), por sua vez, foram as que demonstraram menores variações (redução média de PS de 1,44 mm no TESTE e 1,42 mm no CONTROLE e ganho médio de NIC de 1,44 mm e 1,24 mm, nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente) (TABELA 5).

TABELA 5. Média e desvio-padrão da redução de Profundidade de sondagem (mm) e ganho no Nível de inserção clínica (mm), 30 dias após as terapias: estratificação das bolsas.

Variável de resposta	Tratamento	Bolsa		
		Rasa	Moderada	Profunda
Redução da PS (mm)	CONTROLE	1,42 † (0,42)	2,19 † (0,48)	3,46 † (0,87)
	TESTE	1,44 † (0,25)	2,18 † (0,29)	3,24 † (0,72)
Ganho no NIC (mm)	CONTROLE	1,24 † (0,39)	2,05 † (0,38)	3,08 † (0,81)
	TESTE	1,44 † (0,25)	1,94 † (0,26)	2,65 † (1,09)

ANOVA em Esquema de Parcela Sub-subdividida/Tukey ($\alpha=5\%$)

† Diferença significativa entre os tipos de bolsa ($p<0,0001$)

10. Análise da redução igual ou superior a 2 mm na PS inicial das bolsas, 30 dias após os tratamentos

A análise estatística revelou que 30 dias após a implementação dos tratamentos a diminuição de 2 mm ou mais na PS inicial ocorreu de forma significativa nos dois grupos experimentais e esta redução de bolsas foi comparável entre os grupos TESTE e CONTROLE (redução em 77% das bolsas no grupo teste e em 72% no grupo controle ($p=0,09$) (TABELA 6 / FIGURA 2).

TABELA 6. Frequência e porcentagem de sítios que apresentaram redução igual ou superior a 2 mm na PS inicial 30 dias após os tratamentos (Porcentagem total na coluna).

Redução da bolsa ≥ 2 mm	Tratamentos	
	CONTROLE	TESTE
	N (%)	N (%)
Sim	288 (72%)	357 (77%)
Não	112 (28%)	107 (23%)

Qui-quadrado ($p=0,09$)

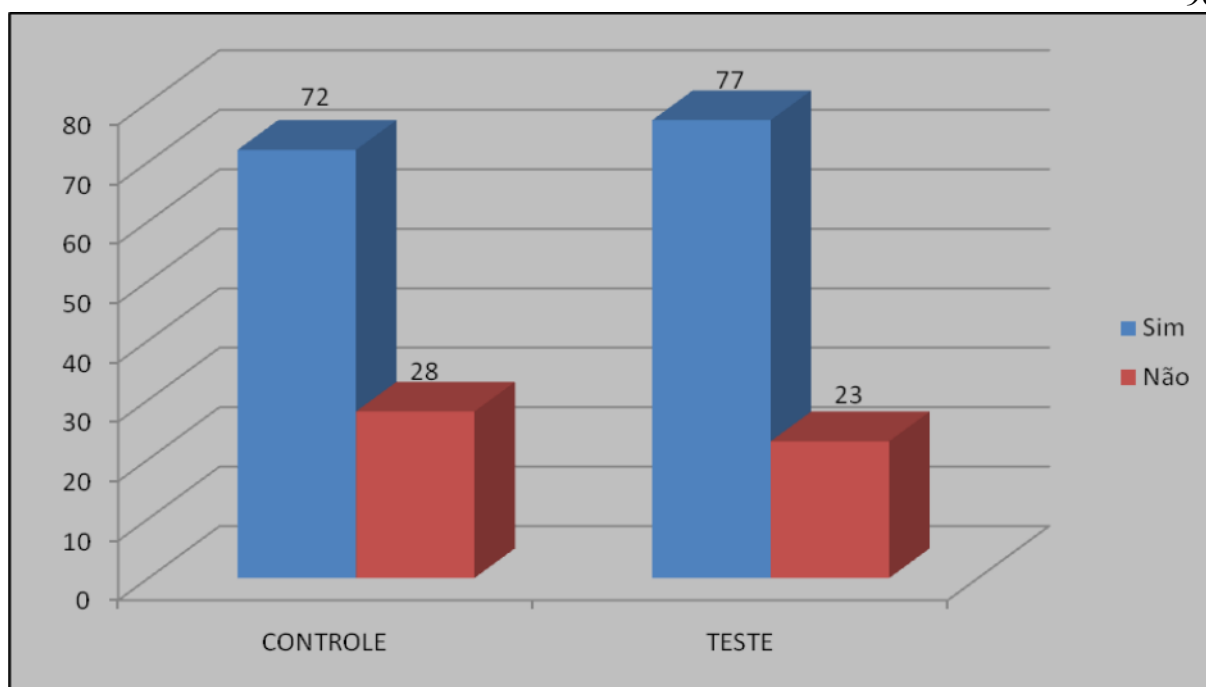


FIGURA 2. Porcentagem de sítios que apresentaram redução igual ou superior a 2 mm na PS inicial 30 dias após os tratamentos.

11. Análise do ganho de inserção igual ou superior a 2 mm, 30 dias após os tratamentos

A análise estatística dos dados permitiu concluir que ambos os tratamentos empregados foram capazes de promover redução igual ou superior a 2 mm nos valores do NIC ($p=0,23$), o que é considerado clinicamente como ganho de inserção. Em termos numéricos, no grupo TESTE, 67% das bolsas apresentaram a mencionada redução do parâmetro NIC, ao passo que no grupo CONTROLE foi observada redução em 64% (TABELA 7 / FIGURA 3).

TABELA 7. Frequência e porcentagem de sítios que apresentaram ganho de inserção clínica igual ou superior a 2 mm 30 dias após os tratamentos (Porcentagem total na coluna).

Ganho de inserção clínica $\geq 2\text{mm}$	Tratamento	
	CONTROLE N (%)	TESTE N (%)
Sim	261 (64%)	313 (67%)
Não	149 (36%)	151 (33%)

Qui-quadrado ($p=0,23$)

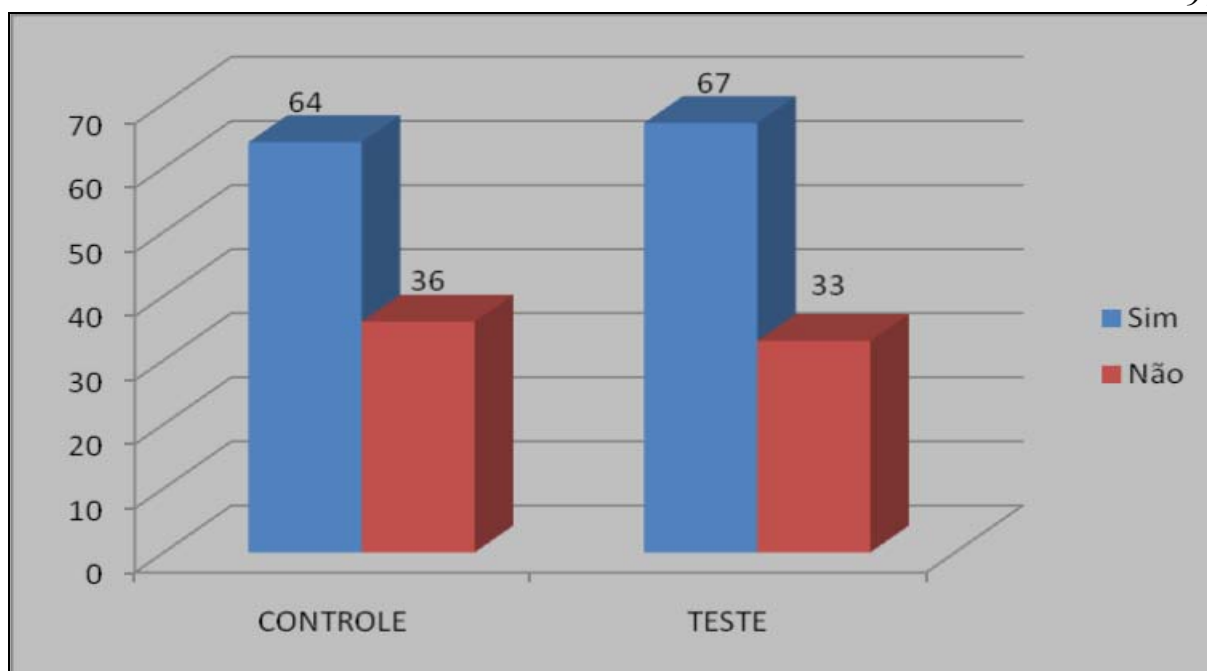


FIGURA 3. Porcentagem de sítios que apresentaram ganho de inserção clínica igual ou superior a 2 mm, 30 dias após os tratamentos.

12. Análise da associação entre o número de sítios com PS igual ou superior a 5 mm e sangramento à sondagem no início e 30 dias após os tratamentos executados

Não houve diferença significativa entre os grupos TESTE e CONTROLE ($p=0,4$) em nenhum dos tempos experimentais. Esta constatação comprovou que no início do estudo o número de bolsas ≥ 5 mm com sangramento eram comparáveis entre os grupos e que 30 dias após os tratamentos houve redução estatisticamente significativa no número de bolsas em tal condição a qual ocorreu também de forma comparável entre os grupos (melhora em 88% das bolsas do grupo TESTE e em 90% das bolsas do grupo CONTROLE) (TABELA 8 / FIGURA 4).

TABELA 8. Frequência (porcentagem) de sítios com PS igual ou superior a 5mm e sangramento à sondagem, antes e 30 dias após os tratamentos.

Tempo	Tratamentos	
	CONTROLE	CONTROLE
Início	280 (95%)	369 (94%)
30 dias	13 (5%)	23 (6%)
Total	293 (100%)	392 (100%)

Qui-quadrado ($p=0,4$)

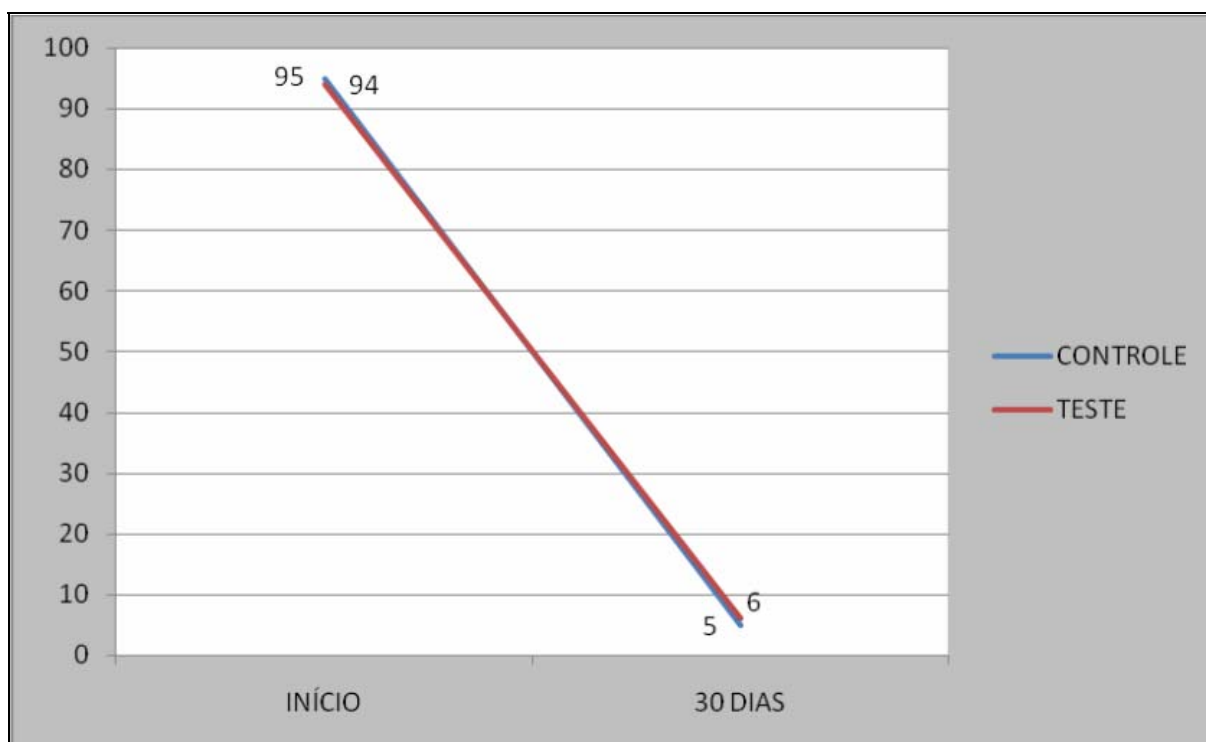


FIGURA 4. Porcentagem de bolsas com PS igual ou superior a 5 mm e sangramento nos grupos TESTE e CONTROLE, antes e 30 dias após os tratamentos.

13. Análise radiográfica da variação na distância linear (DL) 30 dias após os tratamentos

Foi detectada diferença significativa na variação da DL em função do tratamento executado ($p=0,01$). Em termos numéricos, os maiores percentuais em ambos os grupos foram de sítios que não apresentaram alteração na DL maior que 1 mm (ponto de corte), 30 dias após os tratamentos ($n=47 / 78\%$ - grupo TESTE e $n=49 / 96\%$ - grupo CONTROLE). Em relação aos sítios que obtiveram redução na DL após os tratamentos, foi visto que no grupo TESTE 12 sítios (20%) apresentaram tal redução enquanto o mencionado decréscimo foi visto em apenas 2 sítios (4%) do grupo CONTROLE. Por outro lado, aumento na DL foi observado em 1 (2%) sítio do grupo TESTE e não ocorreu em nenhum sítio do grupo CONTROLE (TABELA 9 / FIGURA 5).

TABELA 9. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração na distância linear (ponto de corte=1 mm), 30 dias após os tratamentos.

Variação na distância linear	Tratamentos	
	CONTROLE	TESTE
Aumentou DL	0 (0%)	1 (2%)
Reduziu DL	2 (4%)	12(20%)*
Não alterou	49 (96%)	47 (78%)
Total	51 (100%)	60 (100%)

Teste Exato de Fisher

*diferença estatística inter-grupos (p=0,01)

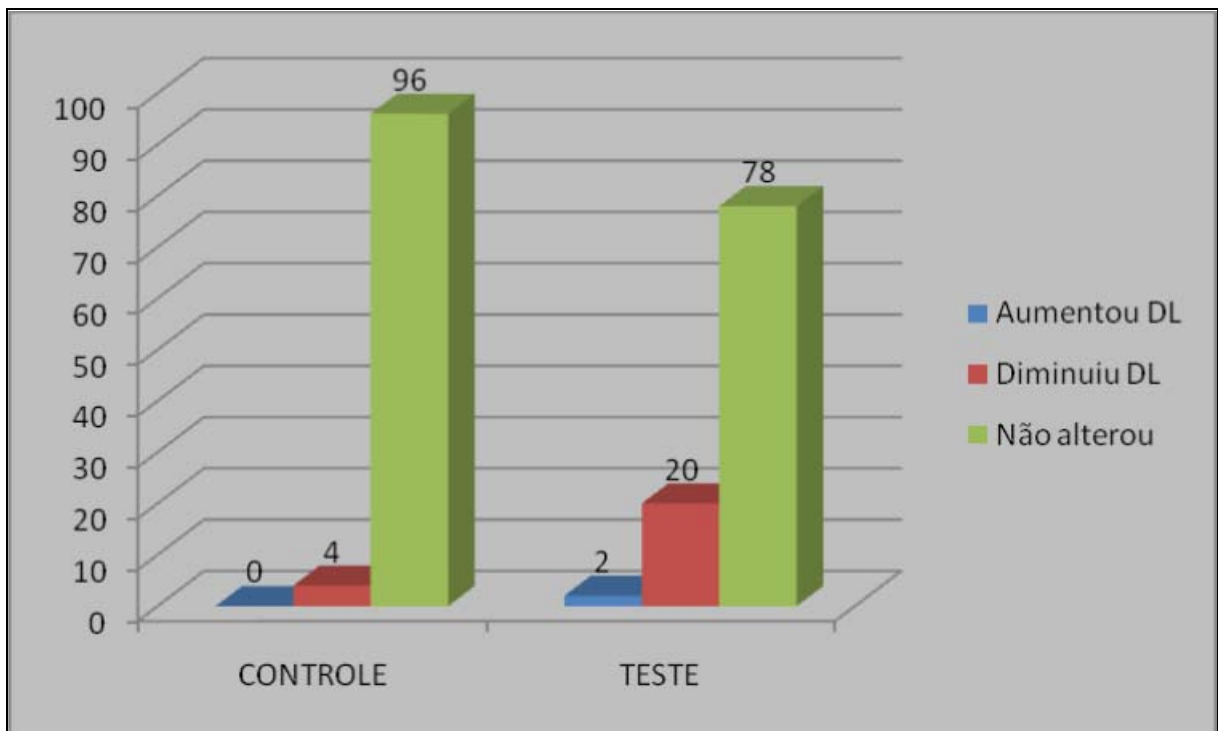


FIGURA 5. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração na distância linear (ponto de corte = 1 mm), 30 dias após os tratamentos.

14. Análise radiográfica do coeficiente de variação dos níveis de cinza 30 dias após os tratamentos

A avaliação das médias dos coeficientes de variação dos níveis de cinza (NC) dos sítios envolvidos na análise evidenciou que, no grupo TESTE, o citado parâmetro apresentou aumento de 7,06 para 7,82 (aumento médio de 0,76), 30 dias após a instituição dos

tratamentos. De forma contrária, no grupo CONTROLE foi possível observar decréscimo nos valores do parâmetro avaliado (redução média de 0,14). Apesar disso, o desdobramento estatístico da interação entre tratamento e tempo revelou que não houve diferença significativa entre os tempos (TABELA 10).

Tabela 10. Média e desvio-padrão do coeficiente de variação dos níveis de cinza dos sítios avaliados, 30 dias após os tratamentos

Variável de resposta	Tempo	Tratamentos	
		CONTROLE (n=51)	TESTE (n=60)
CV dos níveis de cinza	Inicial	8,62 (3,11) Aa	7,06 (2,26) Ab
	30 dias	8,48 (3,01) Aa	7,82 (2,22) Ab

ANOVA em Esquema de Parcela Subdividida / Teste de Tukey ($\alpha=5\%$)

- Letras distintas representam significância estatística (Maiúsculas comparam tempos dentro de cada tratamento e minúsculas comparam tratamentos em cada tempo).

15. Análise radiográfica da freqüência da variação dos níveis de cinza (NC) 30 dias após os tratamentos

A análise da freqüência das variações dos NC após os tratamentos revelou que no grupo TESTE, do total de sítios examinados, a maioria (40%) apresentou aumento nos NC (ponto de corte=5), enquanto que no grupo controle, um menor percentual de sítios obteve tal aumento (29%). Apesar das diferenças percentuais, não foi constatada diferença significativa na distribuição das alterações em função do tratamento executado, o que quer dizer que o resultado foi comparável entre os grupos TESTE e CONTROLE ($p=0,16$) (TABELA 11 / FIGURA 6).

TABELA 11. Freqüência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração nos níveis de cinza (ponto de corte=5), 30 dias após os tratamentos

Variação no Nível de Cinza	Tratamentos	
	CONTROLE	TESTE
Aumentou NC	21 (29%)	30 (40%)
Diminuiu NC	18 (25%)	22 (29%)
Não alterou	33 (46%)	23 (31%)
Total	72 (100%)	75 (100%)

Qui-quadrado ($p=0,16$)

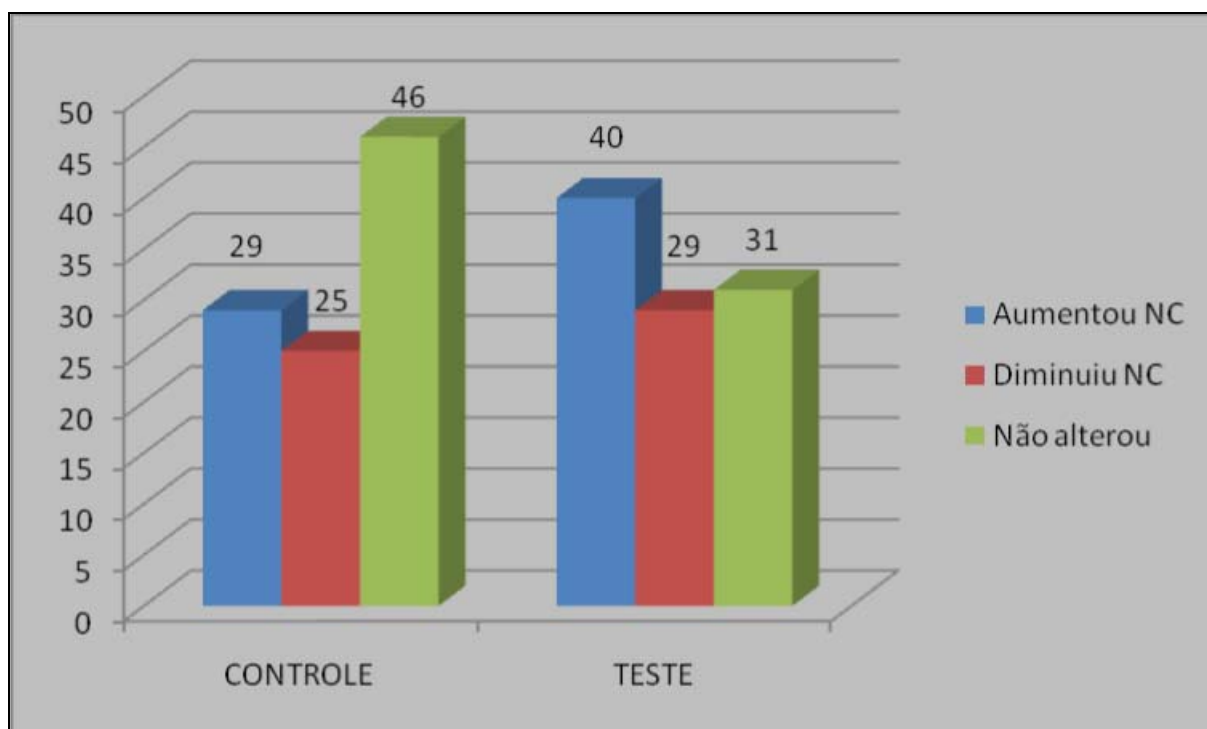


FIGURA 6. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aumento, redução ou não sofreram alteração nos níveis de cinza (ponto de corte=5), 30 dias após os tratamentos.

16. Análise radiográfica visual por negatoscópio 30 dias após os tratamentos

O teste Qui-quadrado não detectou diferença significativa na distribuição da variação na análise visual por negatoscópio em função do tratamento executado ($p=0,57$), o que significa que a distribuição dos sítios que tiveram reabsorção, neoformação ou sem alteração foi semelhante nos grupos TESTE e CONTROLE. Em termos percentuais, a avaliação comparativa entre os grupos revelou que, a maior parte dos sítios avaliados no grupo TESTE (80%) não demonstrou alteração do aspecto ósseo após os tratamentos, enquanto que 14% apresentaram aspecto compatível com neoformação e 6% evidenciaram aspecto sugestivo de reabsorção. No grupo CONTROLE, as distribuições percentuais foram semelhantes: 78% dos sítios pareceram inalterados quanto ao aspecto ósseo da crista alveolar, 13% apresentaram quadro compatível com neoformação e 9% demonstraram reabsorção (TABELA 12 / FIGURA 7).

TABELA 12. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por negatoscópio, 30 dias após os tratamentos.

Variação na análise visual por negatoscópio	Tratamentos	
	CONTROLE	TESTE
Reabsorção	11 (9%)	7 (6%)
Neoformação	16 (13%)	18 (14%)
Sem alteração	96 (78%)	102 (80%)
Total	123 (100%)	127 (100%)

Qui-quadrado ($p=0,57$)

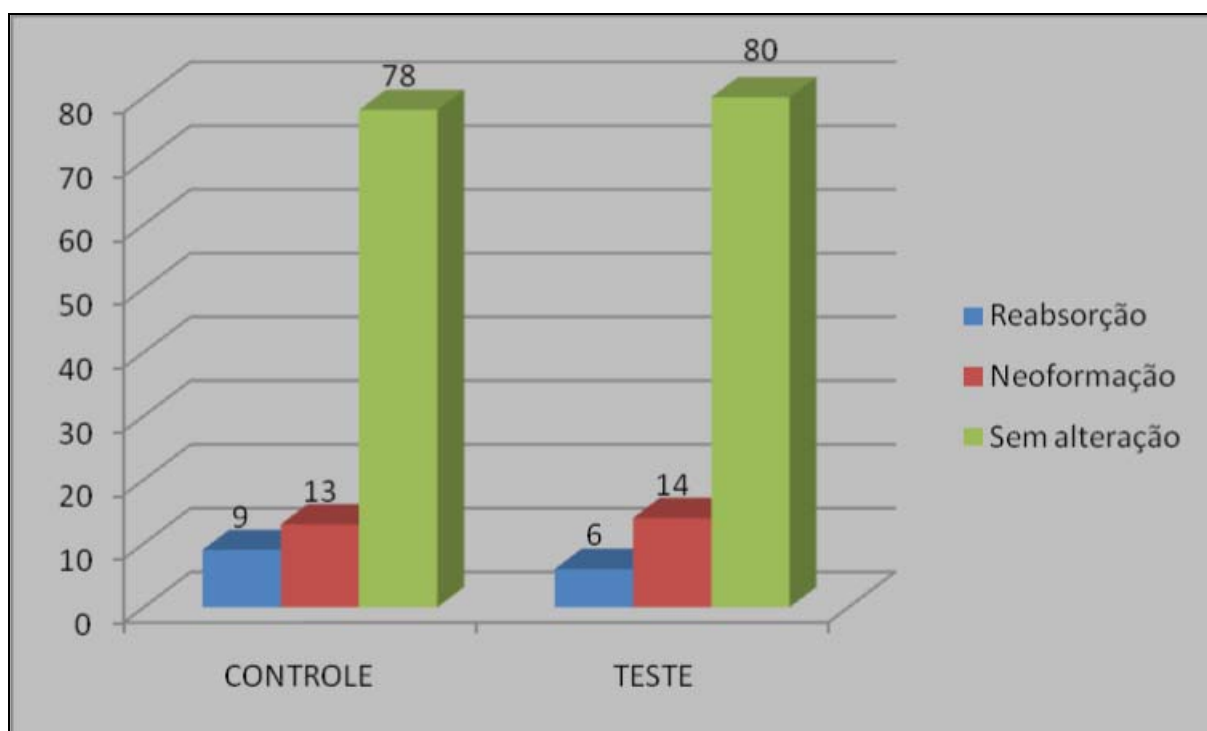


FIGURA 7. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por negatoscópio, 30 dias após os tratamentos.

17. Análise radiográfica digital (visual por vídeo) 30 dias após os tratamentos

Na comparação inter-grupos, os dados obtidos mostraram que não houve diferença estatística na distribuição das variações em função do tratamento executado ($p=0,34$), o que representa que a frequência de alterações (reabsorção, neoformação ou sem alteração) foi semelhante nos grupos TESTE e CONTROLE. Percentualmente, a maioria dos

sítios avaliados no grupo TESTE (44%) apresentou situação óssea compatível com neoformação, 30% não relacionou-se à neoformação ou reabsorção, ou seja, mantiveram-se inalterados e 26% sofreram reabsorção. Já no grupo CONTROLE, 49% evidenciaram aspecto radiográfico sugestivo de neoformação ao tempo que 31% foram reabsorvidos e 20% não evidenciaram alteração da crista óssea no mesmo intervalo de tempo (TABELA 13 / FIGURA 8).

TABELA 13. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por vídeo, 30 dias após os tratamentos.

Variação da análise visual por vídeo	Tratamentos	
	CONTROLE	TESTE
Reabsorção	24 (31%)	25 (26%)
Neoformação	39 (49%)	43 (44%)
Sem alteração	16 (20%)	29 (30%)
Total	79 (100%)	97 (100%)

Qui-quadrado ($p=0,34$)

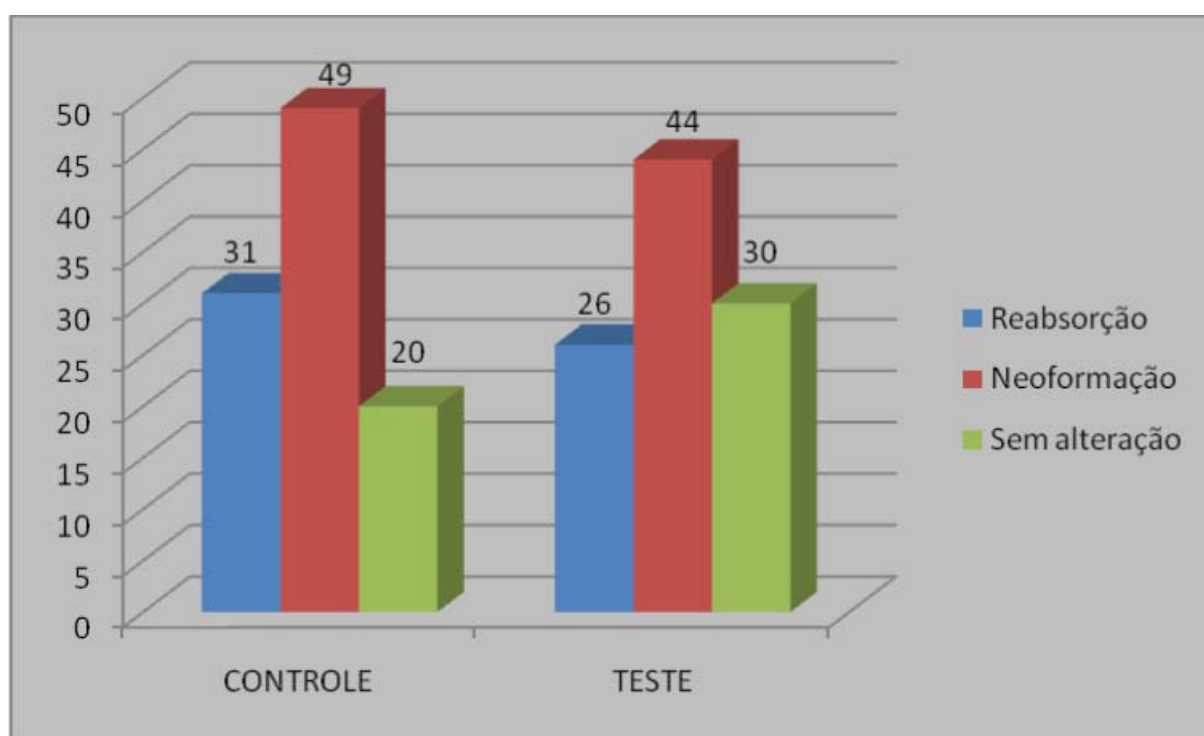


FIGURA 8. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar na análise visual por vídeo, 30 dias após os tratamentos.

18. Análise por subtração radiográfica digital (SRD) 30 dias após os tratamentos

A avaliação comparativa inter-grupos revelou que, segundo a análise por subtração radiográfica digital, não foi detectada diferença significativa na distribuição das variações em função do tratamento executado ($p=0,91$), o que denota que a distribuição dos sítios que tiveram reabsorção, neoformação ou sem alteração foi semelhante nos grupos TESTE e CONTROLE. Do total de sítios avaliados no grupo TESTE, 55% apresentaram neoformação, 20% evidenciaram reabsorção e 25% dos sítios permaneceram inalterados quanto ao aspecto radiográfico da crista óssea alveolar no período de reavaliação. No grupo CONTROLE houve semelhança nas distribuições dos aspectos radiográficos encontradas vistos no grupo TESTE, onde a maioria dos sítios (52%) apresentou similar neoformação, 27% dos sítios não se alteraram e 21% apresentaram aspecto compatível com reabsorção (TABELA 14 / FIGURA 9).

TABELA 14. Freqüência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar segundo a análise por subtração radiográfica digital, 30 dias após os tratamentos.

Variação da análise por subtração digital	Tratamentos	
	CONTROLE	TESTE
Reabsorção	14 (21%)	13 (20%)
Neoformação	34 (52%)	37 (55%)
Sem alteração	18 (27%)	17 (25%)
Total	66 (100%)	67 (100%)

Qui-quadrado ($p=0,91$)

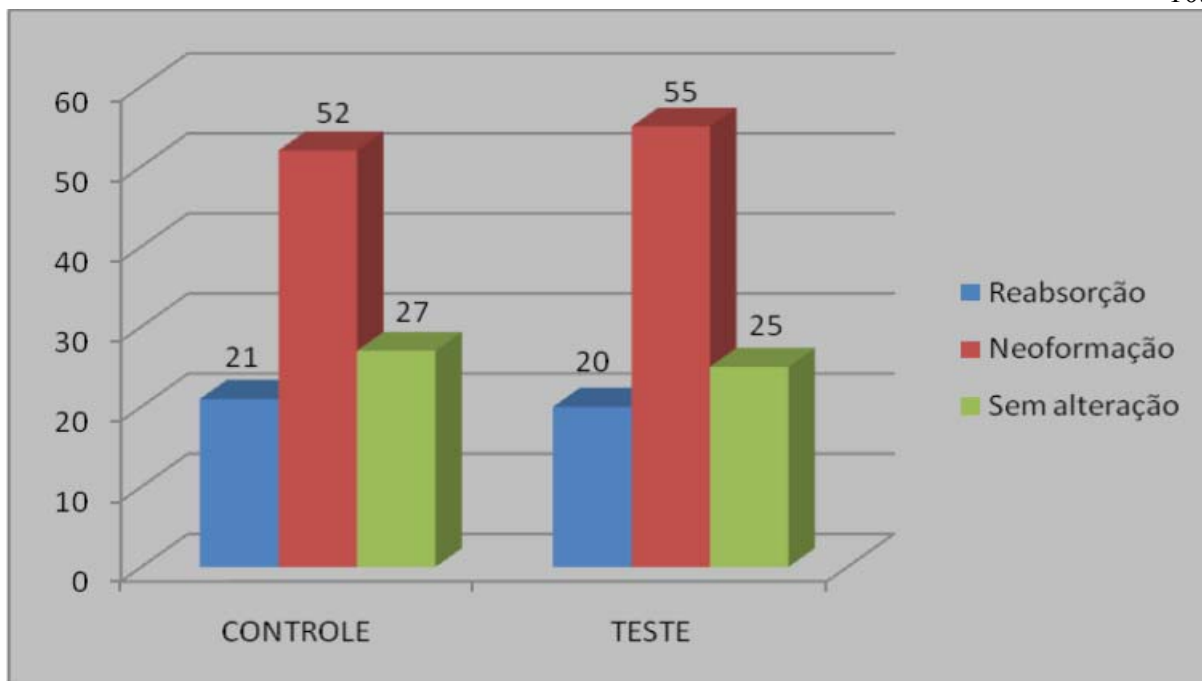


FIGURA 9. Frequência (porcentagem) de sítios que apresentaram aspecto radiográfico compatível com reabsorção, neoformação ou ausência de alteração da crista óssea alveolar segundo a análise por subtração radiográfica digital, 30 dias após os tratamentos.

19. Avaliação da sensibilidade dos métodos de análise radiográfica (visual por negatoscópio, visual por vídeo e subtração radiográfica digital)

Foi possível observar a maior sensibilidade apresentada pelos métodos digitais em relação ao método convencional por negatoscópio, através da diminuição do número de sítios que foram classificados como inalterados após os tratamentos (análise visual por negatoscópio – 80% e 78%, para os grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente; análise visual por vídeo – 30% e 20%; para os grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente; análise por subtração digital – 21 e 27%, nos grupos TESTE e CONTROLE, respectivamente (FIGURA 10).

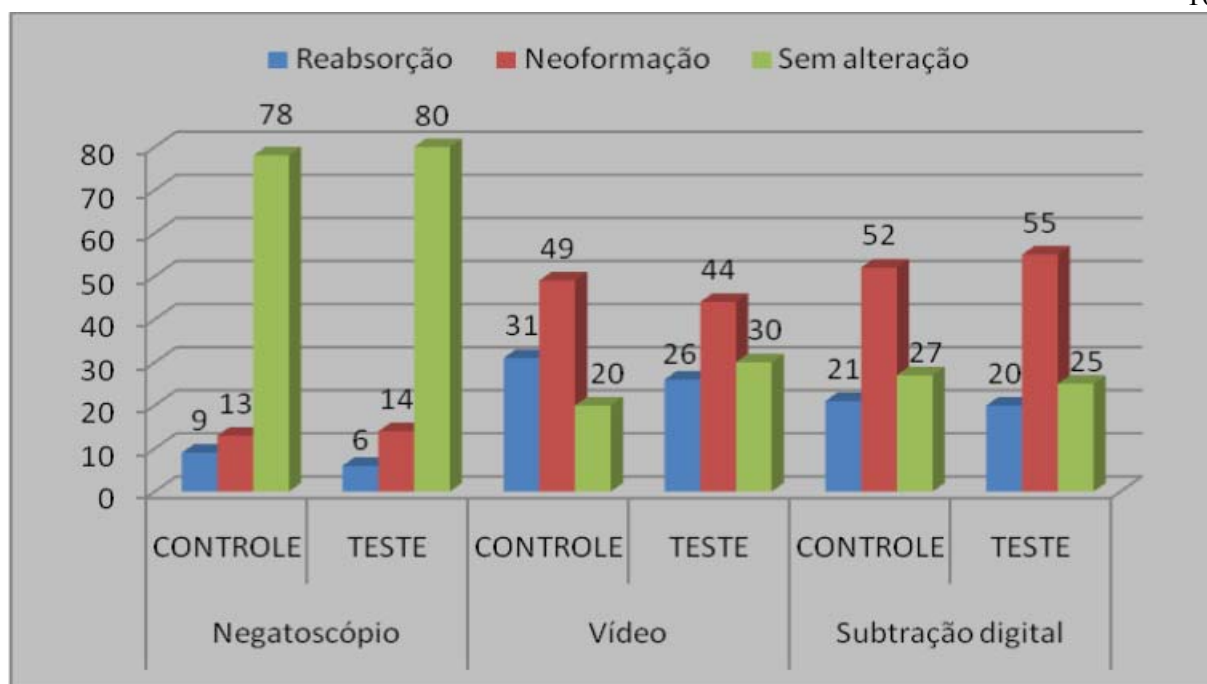


FIGURA 10. Avaliação dos métodos de análise radiográfica (visual por negatoscópio, visual por vídeo e subtração radiográfica digital): análise da sensibilidade dos métodos.

20. Avaliação dos efeitos colaterais apresentados pelos voluntários do estudo durante o emprego da terapia farmacológica

Durante a implementação da terapia farmacológica, foi constatado que, dentre todos os voluntários que participaram do estudo, apenas 1 voluntário pertencente ao grupo TESTE relatou gosto amargo na boca. Ademais, nenhum outro efeito colateral foi mencionado.

IV. DISCUSSÃO

IV. DISCUSSÃO

A avaliação preliminar dos voluntários recrutados para o presente estudo comprovou a homogeneidade da amostra e garantiu que as comparações estabelecidas foram baseadas em indivíduos que apresentavam características comparáveis no início do estudo, aspecto que confere maior fidedignidade aos dados obtidos.

Os resultados dos exames médico, hematológico e cardiológico dos pacientes envolvidos demonstraram condição compatível com saúde, o que possibilitou considerá-los como aptos à intervenção clínica e farmacológica. A realização de judiciosa anamnese e exames complementares minimizou a possibilidade de “vieses” de pesquisa decorrentes da inclusão de fatores modificadores da patogênese da periodontite, a exemplo de desordens endócrinas / imunológicas ou existência de hábitos psicossociais como o tabagismo, que pudessem influenciar significativamente na veracidade dos dados obtidos (BUCHMANN *et al.*, 2002). Adicionalmente, o exame cardiológico proveu informações a respeito da possível presença de anormalidades cardíacas e uma vez que estas não foram diagnosticadas, o uso de fármacos do grupo dos AINES seletivos não apresentou contra-indicações neste sentido. A cautela no uso por pacientes portadores de alterações cardiológicas se justificou pela ocorrência de efeitos colaterais graves desta natureza quando do uso desta classe de fármacos, sobretudo relacionado ao seu uso crônico (CANNON *et al.*, 2006). De fato, no decorrer do estudo, apenas um único efeito colateral relacionado ao uso do etoricoxib foi relatado, sendo o mesmo considerado sem gravidade (gosto amargo). Presume-se que o favorável perfil de efeitos adversos tenha se devido ao curto período de tempo em que ele foi empregado (sete dias) em conjunção à ação altamente seletiva para COX2, que vincula-se a um menor índice de efeitos adversos gastrointestinais (HUNT *et al.*, 2003).

Buscando avaliar a ação farmacológica do etoricoxib e possível efeito adicional a curto prazo do seu uso associado à terapia periodontal não cirúrgica (raspagem e alisamento radicular / orientação de higiene oral), foi realizada uma análise do comportamento do mediador inflamatório prostaglandina E2 (PGE2) no fluido crevicular gengival (FCG). Tal análise se justifica pelo fato do citado mediador ser potencialmente inibido pelo uso do AINE ao mesmo tempo em que tem sido relatada sua estreita relação com o processo de reabsorção óssea alveolar visto na periodontite, possivelmente através da ativação de osteoclastos (BEZERRA *et al.*, 2000; HOLZHAUSEN *et al.*, 2002; BUDUNELLI *et al.*, 2002; AZOUBEL *et al.*, 2007). Em estudo atual, Airila-Mansson *et al.* (2006) apontaram a PGE2 como o mais potente mediador bioquímico da inflamação, o qual desempenha relevante papel

na patogênese da doença periodontal. Segundo os pesquisadores, a presença de PGE2 indica atividade biológica inata que pode refletir eventos celulares e biológicos que ocorrem durante a resposta inflamatória e destrutiva como resultado direto da interação hospedeiro-patógeno. Particularmente em relação à periodontite agressiva, estudos igualmente recentes demonstraram que os neutrófilos destes pacientes são hiper-reativos e sua atividade aumentada é responsável pela exacerbada destruição tecidual; sendo assim, a resposta inflamatória local nos mesmos é caracterizada por secreção aumentada de mediadores inflamatórios de origem neutrofilica no fluido crevicular gengival, inclusive a PGE2 (KANTARCI; OYAIZU; VAN DYKE, 2003). Outro trabalho atual reiterou as afirmações anteriores ao demonstrarem que os monócitos do paciente com periodontite agressiva são hiper-reativos a lipopolissacarídeos (LPS) e produzem grandes quantidades de PGE2, que podem exacerbar a doença periodontal e promover a perda óssea (LI *et al.*, 2006). No presente estudo, a avaliação da variação de PGE2 após 7 dias demonstrou que o etoricoxib foi capaz de reduzir significativamente os níveis de PGE2 neste período em que estava sendo administrado ($p=0,0351$). Este achado sugere que o etoricoxib alcançou níveis séricos suficientes para que a ação antiinflamatória se estabelecesse. Uma vez que a ação do etoricoxib é justamente centrada na inibição da biossíntese de PGE2, já era esperado que houvesse redução da mesma (RIENDEAU, PERCIVAL, BRIDEAU, 2001; HUNT *et al.*, 2003; CANNON *et al.*, 2006). De fato, os resultados de importante estudo (JEFFCOAT *et al.*, 1995) revelaram que indivíduos portadores de periodontite crônica, os quais foram tratados com cetorolaco por 6 meses sem associação com a terapia mecânica, evidenciaram redução significativa dos níveis de PGE2 aos 3 e 6 meses e, adicionalmente, os voluntários do grupo teste apresentaram ganho ósseo, contrariamente ao grupo controle, que demonstrou reabsorção. Em vista dos resultados obtidos e das discussões a serem travadas, torna-se premente discutir o tempo de uso do antiinflamatório (7 dias) e o tempo em que as avaliações clínicas e radiográficas foram realizadas. De fato, tais períodos podem ser considerados como reduzidos para a investigação; porém, é essencial enfatizar que o presente estudo se propôs a fazer uma análise a curto prazo dos parâmetros envolvidos. Adicionalmente, o objetivo do uso do fármaco por 7 dias, concomitantemente ao tratamento mecânico, foi verificar se o etoricoxib poderia promover efeito adicional sobre o processo cicatricial inicial, que cursa geralmente com eventos inflamatórios que, por sua vez, podem estar associados ao trauma gerado pela intervenção mecânica (COBB, 1996) e isso se torna particularmente importante em pacientes portadores de periodontite agressiva, os quais, segundo importantes trabalhos, podem apresentar padrão de macrófagos hiper-responsivos que relacionam-se à produção exacerbada de PGE2 e

reabsorção óssea (POULIOUT *et al.*, 2000). Neste ensejo, vale ressaltar recente publicação de Airila-Mansson *et al.* (2006) que, em análise de 113 pacientes, reiteraram que doenças periodontais mais severas parecem relacionar-se com maior liberação de mediadores inflamatórios, a exemplo da PGE2.

No presente estudo, a avaliação da variação da PGE2 no FCG 30 dias após a instituição dos tratamentos almejou investigar se no período de reavaliação (ou seja: trinta dias após a finalização da terapia farmacológica) ainda poderia ser observado efeito adicional do etoricoxib sobre os níveis do citado mediador e constatou-se que os grupos TESTE e CONTROLE apresentaram valores estatisticamente comparáveis ($p=0,40$). Tal observação era igualmente esperada, uma vez que o uso do medicamento foi finalizado no 7º dia e, portanto, já havia sido completamente excretado do organismo. Tendo em vista os dados obtidos no presente estudo, sobretudo os radiográficos que serão ainda discutidos, foi possível inferir que a redução dos níveis de PGE2 durante os estágios iniciais pode ter promovido discreto efeito benéfico sobre a condição óssea, a partir de uma modulação mais efetiva da resposta imunoinflamatória do hospedeiro, resultando em possível ação adicional à terapia não cirúrgica. A importância desta inferência reside na observação que, a médio e longo prazo, a redução dos níveis de PGE2 pode cursar com melhora da condição clínica e ganho ósseo (ZANOTTI *et al.*, 2001; PAQUETTE *et al.* (2000); AIRILA-MANSSON *et al.*, 2006). Isto pode representar um benefício adicional do uso de AINE associado à terapia não cirúrgica, que por si só pode ser uma causa de agressão aos tecidos periodontais e exacerbação inicial da resposta inflamatória. Portanto, é possível que o uso do etoricoxib por 7 dias, concomitantemente à terapia mecânica não cirúrgica tenha contribuído para modular uma eventual resposta inflamatória à terapia “*per se*”, ampliando seu benefício sobre a condição periodontal. Nota-se que com trinta dias, a variação dos níveis de PGE2 em relação ao tempo no nível zero, isto é, antes do tratamento, tendeu a zero em ambos os grupos, sugerindo que algum grau de inflamação permanece com a produção deste mediador, independente do tratamento utilizado. Este dado sugere que a modulação do referido mediador, a longo prazo, pode ser importante para a melhoria das condições óssea e clínica. Pode-se conjecturar ademais que se o tratamento farmacológico fosse estendido até o tempo final do estudo (30 dias), possivelmente a alteração na dosagem de PGE2 do grupo TESTE teria sido constatada de forma mais expressiva, em função dos níveis séricos da droga (JEFFCOAT *et al.*, 1995); por outro lado, faz-se necessária a avaliação racional sobre a implícita razão risco-benefício do uso prolongado para a finalidade que se destina pesquisar (terapia adjunta à RAR) (REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003).

A avaliação dos parâmetros clínicos profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) demonstrou que não houve diferença entre os grupos, o que permite sugerir que não foi constatado efeito adicional do antiinflamatório empregado sobre os referidos índices. Porém, é importante observar que houve significativa melhora clínica em ambos os grupos experimentais após a implementação dos tratamentos, com redução média de PS da ordem de 2,48 mm no grupo TESTE e 2,17 mm no grupo CONTROLE e redução média no NIC de 1,95 mm no grupo TESTE e 2,23 mm no grupo CONTROLE. Ainda analisando os dados relativos à PS e NIC, ao avaliar-se a frequência e porcentagem de bolsas que obtiveram redução igual ou superior a 2 mm após os tratamentos, constatou-se que tal redução tanto na PS (77% das bolsas do grupo TESTE e 72% no grupo CONTROLE) quanto no NIC (67% das bolsas do grupo TESTE e 64% das bolsas do grupo CONTROLE) ocorreu de forma significativa em ambos os grupos, o que de acordo com relevantes trabalhos científicos pode ser considerado como uma redução clinicamente significativa ou ainda como sítios responsivos ao tratamento (COBB, 1996; BERGLUNDH *et al.*, 1998; ARMITAGE, 1999; HUGHES *et al.*, 2006). A literatura suporta os achados do presente estudo ao demonstrarem que ensaios clínicos que compararam a associação de outros AINES com a terapia não cirúrgica à terapia não cirúrgica isolada, em pacientes portadores de periodontite agressiva, encontraram resultados similares, isto é, melhora clínica independentemente da terapia sistêmica instituída (REDDY *et al.*, 1993; JEFFCOAT *et al.*, 1991).

A revisão da literatura correlata demonstra que também os estudos envolvendo pacientes portadores de periodontite crônica, que associaram AINE à RAR e comparam o efeito desta terapia associada à RAR isolada, apresentam resultados semelhantes aos encontrados no presente trabalho. De fato, a expressiva maioria deles afirma ter verificado redução significativa da PS e ganho de inserção clínica após ambos os tratamentos, sem contudo, ter sido constatada diferença entre o grupo que usou ou não o AINE (HEASMAN *et al.*, 1989; HEASMAN *et al.*, 1994; HAFFAJEE *et al.*, 1995; BRAGGER *et al.*, 1997; NG, BISSADA, 1998; CAVANAUGH *et al.*, 1998). Contrariamente, recente trabalho (ARAS *et al.*, 2007) mostrou que, 6 semanas após a terapia periodontal não cirúrgica, houve maior redução na PS no grupo em que o AINE naproxeno sódico foi associado à RAR (redução média de 1,75 mm no grupo teste e 1,41 mm no grupo controle) e os pesquisadores atribuíram tal diferença à inibição de mediadores inflamatórios, a qual foi acentuada pelo uso concomitante do AINE. Tendo em vista estes resultados, torna-se premente discutir que, embora o citado trabalho possibilite a inferência sobre o efeito adicional do AINE, é imprescindível compará-lo à redução do mesmo parâmetro obtida no grupo CONTROLE do

presente estudo, onde foi possível observar alterações mais relevantes (redução média de 2,48 mm). Isto sugere que a melhora atribuída à RAR isoladamente foi superior em relação à redução de PS obtida no grupo teste do estudo com o qual foi estabelecida a comparação (ARAS *et al.*, 2007) e tal constatação coloca em questão o benefício adicional do AINE, já que o emprego isolado da RAR foi capaz de promover resultados mais expressivos e satisfatórios; soma-se a isso o fato de que os autores sugeriram um possível efeito positivo sobre as enzimas mieloperoxidase e elastase no fluido crevicular gengival, mas não comprovaram significância estatística desse resultado.

Outro aspecto importante a ser discutido diz respeito à representatividade do ganho de NIC obtido no presente estudo. É imperativo pontuar que o valor clínico deste ganho (média de ganho de 1,95 mm no grupo TESTE e de 2,23 mm no grupo CONTROLE) é confirmado quando os mencionados dados são comparados com os resultados de outros trabalhos que avaliaram o uso adjunto de AINES em pacientes com periodontite agressiva. Jeffcoat *et al.* (1991), na reavaliação de três meses após tratamento de RAR associada ao uso de naproxeno sódico, constatou ganho médio de inserção de 0,41 mm ao passo que no trabalho de Reddy *et al.* (1993), foi obtido ganho máximo de inserção de 0,86 mm, três meses após instituição de RAR associada ao uso sistêmico de meclufenamato sódico. Presume-se que o relevante ganho de inserção observado no estudo em questão pode ser em parte justificado pelo fato da intervenção mecânica ter sido executada por um periodontista calibrado e experiente, enquanto que nos estudos anteriormente citados, o mesmo procedimento foi realizado por um profissional de nível técnico (técnico em higiene dental ou higienista dental). Tal afirmação obtém lastro científico nas considerações realizadas por Drisko (1995), que demonstrou ganho médio de inserção de 1,2 mm após RAR em estudo onde tal procedimento foi executado por especialista ao passo que enfatizou a importância da experiência e destreza na RAR para a obtenção de resultados clínicos satisfatórios. Ainda nesse contexto, estudos mais atuais envolvendo pacientes portadores de periodontite agressiva mostraram média de ganho de inserção comparáveis aos do presente estudo após realização de RAR por profissional da área de Periodontia. Buchmann *et al.* (2002), por exemplo, relataram média de ganho de inserção da ordem de 2,23 mm, três meses após realização de terapia mecânica associada à antibioticoterapia ao passo que Hughes *et al.* (2006) evidenciaram ganho de inserção da ordem de 1,77 mm apenas dez semanas após terapia mecânica isolada.

Buscando investigar a possível correlação entre a profundidade de sondagem inicial e o tipo de resposta clínica após a instituição dos tratamentos, foi realizada uma análise considerando a estratificação das bolsas, onde observou-se que bolsas inicialmente rasas,

moderadas ou profundas responderam de forma muito favorável e significativa ($p < 0,0001$) a ambos os tratamentos instituídos, sendo estes resultados evidenciados pela redução de PS e ganho no NIC. Particularmente em relação à este tipo de investigação, como também não houve diferença entre os tratamentos implementados ($p > 0,05$), mais uma vez atribuiu-se a melhora clínica ao tratamento de remoção do fator etiológico primário (terapia não cirúrgica), e portanto, não constatou-se efeito diferencial da terapia farmacológica instituída. A partir dessa análise mais detalhada, foi confirmado que bolsas inicialmente mais profundas apresentaram um potencial de ganho estatisticamente superior ao demonstrado pelas bolsas inicialmente rasas ou moderadas ($p < 0,0001$). Essa assertativa está em consonância com a revisão sistemática apresentada por Cobb (1996), a qual observou que, após realização da RAR, as reduções médias de PS e NIC foram respectivamente de 1,29 mm e 0,55 mm em bolsas moderadas, enquanto que em bolsas profundas esses valores foram de 2,16 mm e 1,29 mm. Similarmente, estudos de Buchmann *et al.* (2002) e Guerrero *et al.* (2005), que associaram antibioticoterapia à RAR no tratamento de pacientes portadores de periodontite agressiva, observaram que as médias de redução de PS e ganho de NIC em bolsas inicialmente profundas foram estatisticamente superiores às obtidas para bolsas rasas e moderadas. Da mesma forma, Zanatta *et al.* (2006) apresentaram resultados com valores comparáveis aos observados no presente estudo, confirmando a melhor resposta clínica de bolsas inicialmente profundas após a instituição da RAR; neste último estudo, constatou-se redução média de PS de 1,65 mm e ganho de NIC de 1,32 mm em bolsas moderadas, enquanto que foram obtidos redução de PS de 2,61 mm e ganho de NIC de 1,92 mm em bolsas inicialmente profundas, um mês após a terapia não cirúrgica. Ainda neste contexto, diversos estudos prévios da literatura sustentam essa premissa e reforçam os resultados do presente estudo (NORDLAND *et al.*, 1987; HAMMERLE, JOSS, LANG, 1991; KALDAHL *et al.*, 1988; AL-JABURI *et al.*, 1988; DRISKO *et al.*, 1995; DRISKO, 1996). Vale salientar que apesar do respaldo científico, a opinião dos pesquisadores não é unânime quanto a tal achado e alguns estudos sustentam que o aumento na profundidade da bolsa periodontal está diretamente relacionado ao grau de dificuldade no debridamento completo e adequado, que por sua vez, pode vincular-se à reduzida melhora clínica (WAERHAUG, 1978; RABBANI, ASH, CAFFESSE, 1981; PREBER, BERGSTROM, 1985).

Reportando-se ao parâmetro RG como um dos indicadores relacionados ao nível de inserção clínica, no presente estudo foi possível constatar que houve aumento significativo na média do citado parâmetro após ambos os tratamentos. Como a RG relaciona-se à seqüela da doença e à perda de inserção, uma avaliação superficial poderia sugerir que o resultado

obtido foi insatisfatório. No entanto, é bem descrito na literatura científica que o resultado cicatricial da RAR cursa com a ocorrência, em algum grau, de recessão, sendo, portanto, considerada como uma seqüela esperada. Tal achado pode ser alicerçado por estudo que apresentou média de recessão de 0,42 mm em pacientes com periodontite crônica, após o mesmo intervalo avaliado pelo estudo em questão (30 dias) (ZANATA *et al.*, 2006) e por pesquisa que verificou média de recessão de 0,34 mm, 10 semanas após a RAR (HUGHES *et al.*, 2006). No entanto, o que merece ser destacado é que, apesar de estatisticamente significativas ($p < 0,001$), as médias de aumento da RG após tratamentos não são consideradas como clinicamente relevantes (aumento máximo de 0,3 mm). Sendo assim, é possível sugerir que em ambos os grupos TESTE e CONTROLE, de fato houve ganho de inserção clínica, já que a redução de PS foi significativa ao passo que o aumento da recessão foi mínimo. Isso valoriza os resultados do presente estudo, uma vez que o parâmetro NIC é considerado como o melhor indicador do grau de destruição periodontal (WILSON, KORNMAN, 1996; BUCHMANN *et al.*, 2002). Waerhaug (1978); Caton, Zander (1979), em consistentes trabalhos prévios, corroboram os mencionados achados, ao esclarecerem que o resultado cicatricial após RAR normalmente ocorre com o restabelecimento do epitélio juncional de inserção à superfície radicular e que tal evento já se inicia de 1 a 2 semanas após a RAR. Ainda neste ensejo, Collins, Offenbacher, Arnold (1993), em estudo que empregou terapia antibiótica combinada à RAR em pacientes portadores de periodontite refratária, observaram ganho de inserção 6 semanas após a implementação das terapias.

Outro dado importante a ser discutido é referente à comparação de bolsas com PS igual ou superior a 5 mm e presença de sangramento antes e após os tratamentos. Foi possível constatar que houve uma redução significativa da referida condição em ambos os grupos tratados, permanecendo uma pequena quantidade das mesmas após as terapias. A importância desse resultado centra-se no fato de que a remanescência de bolsas com 5 mm ou mais associadas ao sangramento é considerada como critério discriminante da necessidade de retratamento (SMITH *et al.*, 2002). Isso significa que ambas as terapias instituídas no nosso presente estudo foram capazes de reduzir significativamente essa necessidade, o que certamente contribuiu para o controle da doença. Necessário pontuar que como essa melhora ocorreu de forma similar e comparável entre os grupos ($p = 0,40$), presume-se que realmente não houve incremento de efeito do etoricoxib sobre o aspecto clínico observado, tendo sido a RAR isoladamente eficaz. Por outro lado, apesar da constatação de nítida melhora, a permanência de um reduzido percentual de bolsas de 5 mm ou mais com sangramento após a instituição dos tratamentos denotou a margem de insucesso ocorrida (6% no grupo TESTE e

5% no grupo CONTROLE). Tal repercussão clínica desfavorável é amplamente relatada pela literatura científica concernente ao estudo da periodontite agressiva e a afirmação de Haffajee *et al.* (2004) corrobora esse achado: “Enquanto os dados gerais indicam melhora clínica, os indivíduos variam em suas respostas à terapia”. Sendo assim, os percentuais de insucesso obtidos no presente trabalho estão de acordo com outros estudos que suportam que, a despeito da efetividade da terapia associada à remoção de causa (tratamento não cirúrgico), alguns pacientes e sítios não respondem adequadamente à mesma. Kaldahl *et al.* (1996) afirmaram que a incidência de sítios que apresentam evolução da doença periodontal, definidos pela evidência de perda óssea alveolar ou deterioração nos níveis de inserção são de 1,2% a 8,6% na população não tratada e entre 2% e 4% em pacientes tratados, independentemente da modalidade terapêutica instituída. Importantes trabalhos subsequentes envolvendo periodontite agressiva reiteram esta premissa, confirmando a ocorrência de insucesso na citada patologia (média entre 1,4% e 5,3%) e enfatizam que o reconhecimento de sítios e pacientes que não respondem à terapia mecânica representa o maior desafio para o clínico (COLOMBO *et al.*, 1998; SERINO *et al.*, 2001; BUCHMANN *et al.*, 2002; HAFFAJEE *et al.*, 2004). Ainda neste contexto, Renvert, Persson (2002), em revisão sistemática que avaliou os parâmetros clínicos usados na reavaliação e seus valores predictivos em relação à perda óssea futura, concluíram que a gravidade da presença de sítios residuais reside na sua possível associação com a evolução da doença e dificuldade de manutenção. Também passível de discussão é a razão pela qual indivíduos ou sítios se mostram “refratários”, que até o momento não obteve elucidação (SOCRANSKY, SMITH, HAFFAJEE, 2002). Kurdowska, Noble, Adcock (2003) afirmaram que as razões podem centrar-se na conjunção entre peculiaridades ainda não esclarecidas de patógenos virulentos pouco usuais e pobre resposta do hospedeiro. Já Haffajee *et al.* (2004) consideraram a condição “refratária” como uma situação onde o clínico e o paciente não conseguem reduzir a carga infecciosa abaixo do nível que pode ser tolerado pela resposta inata ou adquirida e estado ambiental. Segundo o mesmo, o tratamento destes indivíduos deve incluir a investigação médica de patologias que podem interferir na condição periodontal, convencimento sobre a eliminação de hábitos perniciosos como fumo ou uso recreativo de drogas ilícitas, orientação nutricional, controle do estresse e ainda, a implementação de condutas que visem reduzir ao máximo os níveis de patógenos presentes.

A investigação do parâmetro sangramento à sondagem (SS) evidenciou resultados semelhantes aos demais parâmetros clínicos avaliados: houve melhora significativa em ambos os grupos na reavaliação de 30 dias (reduções de 57,44% e 47,58%, para os grupos etoricoxib

e placebo, respectivamente) ($p < 0,0001$), sem diferença estatística entre os grupos tratados farmacologicamente ou não ($p > 0,05$). Dessa forma, o resultado encontrado foi considerado satisfatório para todos os envolvidos e a valorização do mesmo reside na premissa que aponta a ausência de sangramento como forte indicador de ausência de atividade de doença (LANG *et al.*, 1990; CLAFFEY, EGELBERG, 1995). Importante pontuar que, embora seja uma constatação embasada cientificamente, o valor prognóstico do SS ainda é discutível e questionável, a ponto de determinados estudos o considerarem mais como uma representação matemática do que um parâmetro clinicamente significativo (NEWBRUN, 1996). Quanto à contribuição do AINE na redução do SS, não foi possível verificar qualquer efeito adicional, visto que ambos os grupos se comportaram de forma comparável a esse respeito. De fato, a revisão de trabalhos que avaliaram o efeito de diferentes AINES associados à terapia não cirúrgica demonstrou resultados que reiteram os obtidos no presente estudo, uma vez que a grande maioria afirmou ter sido evidenciada melhora do SS após ambos os tratamentos, porém, sem diferença em relação ao grupo que foi submetido à RAR isolada (HEASMAN, SEYMOUR, 1989; REDDY *et al.*, 1993; HEASMAN *et al.*, 1993a; HEASMAN *et al.*, 1994; JEFFCOAT *et al.*, 1995; DRISKO *et al.*, 1996; NG, BISSADA 1998; CAVANAUGH *et al.*, 1998). Sendo assim, os próprios pesquisadores atribuíram a melhora obtida à RAR e higiene oral. Contrariamente, apenas um estudo observou resultado superior do AINE (irrigação com aspirina a 0,3%) quando comparado ao placebo (FLEMMING *et al.*, 1995). Por outro lado, estudos mais recentes evidenciaram que pode haver piora no SS após tratamento com AINE, devido à ação trombolítica exercida sobretudo pelos inibidores não seletivos, a exemplo do ácido acetilsalicílico (SCHRODI *et al.*, 2002; ROYZMAN *et al.*, 2004), o que torna ainda mais controverso o confronto com os dados relatados pelo citado estudo de Flemming *et al.* (1995). Quanto à redução do SS após tratamento não cirúrgico, a literatura é consonante e alicerça os achados da pesquisa em questão ao revelar notórias reduções do referido índice. Exemplo disso é o trabalho de Hughes *et al.* (2006) que demonstrou redução de 34% no SS, apenas 10 dias após a terapia não cirúrgica em pacientes portadores de periodontite agressiva.

Por sua vez, a avaliação do parâmetro índice de placa possibilitou a observação de que houve redução significativa nos dois grupos entre os tempos avaliados (redução de 57,83% no grupo TESTE e de 65,82% no grupo CONTROLE) ($p < 0,0001$), mas sem ter sido constatada diferença entre os tipos de tratamento empregados ($p > 0,05$). O primeiro aspecto a ser abordado a partir dos dados obtidos diz respeito aos altos índices vistos no início do estudo. A discussão é baseada no fato de que pacientes portadores de periodontite agressiva são via de regra relacionados à reduzido IP previamente à instituição de qualquer modalidade

de terapia periodontal. É cabível sugerir que o tipo de índice empregado pode contribuir sobremaneira na inferência dos dados, e como o índice selecionado para o presente estudo foi o de Ainamo e Bay (1975), que se serve do auxílio de uma sonda exploradora para averiguação da existência de placa, presume-se que, por apresentar maior acurácia do que o exame visual isolado, forneceu valores maiores no tempo inicial. Estudo de Haffajee *et al.* (2004) discutiu exatamente esse aspecto e revelou ter encontrado elevados índices de placa em função do método de exame, que possibilitou a detecção de ínfimo acúmulo de placa durante a passagem da sonda pelas superfícies dentárias, que são automaticamente registradas como positiva. Sendo o IP um dos critérios considerados na classificação de pacientes portadores de periodontite agressiva, se faz necessária a observação, neste ensejo, de que ainda há grande dificuldade em diagnosticar e avaliar tais indivíduos e a normatização de recursos de diagnóstico, incluindo o emprego de índices específicos certamente auxiliariam a classificá-los de forma mais coerente e universal. Esta assertativa está de acordo com publicações consistentes (ARMITAGE, 1999; MOMBELLI, CASAGNI, MADIANOS, 2002; MEYER, LALLAM-LAROYE, DRIDI, 2004) que enfatizaram as limitações dos critérios de classificação e as dificuldades encontradas, sobretudo em relação à periodontite agressiva. Quanto à redução significativa observada no estudo em questão, 30 dias após a implementação dos tratamentos, convém lembrar que o IP é estreitamente vinculado ao grau de motivação do paciente. Dessa forma, os resultados obtidos reportam à importância da terapia associada à causa, que envolve a criteriosa, minuciosa e personalizada instrução de higiene oral, visando o atendimento de necessidades individuais. De fato, pesquisa desenvolvida por Ximénez-Fyvie *et al.* (2000) corroboram os achados do presente estudo quando apontam o benefício promovido pela orientação e profilaxia profissional sobre os parâmetros clínicos. Soma-se a isso o fato do atual estudo ter sido desenvolvido em um curto período de tempo, o que, indubitavelmente, está relacionado ao período de motivação inicial ao tratamento proposto (efeito “HAWTORNE”) (WILLIAMS *et al.*, 1998). Necessário pontuar também que os satisfatórios resultados obtidos reforçam a necessidade da participação do paciente como parte essencial para a obtenção da saúde periodontal, que no trabalho em questão foram demonstrados através da significativa melhora clínica, presumivelmente alcançada mediante conjunção do tratamento profissional com a colaboração (“compliance”) do voluntário. Diversas publicações reiteram os resultados explanados, ao mostrarem que reduções no IP após RAR e IHO correlacionaram-se à melhora clínica, inclusive em pacientes portadores de periodontite agressiva, como o trabalho de Xajigeorgiou *et al.* (2006) que relatou ter encontrado altos índices de placa iniciais ao passo

que constatou redução do mesmo da ordem de 45%, seis semanas após RAR. Sendo assim, numerosos estudos enfatizam que, uma vez que o fator etiológico primário da periodontite é o biofilme, o controle de placa supra aparece como um determinante crítico do sucesso (COBB, 1996; BRAGGER *et al.*, 1997; MOREIRA, FERES-FILHO, 2006).

Em síntese, os resultados clínicos encontrados no presente estudo ilustram os benefícios tangíveis, haja vista a relevante melhora alcançada. No entanto, não foi constatado efeito adicional do etoricoxib sobre os parâmetros avaliados. Tais dados permitem inferir que, de fato, a melhora clínica alcançada tenha se devido primariamente à terapia periodontal não cirúrgica. Nesse sentido, Cobb (1996), em ampla revisão da literatura, afirmou que existe comprovação científica consistente de que a RAR é considerada como padrão-ouro da terapia periodontal, sendo eficaz e suficiente para a maioria das situações clínicas. Alicerçando a prévia afirmação, trabalhos sustentam que a terapia associada à remoção da causa (terapia não cirúrgica) determina uma superfície radicular biologicamente compatível com a reparação dos tecidos periodontais, com conseqüentes modificações nos parâmetros clínicos, que por sua vez, cursam com mitigação da doença e manutenção ou recuperação dos níveis de inserção periodontal (HUJOEL *et al.*, 2000; HEITZ-MAYFIELD *et al.*, 2002; TUNKEL, HEINECKE, FLEMMIG, 2002; VAN DER WEIJDEN, TIMMERMAN, 2002; YOSHINARI *et al.*, 2004). Análise da descrição histológica de eventos celulares supervenientes à terapia empregada avaliaram a efetividade dos procedimentos de raspagem e alisamento radicular (BIAGINI *et al.*, 1988) e demonstraram que cinco a dez dias após o debridamento, já se mostravam evidentes alguns sinais de reparo tecidual. Entre trinta e sessenta dias da remoção do agente etiológico, a matriz conjuntiva do tecido periodontal apresentou feixes evidentes de fibras colágenas precisamente orientadas, o edema desapareceu e nenhuma célula representativa de processo inflamatório agudo ou necrótico estava aparente; as células se apresentavam em estado de relativa latência, com diminuição de suas organelas e o tecido epitelial não apresentava mais aspectos de anormalidade. Os autores afirmaram ainda que neste último intervalo ocorre o reparo tecidual, o que permite que uma sondagem periodontal judiciosa seja efetuada.

Dessa forma, o presente estudo provê evidências adicionais que também em periodontite agressiva, a terapia mecânica associada à motivação e instrução de higiene oral é efetiva em promover melhora nos parâmetros clínicos. No entanto, o resultado da terapia não cirúrgica especificamente em periodontite agressiva é um ponto controverso na literatura e embora relevantes trabalhos (WENNSTRÖM, WENNSTRÖM, LINDHE, 1986; COBB, 1996; JERVOE-STORM *et al.*, 2006) afirmem que a mencionada terapia é efetiva e aplicável

às diversas formas de periodontite, outros trabalhos demonstram que nem sempre o tratamento mecânico limita a severidade do dano tecidual na periodontite agressiva (BECK, SLADE, OFFENBACHER, 2000; POULIOT *et al.*, 2000). Esta última premissa parece paradoxal, à luz do fato que no presente estudo, foi possível constatar o contrário, ou seja, a terapia não cirúrgica, de uma forma geral, foi capaz de contribuir significativamente para a melhora clínica a curto prazo e presume-se que tal achado se deva à atuação efetiva sobre o biofilme, o que implica em menor agressão direta ao hospedeiro e indiretamente, interfere positivamente na modulação da resposta imunoinflamatória. Ainda outros recentes trabalhos com periodontite agressiva reforçam os resultados do presente estudo (GUERRERO *et al.*, 2005), ao evidenciarem média de redução de 2,1 mm na PS de bolsas profundas, dois meses após o tratamento não cirúrgico. Outro recente estudo realizou avaliação a curto prazo de 79 pacientes portadores de periodontite agressiva, onde foi constatada redução de mais de 67% do número de sítios com PS maior que 5 mm, dez semanas após terapia não-cirúrgica; ainda neste citado trabalho, os autores consideraram seus resultados como similares aos encontrados em periodontite crônica (HUGHES *et al.*, 2006). Da mesma forma, outro estudo atual (XAJIGEORGIOU *et al.*, 2006) evidenciou que 6 semanas após a RAR de pacientes com periodontite agressiva houve melhora significativa nos parâmetros clínicos avaliados e os autores atribuíram o resultado à terapia convencional não cirúrgica e não ao uso dos antibióticos, os quais estavam sendo igualmente investigados; os pesquisadores complementaram que o incremento de efeito do antibiótico associado à RAR só foi visto em bolsas com PS igual ou superior a 6 mm, o que sustentou o fato de que a terapia mecânica foi eficaz em todas as situações.

Ainda na síntese dos resultados clínicos, outra ponderação a ser feita relaciona-se ao benefício do uso de AINES como tratamento complementar à terapia convencional. Nesse sentido, sua eficácia é amplamente discutida pela literatura correlata (DRISKO, 1996; REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003) e no presente estudo não foi possível confirmar o citado efeito adicional, de forma que apenas a terapia não cirúrgica foi considerada eficaz quanto à melhora dos parâmetros clínicos. É racional discutir que o tempo de uso do medicamento (7 dias) proposto por este trabalho, embora tenha tido o propósito de avaliar o possível efeito adicional do fármaco quando empregado concomitante à RAR, pode ter sido reduzido para que o efeito pudesse ser manifestado de forma mais veemente. No entanto, trabalhos consistentes demonstraram que mesmo o uso contínuo de AINES por até 6 meses, não foi capaz de promover benefícios adicionais sobre os parâmetros clínicos (BRAGGER *et al.*, 1997; NG, BISSADA, 1998; CAVANAUGH *et al.*, 1998). Outro aspecto que pode ser

considerado é a dose empregada, que pode não ter sido suficiente para a obtenção de efeito auxiliar e nesse sentido, Howell, Williams (1993) já haviam mencionado que não é claro que seja possível confiar nas doses usadas em reumatologia no tratamento da dor para maximizar o retardamento da perda óssea da periodontite. Apesar disso, é cabível pontuar que certamente não foi o fator dose (concentração) a provável causa da ausência de incremento terapêutico, uma vez que a concentração de 120 mg/ dia de etoricoxib, empregada na metodologia do presente estudo, é consensualmente capaz de promover o efeito antiinflamatório máximo do fármaco (FITZGERALD, PATRONO, 2001; ORTEGA, 2005; CANNON *et al.*, 2006) e pelo fato de que no presente estudo o referido fármaco promoveu redução de PGE2 no fluido crevicular gengival.

As avaliações radiográficas a curto prazo (30 dias após a implementação dos tratamentos – período de reavaliação periodontal) realizadas no presente estudo também forneceram resultados importantes a serem discutidos. A análise da distância linear, considerada como um tipo de investigação objetiva e quantitativa que avalia o ganho ou perda óssea em altura, tornou evidente que o percentual de sítios do grupo TESTE que apresentaram redução da distância linear (20%) foi cinco vezes maior do que o percentual apresentado pelo grupo CONTROLE (4%), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$). Esta diferença sugere que pode ter havido um melhor padrão de remodelação óssea a curto prazo nos pacientes que foram submetidos ao tratamento odontológico com etoricoxib. Adicionalmente, é imperativo considerar o grande número de sítios que foram classificados como inalterados ao final do período experimental: uma vez que foi observada tendência à redução da distância linear (ganho ósseo em altura) no grupo TESTE, é possível que, em um período maior de reavaliação ou de tratamento, de forma a manter os níveis de PGE2 baixos por tempo mais duradouro, os sítios inalterados revelassem concreta redução do parâmetro, compatível com o ganho ósseo em altura. Alicerçando os achados do presente estudo, Reddy, Geurs, Gunsolley (2003), em ampla revisão sistemática constataram que, de fato, a maioria dos estudos relacionados ao tema mostra que os AINES parecem afetar a progressão óssea sem efeito aparente sobre a inflamação gengival. Nesse contexto, trabalho que envolveu 44 pacientes portadores de periodontite crônica (WILLIAMS *et al.*, 1989) demonstrou que houve decréscimo significativo no padrão de perda óssea 12 e 18 meses após a utilização diária de 50 mg de flurbiprofeno por um período de 6 meses. De forma semelhante, outro estudo (JEFFCOAT *et al.*, 1991) avaliou pacientes portadores de periodontite agressiva e constatou diferença entre as distâncias lineares nos grupos teste (ganho de 0,27 mm) e placebo (perda de 0,14 mm), três meses após a ingestão diária de naproxeno sódico. Ainda discutindo

ganho ósseo em altura, estudo de Reddy et al. (1993), similarmente demonstrou que pacientes portadores de periodontite agressiva apresentaram ganho ósseo em altura (0,07 mm e 0,2 mm) após o uso de 50 ou 100 mg de meclofenamato sódico por seis meses. Semelhantemente, um estudo subsequente (JEFFCOAT *et al.*, 1995) avaliou o efeito isolado (não associado à terapia não cirúrgica) do flurbiprofeno e cetorolaco sobre a condição óssea periodontal de pacientes portadores de periodontite e constatou-se que o uso de ambos os AINES foram correlacionados ao ganho ósseo em altura ao tempo que foram estatisticamente diferentes do grupo não tratado, que apresentou perda ($p < 0,001$). Da mesma forma que no presente estudo, as alterações vistas restringiram-se ao tecido ósseo e os pesquisadores a consideraram como discreta. Importante esclarecer que, no presente estudo todos os esforços foram feitos no sentido de padronizar a técnica e o processamento radiográficos e ainda foram adotados pontos de corte com o objetivo de minimizar falhas na interpretação radiográfica e elevar a reprodutibilidade da pesquisa. Contudo, é importante mencionar que erros inerentes ao método não podem ser descartados.

A avaliação radiográfica executada no presente estudo incluiu também a análise dos níveis de cinza, que consideraram os tons de cinza dos *pixels* que compuseram a imagem radiográfica da área avaliada (crista óssea alveolar) antes e trinta dias após os tratamentos (HILDEBOLT *et al.*, 1994). A investigação das médias dos coeficientes de variação dos NC não revelou diferenças significativas entre os tempos avaliados ($p > 0,05$) em ambos os grupos experimentais. Apesar desta constatação estatística, foi possível observar que houve aumento da média do parâmetro em questão no grupo etoricoxib (+0,76), enquanto que foi constatada redução no grupo placebo (-0,14). De forma complementar, a análise da frequência das variações dos níveis de cinza, similarmente à avaliação do coeficiente de variação, demonstrou não ter havido diferença estatística entre os grupos ($p = 0,16$), muito embora tenha revelado diferenças percentuais entre o número de sítios que aumentaram os níveis de cinza, favorecendo novamente o grupo TESTE. Em termos percentuais, 40% dos sítios do grupo TESTE aumentaram os NC e 29% reduziram, enquanto que no grupo CONTROLE, 29% dos sítios aumentaram e 25% reduziram. Uma vez que a medida da média dos NC revela a radiopacidade ou radiolucidez óssea, em termos numéricos, uma diminuição dos seus valores, indica um aumento na radiolucidez, e por conseguinte, menor quantidade de osso. A descrição da relação inversa obedece a idêntico formalismo e sendo assim, as informações obtidas a partir do presente estudo podem sugerir que o uso do AINE em questão manifestou uma tendência a favorecer o processo de neoformação óssea. Considerando-se ainda a sensibilidade da análise digital quantitativa e sua tradução matemática, poder-se-ia supor que

o aumento da sua espessura no sentido vestibulo-lingual, e assim, da sua densidade, em alguma extensão, reportaria no conseqüente aumento em sua altura (NUMMIKOSKI *et al.*, 2000). Tais suposições associadas à significativa redução de PGE2 também constatada pelo estudo em questão são mais uma vez alicerçadas por revisão sistemática (REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003) que sustenta que o uso de AINES pode limitar a destruição óssea alveolar hospedeiro-mediada, a partir da obtenção de níveis reduzidos de mediadores inflamatórios.

As avaliações radiográficas subjetivas empregadas envolveram a análise visual da radiografia convencional por negatoscópio e as análises de suas respectivas imagens digitalizadas no vídeo e por subtração digital. O objetivo de tais exames foi verificar a possível diferença entre os grupos experimentais quanto aos aspectos radiográficos da crista óssea alveolar após os tratamentos bem como avaliar a sensibilidade dos mencionados métodos no diagnóstico de alterações radiográficas a curto prazo. A partir das diferentes análises, foi possível observar que não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum método aplicado, o que não permite a constatação de incremento de efeito do etoricoxib sobre a densidade óssea. No entanto, é cabível discutir que, nas três avaliações subjetivas, os percentuais de neoformação, em ambos os grupos experimentais, mantiveram-se sempre superiores aos percentuais de reabsorção, o que sugere que ambos os tratamentos parecem ter contribuído para um favorável padrão de remodelação óssea a curto prazo, sobretudo no que refere ao ganho em densidade. Essa hipótese é reforçada por estudos que suportam que o favorável padrão de remodelação óssea é um resultado passível de ser obtido após instituição de terapia periodontal convencional (BIAGINI *et al.*, 1988; OKANO *et al.*, 1990), mas isso não é consensual, já que outros trabalhos evidenciaram reabsorção óssea após RAR (DUBREZ *et al.*, 1990; JEFFCOAT *et al.*, 1991). Aqui novamente é plausível a discussão a respeito da criteriosa e meticulosa RAR e, é possível, que a tendência à neoformação após tratamento mecânico observada nas avaliações radiográficas subjetivas empregadas neste estudo seja um indício de que foi gerado menor trauma ou que foi obtida uma descontaminação efetiva. No que concerne ao efeito dos AINES sobre a condição óssea, cabe reiterar que a literatura científica mostra que o flurbiprofeno, naproxeno e meclofenamato sódico têm sido reportados como potencialmente capazes de afetar a progressão da perda óssea (JEFFCOAT *et al.*, 1995; DRISKO, 1996). No entanto, os próprios autores afirmaram que, apesar da possível relação entre AINE e ganho ósseo, não é prudente considerá-lo como método regenerativo ao tempo que relataram ser mais apropriado apontá-lo como um possível

recurso a ser empregado para retardar a progressão da perda óssea, permitindo a cicatrização do defeito.

Ainda considerando-se os métodos subjetivos de avaliação radiográfica, é válido discutir a respeito das notórias diferenças percentuais apresentadas pela avaliação convencional (negatoscópico) e análises digitais (vídeo e SRD), sobretudo ao considerar o número de sítios que mostraram-se inalterados ao final do estudo. Embora não tenha sido verificada diferença estatística, é imprescindível observar que nas avaliações digitais, houve grande redução dos referidos sítios, o que sugere a maior sensibilidade e acurácia dos métodos digitais e permite inferir sobre a utilidade do emprego destes recursos na avaliação precisa de alterações ósseas em períodos curtos de tempo. Tal suposição encontra grande respaldo científico, haja vista os numerosos estudos que comprovam que as técnicas digitais manipulam a aparência da imagem de forma que permite a observação de alterações ósseas muito pequenas e que ocorreram em curto espaço de tempo para serem vistas pelo olho humano, além de permitir estimar área e volume da perda ou ganho, com sensibilidade de 95% (OHKI, OKANO, YAMADA, 1988; RIBEIRO, FEITOSA, 1999; TOBACK *et al.*, 1999; ABREU, 2003; COSTA, 2003). Nesse sentido, Christgau *et al.* (1996) verificaram que lesões com profundidade de 0,5 mm poderiam ser identificadas através de técnicas digitais com precisão quase perfeita enquanto um grau similar de precisão não foi alcançado mediante técnicas convencionais em profundidade até três vezes maiores. Dessa forma, a importância da inferência feita pelo presente estudo a respeito da maior sensibilidade de métodos radiográficos digitais pode ser justificada por estudos que alertam para a necessidade da utilização de métodos sensíveis, sobretudo para avaliação da progressão da DP bem como na instituição mais rápida e precisa do tratamento (GRÖNDAHL, 1992; ZUBERY, DOVE, EBERSOLE, 1993). Adicionalmente, Griffiths *et al.* (1996) enfatizaram a importância de métodos capazes de detectar alterações incipientes para o diagnóstico de lesões periodontais, as quais, segundo os mesmos, podem preceder as alterações clínicas. Reiterando tais premissas, Ribeiro; Feitosa (1999) versaram sobre o fato que as avaliações radiográficas digitais apresentam grande precisão, sensibilidade e especificidade, podendo ser consideradas como excelentes instrumentos de diagnóstico adicional para a avaliação dos efeitos do tratamento periodontal.

Em síntese, os resultados radiográficos encontrados no presente estudo sugerem que o tratamento com etoricoxib pode ter apresentado um discreto efeito adicional sobre a condição óssea. É importante considerar que, devido ao curto intervalo de tempo (30 dias) deste estudo e o período de remodelação, os resultados obtidos podem estar relacionados a

padrões de imaturidade e instabilidade que envolvem densidade e altura óssea. Isso torna essencial a necessidade de consolidação dos resultados obtidos a médio e longo prazo através de estudos subseqüentes com delineamentos semelhantes. Por outro lado, recente estudo (HUGHES *et al.*, 2006) ponderou sobre a relevância clínica de avaliações a curto prazo, já que é aceito que o exame que dita a tomada de novas decisões terapêuticas geralmente é realizado entre 30 e 60 dias após a terapia não cirúrgica, ou seja, no período de reavaliação. Além disso, Matteson *et al.* (1996) ponderaram sobre a necessidade de intervenções e avaliações precoces, envolvendo o emprego de recursos de diagnóstico sensíveis, com o objetivo de prevenir a futura perda óssea ao passo que outros trabalhos mostraram evidências científicas de que mínimas alterações ósseas podem ser vistas apenas um mês após a implementação da terapia (OKANO *et al.*, 1990; ORSTAVIK *et al.*, 1990; YOSHIOKA *et al.*, 2002).

Dados da literatura que incluem trabalho de pesquisadores do nosso grupo têm demonstrado que o etoricoxib reduz a inflamação e perda óssea em doença periodontal experimental (HOLZHAUSEN *et al.*, 2005; AZOUBEL *et al.*, 2007). O presente estudo evidenciou a ação do etoricoxib sobre a dosagem de PGE no fluido crevicular gengival e sugere um efeito positivo sobre a condição óssea em humanos. Presume-se que o fato de ser possível a observação mais nítida de tais alterações ósseas em animais do que em humanos, possa ser em parte explicada pelo fato de que no primeiro, a doença é induzida experimentalmente e isso gera um processo patológico com maior brevidade do que no ser humano (MANSON, NICHOLSON, 1974; CRAWFORD, TAUBMAN, SMITH *et al.*, 1978; SALLAY *et al.*, 1982; SAMEJIMA, EBISU, OKADA, 1990; KOIDE *et al.*, 1995). Adicionalmente, o metabolismo mais acelerado sob o ponto de vista fisiológico igualmente contribui para a verificação mais rápida do processo evolutivo da doença ou mesmo do resultado da terapia instituída (LINDHE, KARRING, 1992; LIMA *et al.*, 2000; LEITÃO *et al.*, 2005; MENEZES *et al.*, 2005). Além disso, em animais, torna-se possível a avaliação isolada do efeito do medicamento, eliminando as variáveis RAR ou IHO, que têm efeito reconhecidamente notório sobre o resultado cicatricial.

Diante de tudo que foi exposto, ainda é cabível discutir a grande lacuna existente na literatura desde 1999, no que se refere aos ensaios clínicos que avaliaram o uso de AINES em periodontite e, sobretudo, em relação à periodontite agressiva, que até o momento só conta com duas publicações nesse sentido (JEFFCOAT *et al.*, 1991; REDDY *et al.*, 1993). Tal constatação é válida, pois enfatiza que apesar dos estudos existentes em modelos humanos, há necessidade de realização de estudos adicionais prospectivos, longitudinais e bem controlados

que busquem investigar o real efeito dos AINES na terapia periodontal. Em revisão sistemática já mencionada (REDDY, GEURS, GUNSOLLEY, 2003) os autores enfatizaram tal importância no momento em que não encontraram dados suficientes para realizarem uma metanálise dos estudos envolvendo a modulação da resposta do hospedeiro a partir da utilização de AINES, restando apenas a possibilidade de fazer uma análise descritiva. Adicionalmente, também ainda não é evidente quais AINES são mais eficazes na inibição do metabolismo do ácido araquidônico e é hipotetizada, inclusive, a possibilidade de que alguns podem inibir melhor a ciclooxigenase na gengiva e outros no osso (OFFENBACHER, JEFFCOAT, 1989). Em suma, diversos fatores têm contribuído para os problemas associados à interpretação de resultados, relevância e aplicabilidade clínica dos citados fármacos em periodontite, a exemplo de múltiplos desenhos experimentais, que vão desde ensaios clínicos randomizados a estudos de casos não controlados, estudos em animais e “*in vitro*”; variações no tamanho e características das populações envolvidas; erros e vieses inerentes ao desenho do estudo; o dilema da significância estatística *versus* significância clínica e a inabilidade em reproduzir resultados encontrados na prática privada (GUERRERO *et al.*, 2005; XAJIGEORGIOU *et al.*, 2006). Apesar disso, a maioria dos pesquisadores reconhecem que tais fármacos podem ter um potencial papel como adjuvante na terapia periodontal.

Ainda outro aspecto é importante considerar: Quanto e que tipo de evidências são necessárias para confirmar ou rejeitar uma modalidade particular de tratamento? Obviamente isto depende, em parte, da natureza do problema clínico e da qualidade da evidência avaliada. Contudo, todas as terapias periodontais são aplicadas com a hipótese intrínseca de que trará mais benefícios do que danos. Portanto, de acordo com Cobb (1996) a terapia que é dispendiosa, invasiva ou irreversível deveria requerer mais evidências antes da sua aceitação como um padrão de cuidado do que a terapia que não é invasiva ou tem efeitos reversíveis. Tais ponderações reafirmam o quão relevante é o resultado obtido pela terapia não cirúrgica convencional e não invasiva, que quando bem indicada e executada, pode dispensar terapia auxiliar. Por esse motivo, é coerente sugerir que devam ser criteriosamente avaliados os resultados de terapias alternativas e auxiliares, que até o momento revelam opiniões conflitantes e interpretação confusa sobre a sua relevância na prática clínica. Nesse ensejo, Drisko (1996), em completa revisão sistemática acerca da farmacoterapia no tratamento não cirúrgico de bolsas periodontais, considerou que os resultados do uso de AINES e sua repercussão sobre a perda óssea são conflitantes e enfatizou a necessidade de estudos adicionais a esse respeito. Reddy *et al.* (2003), em revisão mais recente, reiteraram as mencionadas afirmações.

Por fim, ainda é cabível discutir que o tratamento da periodontite agressiva, seja ele exclusivamente mecânico ou associado à terapias auxiliares, tem sido um desafio para os periodontistas, pois ainda não existem protocolos estabelecidos ou diretrizes que visem o controle eficiente desta doença (ZANATTA *et al.*, 2006; HUGHES *et al.*, 2006; XAJIGEORGIU *et al.*, 2006; LLORENTE, GRIFFITHS, 2006; AĞAN, SÖNMEZ, SERDAR, 2006; MOREIRA, FERES-FILHO, 2007; BIDAULT, CHANDAD, GRENIER, 2007), sobretudo quanto aos sítios não responsivos. Isso torna crucial o entendimento dessa complexa patologia bem como a exaustiva investigação científica sobre a efetividade das possibilidades terapêuticas. Diversas vertentes vêm sendo propostas e é racional prever que o caminho para a resolução integral esteja na associação da terapia convencional não cirúrgica a alguma destas possibilidades já conhecidas: terapia cirúrgica (TAKAMATSU *et al.*, 1999; RENVERT *et al.*, 2002; HAFFAJEE *et al.*, 2004), uso adjunto de antimicrobianos (BUCHMANN *et al.*, 2002; HERRERA *et al.*, 2002; KAMMA, BAEHNI, 2003; HAFFAJEE; SOCRANSKY, GUNSSOLEY, 2003) ou de AINES (ARAS *et al.*, 2007). O desafio atual, então, centra-se na busca de evidências científicas que comprovem de forma consistente e decisiva quais terapias podem ser válidas e quando seu emprego proporcionará real e relevante benefício clínico.

V. CONCLUSÕES

V. CONCLUSÕES

- O tratamento com etoricoxib promoveu redução significativa nos níveis de PGE2 após sete dias de tratamento farmacológico;
- O tratamento com etoricoxib associado à raspagem e alisamento radicular não foi capaz de promover benefício adicional a curto prazo sobre os parâmetros clínicos PS, NIC, RG, IP, SS, quando comparado à terapia não cirúrgica isolada, em pacientes portadores de periodontite agressiva;
- O tratamento com etoricoxib associado à raspagem e alisamento radicular pode ter promovido, a curto prazo, discreto efeito benéfico sobre a condição óssea de pacientes portadores de periodontite agressiva, quando comparado ao efeito promovido pela terapia não cirúrgica isolada.

**VI. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOUL-DAHAB, O. A clinical evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as adjuncts in the management of periodontal disease. **Egypt Dent J**, v.39, p.511-8, 1993.

ABREU, T.C. **Avaliação do tecido ósseo periimplantar através de técnicas radiográficas convencionais e digitais**. Dissertação – Mestrado. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, 107p., Recife, PE, 2003.

AĞAN, S.; SÖNMEZ, S.; SERDAR, M. The effect of topical doxycycline usage on gingival crevicular fluid MMP-8 levels of chronic and aggressive periodontitis patients: a pilot study. **Int J Dent Hyg**, v.4, n.3, p.114-21, 2006.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v.25, p.229-35, 1975.

AINAMO, J. et al. Clinical responses to subgingival application of metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.19, p.723-9, 1992.

AIRILA-MANSSON, S.A. et al. Influence of combinations of bacteria on the levels of prostaglandin E2, Interleukin-1B, and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid and on the severity of periodontal disease. **J. Periodontol**, v.77, p.1025-31, 2006.

ALENCAR, V.B. et al. Disodium chlodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v.73, n.3, p.251-6, 2002.

AL-JABURI, W. et al. Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. **J Periodontol**, v.60, p.533-9, 1989.

ALMEIDA, A.L.P.F.; GREHI, S.L.A. Avaliação longitudinal comparando a efetividade de terapias periodontais cirúrgica e não-cirúrgica através de medida do nível de inserção em sítios, utilizando sonda computadorizada de força constante. **Rev FOB**, v.8, p.29-36, 2000.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics**. Chicago, 1989.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Glossary of periodontal terms**, 4 ed., p.39-40, Chicago, 2001.

ARAS, H. et al. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. **J Periodontol**, v.78, p.1683-8, 2007.

ARMITAGE, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol**, v.4, n.1, p.1-6, 1999.

ASSUMA, R. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. **J Immunol**, v.160, n.1, p.403-9, 1998.

_____ Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after six years. **J Clin Periodontol**, v.8, p.239-48, 1981.

AXELSSON, P.; LINDHE, J.; NYSTROM, B. On the prevention of caries and periodontal disease: Results of a 15-year longitudinal study in adults. **J Clin Periodontol**, v.18, p.182-9, 1991.

AZOUBEL, M.C.F. et al. Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats. **Braz J Med Biol Res**, v.40, p.117-25. 2007.

BADERSTEN, A.; NILVEUS, R.; EGELBERG, J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.8, p.57-72, 1981.

_____ Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.11, p.63-76, 1984.

_____ Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years observation following non-surgical periodontal therapy. **J Clin Periodontol**, v.17, p.102-7, 1990.

BAIN, C.A. et al. The effects of spiramycin and/or scaling on advanced periodontitis in humans. **J Can Dent Assoc**, v.60, p.209-17, 1994.

BARTFAI, T. Telling the brain about pain. **Nature**, v.410, p.425-42, 2001.

BECK, J.D.; SLADE, G.; OFFENBACHER, S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. **Periodontol 2000**, v.23, p.110-20, 2000.

BECKER, W. et al. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures: results after one year. **J Periodontol**, v.59, p.351-65, 1988.

BEZERRA, M.M. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v.71, n.6, p.1009-14, 2000.

BEZERRA, M.M. et al. Low-dose doxycycline prevents inflammatory bone resorption in rats. **Braz J Med Biol Res**, v.35, n.5, p.613-6, 2002.

BIAGINI, G. et al. Root curettage and gingival repair in periodontics. **J Periodontol**, v.59, p.124-9, 1988.

BICHARA, J. et al. The effect of postsurgical naproxen and a bioabsorbable membrane on osseous healing intrabony defects. **J Periodontol**, v.70, n.8, p.869-77, 1999.

BIDAULT, P.; CHANDAD, F.; GRENIER, D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. **J Can Dent Assoc**, v.73, n.6, p.515-20, 2007.

BORETTI, G. et al. Short-term effects of phase I therapy on crevicular cell populations. **J Periodontol**, v.66, p.235-40, 1995.

BRÄGGER, U. et al. Computer-assisted densitometric images analysis in periodontal radiography. A methodological study. **J Clin Periodontol**, v.15, p.27-37, 1988.

BRÄGGER, U. et al. Effect of the NSAID flurbiprofen on remodelling after periodontal surgery. **J Periodont Res**, v.32, p.575-82, 1997.

BRÄGGER, U. et al. Computer-assisted densitometric image analysis of digital subtraction images: in vivo error of the method and effect of thresholding. **J Periodontol**, v.69, n.9, p.967-74, 1998.

BROOKS, P.; KUBLER, P. Etoricoxib for arthritis and pain management. **Ther Clin Risk Manag**, v.2, n.1, p.45-57, 2006.

BROOKS, P.M.; YEOMANS, N.D. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy – is it preventable? **Aust NZJ Med**, v. 22, p.685-91, 1992.

BUCHMANN, R. et al. Aggressive periodontitis: 5-year follow-up treatment. **J Periodontol**, v.73, n.6, p.675-83, 2002.

BUDUNELI, N. et al. Gingival crevicular fluid following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. **J Periodontol**, v.73, p.103-9, 2002.

CANNON, C.P. et al. Clinical trial design and patient demographics of the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Am Heart J**, v.152, p.237-45, 2006.

CARVALHO, W.A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória: modulação periférica e avanços terapêuticos. **Rev Bras Anesthesiol**, v.48, p.137-58, 1998.

CATON, J.G.; PROYE, M.; POLSON, A. Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. **J. Periodontol**, v.53, p.420-4, 1982.

CATON, J.G.; ZANDER, H.A. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. **J Periodontol**, v.50, p.462-6, 1979.

CAVANAUGH, P.F.Jr. et al. Coordinate production of PGE2 and IL-1beta in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. **J Periodontol Res**, v.33, n.2, p.75-82, 1998.

CHAKRABORTY, S.; ROY, K.; SENGUPTA, C. Exploring effects of different nonsteroidal antiinflammatory drugs on lipidic peroxidation. Part II. 4-HNE profile. **Acta Pol Pharm**, v.64, n.3, p.211-6, 2007.

CHANDRASEKHARAN, N.V. et al. COX-3 cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **PNAS**, v.99, n.21, 2002.

CHRISTGAU, M. et al. Quantitative digital subtraction radiography for assessment of bone density changes following periodontal guided tissue regeneration. **Dentomaxillofac Radiol**, v.25, n.1, p.25-33, 1996.

CIANCIO, S.G. Farmacoterapia. *Em*: COHEN, W.; MEALEY, B.L. **Medicina Periodontal**, v.1, São Paulo: Santos, 2002. p.243-72.

CIANCIO, S.; ASHLEY, R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. **Adv Dent Res**, v.12, n.2, p.27-31, 1998.

CLAFFEY, N.; EGELBERG, J. Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. **J Clin Periodontol**, v.22, p.690-6, 1995.

COBB, C.M. Non-surgical pocket therapy: mechanical. **J Periodontol Ann**, v.1, p.443-90, 1996.

COHEN, W.; MEALEY, B.L. **Medicina Periodontal**, São Paulo: Santos Ltda., 2002. cap.1, p.1-10.

COLLINS, J.G.; OFFENBACHER, S.; ARNOLD, R.R. Effects of a combination therapy to eliminate *Porphyromonas gingivalis* in refractory periodontitis. **J Periodontol**, v.64, n.10, p.998-1007, 1993.

COLOMBO, A.P. et al. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. **J Clin Periodontol**, v.25, n.2, p.169-80, 1988.

CORTELLI, S.C. et al. Detection of highly and minimally leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains in patients with periodontal disease. **Pesqui Odontol Bras**, v.17, n.2, p.183-8, 2003.

COSTA, R.C.C. **Efeito da instrumentação manual e ultra-sônica sobre o tecido ósseo periodontal – avaliação *in vivo* por meio de técnicas radiográficas digitais**. Dissertação – Mestrado. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, 162p., Salvador, BA, 2003.

CRAWFORD, J.M.; TAUBMAN, M.A; SMITH, D.J. The natural history of periodontal bone loss in germfree and gnotobiotic rats infected with periodontopathic microorganisms. **J Periodontal Res**, v.13, p.316-25, 1978.

D'AIUTO, F. et al. Relative contribution of patient-, tooth-, and site-associated variability on the clinical outcomes of subgingival debridement. I. probing depths. **J Periodontol**, v.76, p.398-405, 2005.

DEL PUENTE, A. et al. Relationship of rheumatoid arthritis and periodontal disease. **J Dent Res**, v.67 (Spec. Issue), p.371 (Abstr. 2064), 1988.

DEWHIRST, F. 6-keto-prostaglandin E₁ stimulated bone resorption in organ culture. **Calcio Tissue Int**, v.36, p.380-3, 1984.

DEWHIRST, F. et al. Levels of prostaglandins E₂ thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. **J Periodont Res**, v.18, p.156-63, 1983.

DRISKO, C.H. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. **J Periodontol Ann**, v.1, p.491-566, 1996.

DRISKO, C.L. et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: Clinical response. **J Periodontol**, v.66, p.692-9, 1995.

DUBREZ, B. et al. Increase of interproximal bone density after subgingival instrumentation: A quantitative radiographical study. **J Periodontol**, v.61, p.725-31, 1990.

EBERSOLE, J.L. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. **Periodontology 2000**, v.31, p.135-66, 2003.

EK, M.; ENGBLOM, D.; SASHA, S. Pathway across the blood-brain barrier. **Nature**, v. 410, p. 430-1, 2001.

EL ATTAR et al. Hydroxy fatty acids and prostaglandin formation in disease human periodontal pocket tissue. **J Periodont Res**, v.21, p. 169-76, 1986.

EL ATTAR, T.; LIN, H. Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. **J Periodontol**, v.52, p.16-9, 1981.

FELDMAN, R.S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. **J Clin Periodontol**, v.10, p.131-6, 1983.

FITZGERALD, M.D.; PATRONO, C. The coxibs: selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **N Engl J Med**, v.345, n.6, p.433-42, 2001.

FLEMMING, T.F. et al. Adjunctive supragingival irrigation with acetylsalicylic acid in periodontal supportive therapy. **J Clin Periodontol**, v.22, p.427-33, 1995.

GABRIEL, S.; BOMBARDIER, C. NSAID-induced ulcers. An emerging epidemic? **J Rheumatol**, v.17, p.1-4, 1990.

GARAVITO, R.M.; DEWITT, D.L. The cyclooxygenase isoforms: structural insights into the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. **Biochim Biophys Acta**, v.1441, p. 278-87, 1999.

GENCO, R.J. Host responses in periodontal diseases: current concepts. **J Periodontol**, v.63, p.338-55, 1992.

GENCO, R.J. et al. Neutrophil chemotaxis impairment in juvenile periodontitis: evaluation of specificity, adherence, deformability, and serum factors. **J. Reticuloendothel. Soc.**, v.28 (Suppl), p.81-91, 1980.

GOLDHABER, P. Tissue culture studies of bone as a model system for periodontal research. **J Dent Res**, v.50, p.278-87, 1971.

GOLDHABER, P. et al. Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. **J Am Dent Assoc**, v.87, p.1027-33, 1973.

GOLDHABER, P.; ROTH, S.; CIRULIS, G. The effect of parathyroid and other human tumors and tissues on bone resorption in tissue culture. **Cancer Res**, v.24, p.254-6, 1964.

GOLUB, L.M.; RYAN, M.E.; WILLIAMS, R.C. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. **Dent Today**, v.17, n.10, p.102-9, 1998.

GONÇALVES, P.F. et al. Patogênese da doença periodontal. *Em: Periodontia: a atualização clínica baseada em evidências científicas*. São Paulo: Artes Médicas, 2005. v.1, p.42-9, 561p.

GOODSON, J.; DEWHIRST, F.; BRUNETTI, A. Prostaglandin E₂ levels and human periodontal disease. **Prostaglandins**, v.6, p.81-5, 1974.

_____. Discussion: Design issues specific to studies of periodontitis. **J Periodont Res**, v.27, p.412-6, 1992 (Spec. Issue).

GOTTESDIENER, K.M. et al. MK-663 osteoarthritis phase II study group. MK-663, a specific COX-2 inhibitor for treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. **63rd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology**, p.13-7, 1999.

GOUTOUDI, P.; DIZA, E.; ARVANITIDOU, M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. **J Dent**, v.32, n.7, p.511-20, 2004.

GREENSTEIN, G. Subgingival irrigation – an adjunct to periodontal therapy. Current status and future directions. **J Dent Hyg**, v.64, p.389-97, 1990.

GRIFFITHS, G.S. et al. Use of an internal standard in subtraction radiography to assess initial periodontal bone changes. **Dentomaxillofac Radiol**, v.25, n.2, p.76-81, 1996.

GRÖNDAHL, H.G. Digital radiology in dental diagnosis: a critical view. **Dentomaxillofac Radiol**, v.21, n.4, p.198-202, 1992.

GUERRERO, A. et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. **J Clin Periodontol**, v.32, n.10, p.1096-107, 2005.

GUTTERIDGE, D.L. The use of radiographic techniques in the diagnosis and management of periodontal diseases. **Dentomaxillofac Radiol**, v.24, n.2, p.107-13, 1995.

HAFFAJEE, A.D. et al. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. **J Clin Periodontol**, v.22, p.618-27, 1995.

HAFFAJEE, A.D. et al. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat “refractory” periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.31, n.10, p.869-77, 2004.

HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S.; GUNSOLLEY, J.C. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. **Ann Periodontol**, v.8, n.1, p.115-81, 2003.

HAFFAJEE, A.D.; TELES, R.P.; SOCRANSKY, S.S. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. **Periodontol 2000**, v.42, p.219-58, 2006.

HAMMERLE, C.H.F.; JOSS, A.; LANG, N.P. Short term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). **J Clin Periodontol**, v.18, p.33-9, 1991.

HAUSMANN, E. A contemporary perspective on techniques for the clinical assessment of alveolar bone. **J Periodontol**, v.61, n.3, p.149-56, 1990.

HAUSMANN, E. et al. Usefulness of subtraction radiography in the evaluation of periodontal therapy. **J Periodontol**, v.56, n.11 (suppl), p.4-7, 1985.

HAWKEY, C. et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial – The rofecoxib osteoarthritis endoscopy multinational study group. **Arthritis Rheum**, v.34, n.2, p.370-7, 2000.

HEASMAN, P.A. et al. Flurbiprofen in human crevicular fluid analyzed by high-performance liquid chromatography. **J Periodont Res**, v.25, p.88-92, 1990.

HEASMAN, P.A. et al. Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. **J Clin Periodontol**, v.20, p.732-8, 1993a.

HEASMAN, P.A. et al. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v.29, p.457-64, 1993b.

HEASMAN, P.A.; SEYMOUR, R.A. The effect of a systemically-administered non-steroidal anti-inflammatory drug (flurbiprofen) on experimental gingivitis in human. **J Clin Periodontol**, v.16, p.551-6, 1989.

_____ An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v.17, p.654-8, 1990.

HEASMAN, P.A.; SEYMOUR, R.A.; KELLY, P.J. The effect of systemically-administered flurbiprofen as an adjunct to toothbrushing on the resolution of experimental gingivitis. **J Clin Periodontol**, v.21, p.166-70, 1994.

HEITZ-MAYFIELD, L.J. et al. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.29 (Suppl), p.92-102, 2002.

HERRERA, D. et al. A systematic review of the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patients. **J Clin Periodontol**, v.29 (Suppl), p.136-59, 2002.

HILDEBOLT, C.F. et al. Bitewing-based alveolar bone densitometry: digital imaging resolution requirement. **Dentomaxillofac Radiol**, v.23, n.3, p.129-34, 1994.

HINMAN, J. Prostaglandins. **Ann Rev Biochem**, v.41, p.161-78, 1972.

HOLZHAUSEN, M. et al. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. **J Periodontol**, v.73, p.1030-6, 2002.

HOLZHAUSEN, M, et al. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. **J Periodontal Res**, v.40, n.3, p.2008-11, 2005.

HOWELL, T.H. et al. Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. **J Periodont Res**, v.26, p.498-501, 1991.

HOWELL, T.H.; WILLIAMS, R.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. **Crit Rev Biol Med**, v.4, p.177-96, 1993.

HUGHES, F.J. et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcomes. **J Clin Periodontol**, v.33, n.9, p.663-70, 2006.

HUJOEL, P.P. et al. Non-surgical periodontal therapy and tooth loss. A cohort study. **J Periodontol**, v.71, n.5, p.736-42, 2000.

HUNT, R.H. et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. **Aliment Pharmacol Ther**, v.2, p.201-10, 2003.

JEFFCOAT, M.K. Radiography methods for the detection of progressive alveolar bone loss. **J Periodontol**, v.63, p.367-72, 1992.

_____ Current concepts in periodontal disease testing. **JADA**, p.1071-8, 1994.

_____. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss. **Ann Periodontol**, v.3, n.1, p.312-21, 1998.

JEFFCOAT, M.K. et al. Flurbiprofen treatment of periodontal disease in beagles. **J Periodont Res**, v.21, p.624-33, 1986.

_____. Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. **J Periodont Res**, v.23, p.381-5, 1988.

_____. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. **J Periodont Res**, v.26, p.415-21, 1991.

JEFFCOAT, M.K.; REDDY, M.S. Advances in Measurements of Periodontal Bone and Attachment Loss. **Monogr Oral Sci Basel**, v.17, p.56-72, 2000.

JEFFCOAT, M. et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. **J Periodontol**, v.66, p.329-38, 1995.

JERVOE-STORM, P.M. et al. Clinical outcomes of quadrant root planning versus full-mouth root planning. **J Clin Periodontol**, v.33, p.209-15, 2006.

JOUZEAU, J.Y. et al. Cyclooxygenase isoenzymes – How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Drugs**, v.53, n.4, p.563-82, 1997.

KALDAHL, W.B. et al. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. **J Periodontol**, v.59, p.783-93, 1988.

KALDAHL, W.B. et al. Evaluation of gingival suppuration and supragingival plaque following 4 modalities of periodontal therapy. **J Clin Periodontol**, v.17, p.642-9, 1990.

KALDAHL, W.B. et al. Long-term evaluation of periodontal therapy:II.Incidence of sites breaking down. **J Periodontol**, v.67, n.2, p.103-8, 1996.

KALKWARF, K.L. et al. Evaluation of gingival bleeding following 4 types of periodontal therapy. **J Clin Periodontol**, v.16, p.601-8, 1989.

KAMMA, J.J., BAEHNI, P.C. Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. **J Clin Periodontol**, v.30, p.562-72, 2003.

KANER, D. et al. Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin / metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol**, v.34, n.10, p.880-91, 2007.

KANTARCI, A.; OYAIZU, K.; VAN DYKE, T.E. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. **J Periodontol**, v.74, n.1, p.66-75, 2003.

KLAUSEN, B. Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal diseases in rats: a review article. **J Periodontol**, v.62, p.59-73, 1991.

KLEIN, D.C.; RAISZ, L.G. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. **Endocrinology**, v.86, p.1436-40, 1970.

KLINGE, B. et al. 3 regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. **J Clin Periodontol**, v.19, p.708-14, 1992.

KOIDE, M. et al. "In vivo" administration of IL-1 β accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. **J Oral Pathol Med**, v.24, p.420-34, 1995.

KORNMAN, K.S. A patogenia das doenças periodontais: uma observação a mais. *In*: WILSON, T.G.; KORNMAN, K.S. **Fundamentos de Periodontia**. São Paulo: Quintessence, 2001. cap.1, p.3-7.

KORNMAN, K.S. et al. Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate *Macaca fascicularis*. **J Periodont Res**, v.25, p.300-7, 1990.

KRUEGER, K. et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). **Ann Rheum Dis**, v.67, n.3, p.315-22, 2008.

KUEHL, F.; EGAN, R. Prostaglandins, arachidonic acid and inflammation. **Science**, v.10, p.978-84, 1980.

KURDOWSKA, A.K.; NOBLE, J.M.; ADCOCK, J.E. Interleukin-8 and anti-interleukin-8 autoantibodies in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. **J Periodontal Res**, v.38, n.1, p.73-8, 2003.

LAMSTER, I.B. The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. **J Periodontol**, v.63 (Suppl), p.1117-23, 1992.

LANG, N.P. et al. Absence of bleeding on probing – an indicator of periodontal stability. **J Clin Periodontol**, v.17, p.714-21, 1990.

_____ Bleeding on probing: a predictor for the progression of periodontal disease? **J Clin Periodontol**, v.13, p.590-6, 1986.

LASCALA, N.T.; MOUSSALLI, N.H. **Periodontia Clínica II**. São Paulo: Artes Médicas, 1989. p.25.

LASFARGUES, J.J.; SAFFAR, J.L. Effect of indomethacin on bone destruction during experimental periodontal disease in the hamster. **J Periodont Res**, v.18, p.110-7, 1983.

_____ Inhibition of prostanoid synthesis depresses alveolar bone resorption but enhances root resorption in the rat. **Anat Rec**, v.237, p.458-65, 1993.

LAWSON, J.; GRADY, M. Ibuprofen-induced aseptic meningitis in a previously healthy patient. **West J Med**, v.143, p.386-7, 1985.

LEITÃO, R.F. et al. Locally applied isosorbide decreases bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v.75, n.9, p.1227-32, 2004.

LEITÃO, R.F. et al. Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v.76, n.6, p.956-63, 2005.

LEWIS, A.; FURST, D. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and clinical uses**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, v.50, p.97-126, 1994.

LEROUX, P.; SAFFAR, J.L. Dose-effect and evidence of escape of inhibition after indomethacin treatment in a synchronized model of bone resorption. **Agents Actions**, v.38, p.290-4, 1993.

LI, R. et al. Identification of prostaglandin E2 receptor subtype as a receptor activated by OxPAPC. **Circ Res**, v.98, n.5, p.642-50, 2006.

LIMA, V. et al. Effects of chlorpromazine on alveolar bone loss in experimental periodontal disease in rats. **Eur J Oral Sci**, v.108, p.123-9, 2000.

LIMA, V. et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats. **J Periodontol**, v.75, n.1, p.162-8, 2004.

LINDHE, J.; KARRING, T. A anatomia do periodonto. *In*: LINDHE, J. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap.1, p.1-42.

_____ Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v.11, p.504-14, 1984.

LINDSLEY, C.; WARADY, B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Renal toxicity. Review of pediatric issues. **Clin Pediatr**, v.29, p.10-3, 1990.

LISTGARTEN, M.A.; LINDHE, J.; HELLDEN, L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological and histological observations. **J Clin Periodontol**, v.5, p.246-71, 1978.

LÖE, H. Epidemiology of periodontal disease. **Odontol Tidsk**, v.71, p.497-503, 1962.

LOE, H. et al. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in SriLankan laborers 14 to 46 years of age. **J Clin Periodontol**, v.13, n.5, p.431-45, 1986.

LOE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S.B. Experimental gingivitis in man. **J Periodontol**, v.36, p.177-85, 1965.

LOHINAI, Z. et al. Selective inhibition of inducible isoform of cyclooxygenase ameliorates experimental periodontitis. **J Dent Res**, v.79, 2000.

LLORENTE, M.A.; GRIFFITHS, G.S. Periodontal status among relatives of aggressive periodontitis patients and reliability of family history report. **J Clin Periodontol**, v.33, n.2, p.121-5, 2006.

MACNEIL, R.L. et al. Agents with periodontal regenerative potential regulate cell-mediated collagen lattice contraction in vitro. **J Dent Res**, v.75, p.903-11, 1996.

MALMSTROM, K. et al. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. **Clin J Pain**, v.20, n.3, p.147-55, 2004.

MANSON, J.D.; NICHOLSON, K. The distribution of bone defects in chronic periodontitis. **J Periodontol**, v.45, p.88-92, 1974.

MATSUNAGA, A. et al. Intrathecally administered COX-2 but not COX-1 or COX-3 inhibitors attenuate streptozotocin-induced mechanical hyperalgesia in rats. **Eur J Pharmacol**, v.1, p.12-7, 2007.

MATTESON, S.R. et al. Advanced imaging methods. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.7, n.4, p.346-95, 1996.

MAY, N.; EPSTEIN, J.; OSBORNE, B. Selective COX-2 inhibitors: a review of their therapeutic potential and safety in dentistry. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.92, p.399-405, 2001.

MENEZES, A.M. et al. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J Periodontol**, v.76, n.11, p.1901-9, 2005.

MEYER, J.; LALLAM-LAROYE, C.; DRIDI, M. Aggressive periodontitis – what exactly is it? **J Clin Periodontol**, v.31, n.7, p.586-7, 2004.

MICHELIN, M.A.; FIGUEIREDO, F.; CUNHA, F.Q. Involvement of prostaglandins in the immunosuppression occurring during experimental infection by *Paracoccidioides brasilienses*. **Exp Parasitol**, v.102, n.3, p.170-7, 2002.

MOMBELLI, A.; CASAGNI, F.; MADIANOS, P.N. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. **J Clin Periodontol**, v.29 (Suppl), p.10-21, 2002.

MONGARDINI, C. et al. One stage full-versus partial – mouth and disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. **J Periodontol**, v.70, n.6, p.632-45, 1999.

MOORE, P.A.; HERSH, E.V. Celecoxib and rofecoxib: the role of cox-2 inhibitors in dental practice. **JADA**, v.132, p.451-6, 2001.

MOREIRA R.M.; FERES-FILHO E.J. Comparison between full-mouth scaling and root planning and quadrant-wise basic therapy of aggressive periodontitis: 6-month clinical results. **J Periodontol**, v.78, p.1683-8, 2007.

MORTON, R.; ANNA, I.; BAGTZOGLOU, A. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. **J Periodontol**, v.72, p.461-8, 2001.

MOUSQUES, T.; LISTGARTEN, M.A.; PHILLIPS, R.W. Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. **J Periodont Res**, v.15, p.144-51, 1980.

MÜHLEMANN, H.R.; SON, S. Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. **Helv Odontol Acta**, v.15, n.2, p.107-13, 1971.

NASSAR, C.A. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor prevents bone resorption. **Braz Oral Res**, v.19, n.1, p.36-40, 2005.

NEUMAN, S.; RAISZ, L. Effects of prostaglandin products, 6-keto prostaglandin E₁ and 6-keto prostaglandin F₁ alpha on bone resorption in vitro. **Prostaglandins Leukot Med**, v.15, p.103-8, 1984.

NEWBRUN, E. Indices to measure gingival bleeding. **J Periodontol**, v.67, p.555-61, 1996.

NEWMAN, M.G.; TAKEI, H.H.; CARRANZA, F.A. **Periodontia Clínica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, 732p.

NG, V.W.; BISSADA, N.F. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. **J Periodontol**, v.69, n.7, p.772-6, 1998.

NICHOLS, F. et al. Bone imaging of experimentally induced periodontal disease: effects of indomethacin. **J Dent Res**, v.58 (Spec. Issue), p.1298 (Abstr. 69), 1979.

NOBLE, S.L.; KING, S.D.; OLUTADE, J.I. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. **Am Fam Physician**, v.61, p.3669-76, 2000.

NOGUCHI, K. et al. Prostaglandin production via induction of cyclooxygenase-2 by human gingival fibroblasts stimulated with lipopolysaccharides. **Inflammation**, v.20, n.5, p.555-68, 1996.

NORDLAND, P. et al. The effect of plaque control and root debridement in molar teeth. **J Clin Periodontol**, v.14, p.231-6, 1987.

NUMMIKOSKI, P.V. et al. Clinical validation of a new subtraction radiography technique for periodontal bone loss detection. **J. Periodontol**, v.71, n.4, p.598-605, 2000.

NYMAN, S.; SCHROEDER, H.E.; LINDHE, J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. **J Periodontol**, v.50, p.450-61, 1979.

OFFENBACHER, S. et al. Effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in *Macaca mullata*. **J Periodont Res**, v.22, p.473-81, 1987.

OFFENBACHER, S.; FARR, D.; GOODSON, J. Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. **J Clin Periodontol**, v.8, p.359-67, 1981.

OFFENBACHER, S.; WILLIAMS, R.C.; JEFFCOAT, M.K. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. **J Periodont Res**, v.27, p.207-13, 1992.

OFFENBACHER, S.; HEASMAN, P.A.; COLLINS, J.G. Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. **J Periodontol**, v.64, p.432-44, 1993.

OFFENBACHER, S.; JEFFCOAT, M.K. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. **J Periodontal Res**, v.24, p 65-74, 1989.

OFFENBACHER, S.; ODLE, B.M.; VAN DYKE, T.E. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. **J Periodontol**, v.19, p.1-15, 1984.

_____ The use of crevicular fluid prostaglandin E₂ levels as a predictor of periodontal attachment loss. **J Periodontal Res**, v.21, p.101-12, 1986.

OHKI, M.; OKANO, T.; YAMADA, N. A contrast-correction method for digital subtraction radiography. **J Periodontal Res**, v.23, n.4, p.277-80, 1988.

OKANO, K. et al. Digital subtraction of radiograph in evaluating alveolar bone changes after initial periodontal therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.69, n.2, p.258-62, 1990.

ORSTAVIK, D. et al. Image analysis of endodontic radiographs: digital subtraction and quantitative densitometry. **Endod Dent Traumatol**, v.6, n.1, p.6-11, 1990.

ORTEGA, L.A. Benefícios e riscos dos inibidores seletivos da COX-2. **Highlights - Simpósio Internacional**. p.1-2, 2005.

PAGE, R.C. Periodontal therapy: prospects for the future, **J Periodontol**, v.6, p.744-53, 1993.

PAGE, R.C.; KORNMAN, K.S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol 2000**, v.14, p.9-11, 1997.

PAGE, R.C.; SCHROEDER, H.E. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. **J Periodontol**, v.52, n.9, p.477-91, 1981.

PALCANIS, K.G. et al. Elastase as an indicator of periodontal disease progression. **J Periodontol**, v.63, n.4, p.237-42, 1992.

PAQUETTE, D.W. et al. Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.27, n.8, p.239-52, 2000.

PAQUETTE, D.W.; WILLIAMS, R.C. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v.24, p.239-52, 2000.

PAPAPANOU, P. Periodontal diseases: epidemiology. **Ann Periodontol**, v.1, p.1-36, 1996.

PATRIGNANI, P.; CAPONE, M.L.; TACCONELLI, S. Clinical pharmacotherapy of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. **Expert Opin Pharmacother**, v.4, n.2, p.265-84, 2003.

PEDRAZZOLI, V. et al. Effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on periodontal status and subgingival microbiota. **J Clin Periodontol**, v.18, p.598-604, 1991.

POULIOT, M. et al. Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role of cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. **Biochemistry**, v.39, p.4761-8, 2000.

PREBER, H.; BERGSTRÖM, J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. **Acta Odontol Scand**, v.43, n.5, p.315-20, 1985.

RABBANI, J.M.; ASH, M.M.Jr.; CAFFESSE, R.G. The effectiveness of subgingival scaling and root planning in calculus removal. **J Periodontol**, v.52, n.3, p.119-23, 1981.

RAINSFORD, K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. **Subcell Biochem**, v.42, p.3-27, 2007.

RAISZ, L. et al. Effect of prostaglandin endoperoxides and metabolites on bone resorption in vitro. **Nature**, v.267, p.532-4, 1977.

RAISZ, L. et al. Prostaglandin synthesis by fetal rat bone in vitro: Evidence for a role of prostacyclin. **Prostaglandins**, v.17, p.905-14, 1979.

RAMFJORD, S.P. et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. **J Clin Periodontol**, v.14, p.445-52, 1987.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 703p.

REDDY, M.S. Radiographic methods in the evaluation of periodontal therapy. **J Periodontol**, v.63, p.1078-84, 1992.

_____ The use of periodontal probes and radiographs in clinical trials of diagnostic tests. **Ann Periodontol**, v.2, n.1, p.113-22, 1997.

REDDY, M.S. et al. Efficacy of meclufenamate sodium (Meclomen) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.20, p.635-40, 1993.

REDDY, M.; GEURS, N.; GUNSOLLEY, J. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory and bone-sparing agents. A systematic review. **Ann Periodontol**, v.8, n.1, 2003.

REIFF, R.L. et al. Clinical evaluation of gingival inflammation following use of buffered aspirin and buffer-only oral rinses. Preliminary results. **Quintessence Int**, v.19, p.33-7, 1988.

RENVERT, S.; PERSSON, G.R. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. **J Clin Periodontol**, v.29 (Suppl), p.82-9, 2002.

RIBEIRO, E.A.; FEITOSA, A.C.R. Utilização da radiografia de subtração para avaliação de alterações ósseas no tratamento periodontal. **UFES Rev Odontol**, v.1, n.2, p.8-15, 1999.

RICHARDSON, C.; EMERY, P. The clinical implications of inhibition of the inducible form of cyclooxygenase. **Drug Saf**, v.15, n.4, p.249-60, 1996.

RIENDEAU, D.; PERCIVAL, M.D.; BRIDEAU, C. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. **J Pharmacol Exp Ther**, v.296, n.2, p.558-66, 2001.

RIFKIN, B.R.; TAI, H.H. Elevated thromboxane B₂ levels in periodontal disease. **J Periodont Res**, v.16, p.194-8, 1981.

ROBINSON, D.; TASHJIAN, A.; LEVINE, L. Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. **J Clin Invest**, v.56, p.1181-8, 1975.

RODA, R.S. Naproxen: pharmacology and dental therapeutics. **J Can Dent Assoc**, v.58, p.401-5, 1992.

ROSTOM A. et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.5, n.7, p.818-28, 2007.

ROYZMAN, D. et al. The effect of aspirin intake on bleeding on probing in patients with gingivitis. **J Periodontol**, v.75, n.5, p.679-84, 2004.

SALLAY, K. et al. Alveolar bone destruction in the immunosuppressed rat. **J Periodontal Res**, v.17, p.263-74, 1982.

SAMAD, T.A. et al. Interleukin-1-mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. **Nature**, v.410, p.471-5, 2001.

SAMEJIMA, Y.; EBISU, S.; OKADA, H. Effect of injection with *Eikenella corrodens* on the progression of ligature-induced periodontitis in rats. **J Periodontal Res**, v.25, p.308-15, 1990.

SAMPAIO, J.E.C. et al. O periodonto – anatomia e histofisiologia. Em: PAIVA, J.S.; ALMEIDA, R.V. **Periodontia: a atualização clínica baseada em evidências científicas**. São Paulo: Artes Médicas, 2005, cap.1, p.1-21.

SBORDONE, L. et al. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. **J Periodontol**, v.61, p.579-84, 1990.

SCHMIDT, E.F. et al. Effect of periodontal therapy on alveolar bone as measured by subtraction radiography. **J Periodontol**, v.59, n.10, p.633-8, 1988.

SCHNEIDER, V. et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. **Am J Epidemiol**, v.164, n.9, p.881-9, 2006.

SCHRODI, J. et al. The effect of aspirin on the periodontal parameter bleeding on probing. **J Periodontol**, v.73, n.8, p.871-6, 2002.

SENGUPTA, S. Cyclooxygenase-2: a new therapeutic target. **Indian J Pharmacol**, p.322-32, 1999.

SERINO, G. et al. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.28, n.5, p.411-8, 2001.

SHAPIRA, L.; WARBINGTON, M.; VAN DYKE, T.E. TNF-alpha and IL-1 beta in serum of LJP patients with normal and defective neutrophil chemotaxis. **J Periodontal Res**, v.29, p.371-3, 1994.

SHEIHAM, A.; NETUVELI, G. Periodontal disease in Europe. **Periodontol 2000**, v.29, p.104-21, 2002.

SHI, S.; KLOTZ, U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. **Eur J Clin Pharmacol**, v.64, n.3, p.233-52, 2008.

SJODIN, B.; MATSSON, L. Marginal bone loss in primary dentition. A survey of 7-to 9-years-old in Sweden. **J Clin Periodontol**, v.21, p.313-9, 1994.

SJÖSTROM, L. et al. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. **Community Dent Oral Epidemiol**, v.17, p.234-6, 1989.

SLOTS, J. et al. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planning, and of adjunctive tetracycline therapy. **J Periodontol**, v.50, n.10, p.495-509, 1979.

SMITH, C.J. et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. **Pharmacol**, v.95, p.13313-8, 1998.

SMITH, S.R. et al. A double-blind placebo-controlled trial azithromycine as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. **J Clin Periodontol**, v.29, n.1, p.54-61, 2002.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D. Effect of therapy on periodontal infections. **J Periodontol**, v.64 (Suppl), p.754-9, 1993.

SOCRANSKY, S.S.; SMITH, C.; HAFFAJEE, A.D. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v.29, n.3, p.260-8, 2002.

STAFNE, E.C.; GIBILISCO, J.A. **Diagnóstico radiográfico bucal**. 4 ed., Rio de Janeiro: Interamericana, 1982. 434p.

SUSIN, C.; ALBANDAR, J.M. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. **J Periodontol**, v.76, n.3, p.468-75, 2005.

TAGGE, D.L.; O'LEARY, T.J.; EL-KAFRAWY, A.H. The clinical and histological response of periodontal pockets to root planing and oral hygiene. **J Periodontol**, v.46, p.527-33, 1975.

TAIYEB ALI, T.B.; WAITE, I.M. The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans. **J Clin Periodontol**, v.20, p.723-8, 1993.

TAKAHASHI, K. et al. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. **J Periodontol**, v.72, p.425-37, 2001.

TAKAMATSU, N. et al. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **J Periodontol**, v.70, n.6, p.574-80, 1999.

TAUBMAN, M.A.; KAWAI, T.; HAN, X. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. **J Clin Periodontol**, v.34, n.5, p.367-9, 2007.

TOBACK, G.A. et al. The accuracy of radiographic methods in assessing the outcome of periodontal regenerative therapy. **J Periodontol**, v.70, n.12, p.1479-89, 1999.

TONETTI, M.S. The future of Periodontology: new treatments for a new era. **J Inter Acad Periodontol**, v.4, n.3, p.110-4, 2002.

TONETTI, M.S.; MOMBELLI, A. Periodontite de acometimento precoce. *In*: LINDHE, J. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap.1, p.1-42.

_____ Early-onset periodontitis. **Ann Periodontol**, v.4, n.1, p.39-53, 1999.

TORBINEJAD, M.; CLAGETT, J.; ENGEL, D. A cat model for the evaluation of mechanisms of bone resorption: inclusion of bone loss by stimulated immune complexes and inhibition by indomethacin. **Calcif Tissue Int**, v.29, p.207-14, 1979.

TUNES, U.R. et al. Classificação das doenças periodontais. *Em*: PAIVA, J.S.; ALMEIDA, R.V. **Periodontia – a atualização clínica baseada em evidências científicas**. São Paulo: Artes Médicas, 2005. cap.7, p.107-20.

TUNKEL, J.; HEINECKE, A.; FLEMMIG, T.F. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.29 (Suppl), p.72-81, 2002.

VAN DER WEIJDEN, G.A.; TIMMERMAN, M.F. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.29 (Suppl), p.55-71, 2002.

VANE, J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biol**, v.231, p.232-5, 1971.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. **Scand J Rheumatol**, v.25, p.9-21, 1996.

VARDAR, S.; BAYLAS, H.; HUSEYINOV, A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2 alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. **J Periodontol**, v.74, n.1, p.57-63, 2003.

VOGEL, R.I.; SCHNEIDER, L.; GOTEINER, D. The effects of a topically-active non-steroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. **J Clin Periodontol**, v.13, p.139-44, 1986.

WAERHAUG, J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II. As observed on extracted teeth. **J Periodontol**, v.49, p.119-34, 1978.

WAHL, L.M.; CORCORAN, M.L. Regulation of monocyte/macrophage metalloproteinase production by cytokines. **J Periodontol**, v.64 (Suppl), p.467-73, 1993.

WAITE, I.M. et al. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. **J Periodont Res**, v.16, p.100-8, 1981.

WEAKS-DYBVIG, M. et al. The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. **J Periodont Res**, v.17, p.90-100, 1982.

WEAVER, A.L. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. **Clin Ther**, v.23, p.1323-38, 2001.

WEEKS, J. Prostaglandins. **Am Rev Pharmacol**, v.12, p.317-36, 1972.

WENNSTRÖM, A.; WENNSTRÖM, J.; LINDHE, J. Healing following surgical and non-surgical treatment of juvenile periodontitis. A 5-year longitudinal study. **J Clin Periodontol**, v.13, n.9, p.869-82, 1986.

WENZEL, A.; HINTZE, H. Perception of image quality in direct digital radiography after application of various image treatment filters for detectability of dental disease. **Dentomaxillofac Radiol**, v.22, n.3, p.131-4, 1993.

WESTFELT, E. et al. Significance of frequency of professional tooth cleaning for healing following periodontal surgery. **J Clin Periodontol**, v.10, p.148-56, 1983.

WILLIAMS, C. et al. Efficacy of a dentifrice containing zinc citrate for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. **Compend Contin Educ Dent**, v.19 (Suppl), p.4-15, 1998.

WILLIAMS, R.C.; BECK, J.D.; OFFENBACHER, S.N. The impact of new technologies to diagnose and treat periodontal disease: a look in the future. **J Clin Periodontol**, v.23, p.299-305, 1996.

WILLIAMS, R.C. et al. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: Comparison of effect on bone loss. **J Periodont Res**, v.22, p.403-7, 1987.

_____ Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. **J Periodont Res**, v.23, p.134-8, 1988.

_____ Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in beagles. **J Periodont Res**, v.19, p.633-7, 1984.

_____ Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. **J Periodontol**, v.60, p.485-90, 1989.

WILSON, T.G.Jr; KORNMAN, K.S. Retreatment for patients with inflammatory periodontal disease. **Periodontol 2000**, v.12, p.119-21, 1996.

WOLF, M.; EDITH, M.; RATEITSCHAK, K. **Atlas Colorido de Odontologia – Periodontia**. 3ed., ArtMed, 2006, 535p.

XAJIGEORGIU, C. et al. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. **J Clin Periodontol**, v.33, p.254-64, 2006.

XIMÉNEZ-FYVIE, L.A. et al. The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra- and subgingival microbiota. **J Clin Periodontol**, v.27, n.9, p.637-47, 2000.

YANG, H.W. et al. Relationship of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype b to aggressive periodontitis: frequency in pure culture isolates. **J Periodontol**, v.75, n.4, p.592-9, 2004.

YEN, C.A. et al. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. **J Periodontol**, v.79, n.1, p.104-13, 2008.

YODA, N. et al. Prostaglandin activity and sulcular flow in carrageenan-injected gingival of the dog. **J Periodont Res**, v.19, p.14-20, 1984.

YOSHINARI, N. et al. Effects of scaling and root planning on the amount of interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1beta in gingival crevicular fluid and gingival tissues. **J Periodontal Res**, v.39, n.3, p.158-67, 2004.

YOSHIOKA, T. et al. An observation of the healing process of periapical lesions by digital subtraction radiography. **J Endod**, v.28, n.8, p.589-91, 2002.

YUCEL-LINDBERG, T.; NILSSON, S.; MODÉER, T. Signal transduction pathways involved in the synergistic stimulation of prostaglandin production by interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in human gingival fibroblasts. **J Dent Res**, v.78, p.61-8, 1999.

ZANATTA G.M. et al. Periodontal debridement with povidine-iodine in periodontal treatment: short-term clinical and biochemical observations. **J Periodontol**, v.77, n.3, p.498-505, 2006.

ZIEMER, M. et al. Cutaneous adverse reactions to valdecoxib distinct from Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Arch Dermatol.**, v.143, n.6, p.711-6, 2007.

ZUBERY, Y.; DOVE, S.B.; EBERSOLE, J. An in vitro study of the characteristics of a computer-aided radiographic evaluation (CARE) system for longitudinal assessment of density changes. **J Periodontal Res**, v.28, n.4, p.233-40, 1993.

VII. ANEXOS

ANEXO I. PARECER CONCLUSIVO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: O uso sistêmico do etoricoxib como adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes portadores de periodontite agressiva – avaliação a curto prazo.

Introdução Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Antes de decidir, é importante que você entenda o porquê da realização desta pesquisa e o que ela envolve. Por favor, dedique um tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes e, se preferir, discutir com seus familiares, amigos ou com seu médico. Se você desejar, pode levar este material para casa para pensar melhor. Nos pergunte se houver alguma coisa que não esteja clara ou se precisar de mais informações.

Para ser lido para ou por todos os participantes do estudo As informações a seguir descrevem o estudo e os seus direitos como participante. Além do que for aqui esclarecido, o entrevistador poderá responder qualquer questão que você tenha referente ao estudo. Por favor, leia ou ouça com atenção e sempre que achar necessário interrompa para perguntar.

Justificativa e Objetivos do estudo A periodontite é uma doença que se caracteriza por uma inflamação e perda do osso que envolve os dentes, levando ao amolecimento dos dentes, mau hálito e até mesmo o comprometimento da saúde geral da pessoa. O estudo dos fatores envolvidos no processo inflamatório será importante para compreender melhor a atividade dessa doença e seus fatores de risco. Os resultados nos ajudarão a ter uma melhor compreensão desta doença e poderão possibilitar um crescimento científico relacionado a este tema.

O objetivo desse trabalho Avaliar se a medicação antiinflamatória promove melhora clínica e na estrutura óssea dos pacientes com periodontite agressiva quando associada ao tratamento normalmente empregado (raspagem).

Procedimentos Serão realizados: preenchimentos de questionários com perguntas sobre sua saúde e seus hábitos de higiene da boca; exames para diagnóstico da doença periodontal realizado por dentistas (consiste na introdução de uma sonda no sulco gengival); raspagem e alisamento da raiz (procedimento clínico não cirúrgico para “limpeza” profunda da região abaixo da gengiva); radiografias de algumas regiões da boca, num total de 6 (seis) radiografias antes do tratamento e 6 (seis) após o tratamento; administração de antiinflamatório não esteroideal (Arcoxia®- etoricoxib) uma vez ao dia durante sete dias.

Os desconfortos ou riscos esperados Durante o exame ou raspagem você poderá sentir um desconforto momentâneo. Durante a raspagem, caso seja necessário, poderá ser utilizada a anestesia local odontológica. Os exames e procedimentos periodontais que serão realizados são exames rotineiramente efetuados por dentistas em consultórios ou serviços odontológicos. Durante a realização das radiografias, você poderá também sentir um pequeno desconforto e quanto aos riscos da radiação, apesar existirem, são considerados mínimos, pois a dose de radiação é muito pequena. Em relação ao uso de antiinflamatórios, você poderá sentir algum desconforto no estômago, mas isso não é comum com o uso por pouco tempo, como é o caso do nosso estudo.

Os benefícios que se pode ter Participando dessa pesquisa, você não receberá nenhum benefício direto como dinheiro, mas estará contribuindo para a elaboração de um trabalho científico que poderá proporcionar benefícios futuros à sociedade. Independente da sua decisão de participar ou não desta pesquisa, o seu plano de tratamento seguirá conforme estabelecido e de acordo com o cronograma de atividades proposto. Além disso, você será beneficiado com o **tratamento não cirúrgico da periodontite (raspagem e alisamento radicular)** e será instruído em relação aos cuidados com a sua higiene oral.

Garantia de resposta a qualquer pergunta A qualquer momento, você poderá fazer perguntas sobre esta pesquisa com a garantia de que estas serão respondidas.

Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si A qualquer momento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores desta pesquisa e pedir que os seus dados

sejam retirados da mesma. A concordância em participar deste estudo não implica em qualquer modificação no seu tratamento.

Garantia de privacidade Os dados obtidos neste estudo, bem como fotografias que possam ser tiradas, serão apresentados em congressos e encontros da comunidade científica e poderão ser publicados em revistas especializadas. No entanto, **a sua identidade nunca será revelada**. E seu rosto nunca será mostrado totalmente nas fotografias.

Contato: as dúvidas não esclarecidas ou o não cumprimento do que foi acordado podem ser informados ao responsável pelo estudo, a pesquisadora Maria Cecília Fonseca Azoubel, pelo telefone (71) 33518637.

Eu, _____, ____ anos, portador (a) do RG nº _____ e CPF nº _____, após leitura cuidadosa do documento acima, declaro minha participação voluntária na pesquisa intitulada: “*O uso sistêmico do etoricoxib como adjunto ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes portadores de periodontite agressiva – avaliação a curto prazo*”. Tenho conhecimento dos objetivos e métodos de estudo a serem utilizados e admito ser submetido à realização de exames clínico, radiográficos, laboratoriais, bem como ao tratamento periodontal não cirúrgico e a ingestão de medicamento antiinflamatório.

Tenho liberdade para recusar minha participação, assim como retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ser-me-á assegurado o sigilo quanto aos meus dados envolvidos no estudo.

Salvador, ____ de _____ de 200 ____.

(Participante ou responsável)

ANEXO 3. FICHA CLÍNICA MEDICO-ODONTOLÓGICA

Data da 1ª Consulta: ___/___/___ Nome: _____

Data de Nasc.: ___/___/___ Endereço Residencial: _____

_____ Tel: () _____

Profissão: _____ Est. Civil: _____ Peso: _____ Kg

Naturalidade: _____ Cor: _____ Sexo: _____

Endereço: _____

HISTÓRIA MÉDICO – ODONTOLÓGICA

Este questionário tem o objetivo de preservar a sua saúde, e é absolutamente de uso profissional.

Queixa Principal: _____

	Sim	Não
1 - Está atualmente sob cuidados médicos? Qual?		
2 - Submeteu-se a algum tipo de cirurgia? Qual?		
3 - Esteve hospitalizado (a) nos últimos 5 anos? Por que?		
4 - Você tem ou já teve alguma das seguintes doenças ou problemas?		
a - Febre Reumática		
b - Doenças Cardiovasculares? Prolapso de válvula mitral? De que tipo?		
c – Hipertensão ou hipotensão		
d - Asma, bronquite, pneumonia ou tuberculose		
e – Sinusites		
f – Herpes, aftas		
g - Desmaios frequentes, tonturas		
h – Artrite ou doenças das articulações		
i – Úlceras estomacais		
j – DST		
k – Alergias		
l – Anemia		

m – Glaucoma		
n - Hemorragias ou hemofilia		
o – Hepatite. Tipo?		
p – Atividade excessiva ou deficiente da glândula tireóide		
q - Já sofreu radioterapia? Onde?		
5 - Está usando alguma medicação ou já usou por mais de um ano?		
6 – Faz uso de bebidas alcoólicas diariamente? Quanto por dia?		
7 - Costuma roer unhas, morder canetas, palitos, etc?		
8 - Usa ou já usou algum tipo de droga?		
9 - Já fez transfusão sanguínea?		
10 - Você possui algum problema ou doença não listado neste questionário? Qual?		
11 - PA: ___/___ mmHg Pulso: ___ BPM		

HISTÓRIA PERIODONTAL

	Sim	Não
1 – É epilético ou já apresentou crises convulsivas? Toma medicação?		
2 – Perdeu peso de forma abrupta ultimamente?		
3 – Já foi submetido à transplante de órgãos? Usa imunossupressor?		
4 – Diabetes? Tipo 1 ou 2?		
5 - Você fuma? Quanto por dia? Há quanto tempo?		
6 - Você tem osteoporose? E alguém da sua família?		
7 -Você respira pela boca?		
8 - Você está grávida ou com suspeita de gravidez?		
9- Está amamentando?		
10 -Está na menopausa?		
11 -Você faz uso de hormônios ou anticoncepcional?		
12 -Se considera uma pessoa tensa ou nervosa?		
13 -Costuma ter infecções (buciais ou não) difíceis de serem tratadas?		

14- Alguém da família já sofreu de doença periodontal? De que tipo?		
15 -Já fez tratamento periodontal prévio? De que tipo?		
16 -Realiza controle periódico com cirurgião dentista?		
18a -Frequência de escovação? Tipo de escova?		
18b -Faz uso de fio dental?		
18c - Faz uso de bochechos com flúor ou clorexidina?		

Afirmo, sob minha responsabilidade, que todas as respostas acima são verdadeiras,

Salvador, ____/____/____

Paciente ou responsável

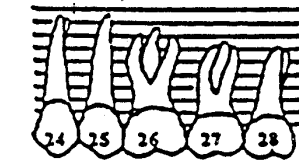
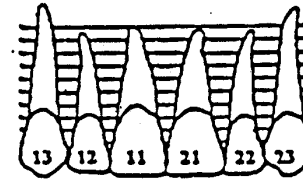
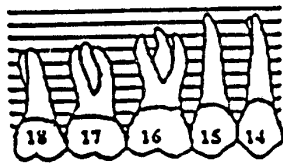
ANEXO IV. FICHA GRÁFICA PERIODONTAL

PACIENTE: _____ Nº: _____

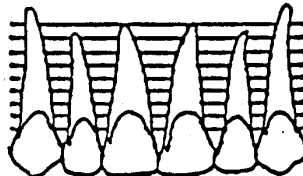
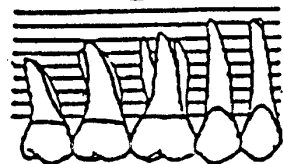
IDADE: _____ SEXO: _____ RAÇA: _____ DATA DO EXAME: ____/____/____

FICHA INICIAL () REAVALIAÇÃO () FINAL ()

UEC - MG
PCS - SS
NCI



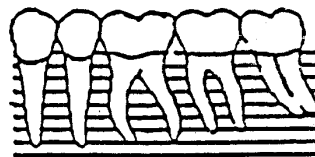
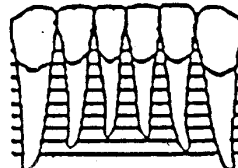
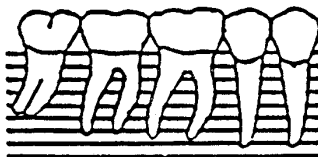
VESTIBULAR



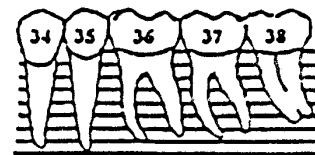
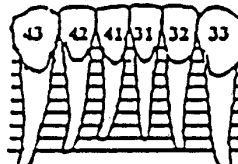
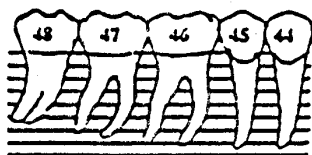
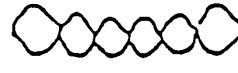
PALATINA

UEC - MG
PCS - SS
NCI

UEC - MG
PCS - SS
NCI



LINGUAL



VESTIBULAR

UEC - MG
PCS - SS
NCI

Índice de Sangramento: ____%

PSR

Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats

M.C.F. Azoubel¹,
A.M.A. Menezes¹,
D. Bezerra¹, R.B. Oriá²,
R.A. Ribeiro¹
and G.A.C. Brito²

¹Departamento de Fisiologia e Farmacologia,
²Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Abstract

We investigated the effect of etoricoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and indomethacin, a non-selective cyclooxygenase inhibitor, on experimental periodontitis, and compared their gastrointestinal side effects. A ligature was placed around the second upper left molars of female Wistar rats (160 to 200 g). Animals (6 per group) were treated daily with oral doses of 3 or 9 mg/kg etoricoxib, 5 mg/kg indomethacin, or 0.2 mL saline, starting 5 days after the induction of periodontitis, when bone resorption was detected, until the sacrifice on the 11th day. The weight and survival rate were monitored. Alveolar bone loss (ABL) was measured as the sum of distances between the cusp tips and the alveolar bone. The gastric mucosa was examined macroscopically and the periodontium and gastric and intestinal mucosa were examined by histopathology. The ongoing ABL was significantly inhibited ($P < 0.05$) by 3 and 9 mg/kg etoricoxib and by indomethacin: control = 4.08 ± 0.47 mm; etoricoxib (3 mg/kg) = 1.89 ± 0.26 mm; etoricoxib (9 mg/kg) = 1.02 ± 0.14 mm; indomethacin = 0.64 ± 0.15 mm. Histopathology of periodontium showed that etoricoxib and indomethacin reduced inflammatory cell infiltration, ABL, and cementum and collagen fiber destruction. Macroscopic and histopathological analysis of gastric and intestinal mucosa demonstrated that etoricoxib induces less damage than indomethacin. Animals that received indomethacin presented weight loss starting on the 7th day, and higher mortality rate (58.3%) compared to etoricoxib (0%). Treatment with etoricoxib, even starting when ABL is detected, reduces inflammation and cementum and bone resorption, with fewer gastrointestinal side effects.

Key words

- Alveolar bone loss
- Inflammation
- Periodontitis
- Cyclooxygenase inhibitors
- Etoricoxib
- Indomethacin

Correspondence

G.A.C. Brito
Departamento de Fisiologia
e Farmacologia
Faculdade de Medicina, UFC
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127
60430-270 Fortaleza, CE
Brasil
Fax: +55-85-3366-8333
E-mail: gerlybrito@hotmail.com

Research supported by CNPq and
Fundação Cearense de Pesquisa e
Cultura (FUNCAP).

Received April 17, 2006
Accepted October 27, 2006

Introduction

Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by destruction of the tooth-supporting connective tissue and cementum, bone resorption, leukocyte infiltration, and periodontal pocket formation (1,2).

Although bacteria are considered to be the primary etiologic agents of periodontal disease (3,4), the pathogenesis of periodontitis involves host-bacterial interaction followed by release of inflammatory mediators such as eicosanoids and cytokines (5). Arachidonic acid metabolites, mainly prostaglan-

dins of the E series (PGE₂), seem to be critical mediators in the progression of periodontal disease. There is a large body of evidence suggesting an association of PGE₂ levels within the periodontal tissues and within the crevicular fluid with the expression of clinical manifestations and bone destruction due to periodontal disease (6,7).

PGs are action of cyclooxygenases (COX) (6,7). Three isoforms of COX have been recognized thus far (8). COX-1, the constitutive isoform, is found in almost all cells and has a role in normal physiological functions such as gastric cytoprotection and vascular and renal homeostasis. In contrast, COX-2 is expressed during the inflammatory reaction and mediates cell differentiation, mitogenesis and specialized signal transduction (7,9,10). A third isoform of cyclooxygenase, named COX-3, has been recently described as a variant of COX-1 which is most abundant in cerebral cortex and heart (8).

It has been suggested that the therapeutic activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are derived from COX-2 blockade, whereas unwanted side effects such as gastrointestinal ulceration and bleeding, renal damage and platelet dysfunction are due to inhibition of COX-1 (11,12). Thus, a selective blockade of the COX-2 isoform should lead to the inhibition of inflammation and pain without causing the COX-1-dependent side effects in gastric tissue and kidney (13,14). However, it is important to emphasize that COX-2 inhibitors are contraindicated for patients with or at high risk of ischemic heart disease or stroke (15).

Etoricoxib is believed to provide gastrointestinal safety compared with nonselective NSAIDs and is rapidly and completely absorbed following oral administration, with a rapid onset of action. For this reason, we evaluated the oral administration of etoricoxib in the present study using a model of periodontitis (16).

Various studies have reported that the preventive use of NSAIDs can modify the

progression of experimental periodontitis in rats (17). A recent study has documented a preventive benefit of etoricoxib (18). However, the mode of treatment with etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, has been poorly studied in periodontal disease models.

In our experimental model, we have used a previously unexplored delayed initiation of treatment with etoricoxib 5 days after experimentally induced periodontal disease in order to mimic the conditions of normal dentistry practice. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effect of treatment with etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, compared with indomethacin, a non-selective COX inhibitor, on the progression of experimental periodontal disease, and to correlate the outcome with the potential gastric and intestinal mucosa side effects of these drugs.

Material and Methods

Animals

Female Wistar rats (160-200 g) from our own animal facilities were housed in temperature-controlled rooms and received water and food *ad libitum*. All experiments were conducted in accordance with local guidelines on the welfare of experimental animals and with the approval of the Ethics Committee of Animal Research of the Federal University of Ceará.

Induction of inflammatory periodontal disease

A sterilized nylon (000) thread ligature was placed around the cervix of the second left upper molar of rats anesthetized with 10% chloral hydrate (400 mg/kg, intraperitoneally) (19). The ligature was knotted on the buccal side of the tooth, resulting in a subgingival position palatally and in supra-gingival position buccally. The contralateral right side was used as the unligated control

(20). Animals were weighed and survival rate was monitored daily.

Drug treatments

Animals subjected to experimental periodontitis (see above) were divided into equal groups of 6 animals each to receive an oral dose of 5 mg/kg indomethacin or 3 or 9 mg/kg etoricoxib, *po*, starting 5 days after the induction of periodontitis and daily until sacrifice on the 11th day. Etoricoxib (Merck Sharp and Dohme, Wittehouse Station, NJ, USA) was diluted in 2% DMSO (w/v) and sterile saline solution. Indomethacin (Merck Sharp and Dohme) was diluted in 5% sodium bicarbonate (w/v) in sterile saline solution. The indomethacin (5 mg/kg) and etoricoxib (3 or 9 mg/kg) doses were chosen as described elsewhere (21).

The results of these groups were compared to those for animals subjected to periodontitis that received 0.1 mL/40 g saline, *po* (experimental periodontal disease (EPD) group; N = 12) and also to those for a group of 6 rats that received no manipulation (naive group). The same procedure was repeated in order to obtain maxillae for histopathology.

Measurement of alveolar bone loss

The animals were sacrificed on the 11th day after the induction of periodontitis with an overdose of ether. The maxillae were excised and fixed in 10% neutral formalin. Both maxillary halves were then defleshed and stained with 1% aqueous methylene blue in order to differentiate bone from teeth. The bone loss was analyzed using a stereoscope loupe (4X magnification) to measure the distance between the cusp tip and the alveolar bone, based on the method of Crawford et al. (22), modified (20). Measurements were made along the axis of each root of the first (three roots), second and third molar teeth (two roots). The total alveolar bone loss was

obtained by taking the sum of the recordings from the buccal tooth surface and subtracting the value of the right maxilla (unligated control) from the left, in millimeters. Although it is claimed that laboratory rats may harbor ongoing baseline periodontitis (23), in the present study we used the contralateral right maxilla as the unligated control in order to avoid the influence of a baseline periodontitis on our results.

Histopathological analysis

The excised maxillae were fixed in 10% (v/v) buffered formalin and demineralized in a 7% (v/v) nitric acid, followed by dehydration and paraffin embedding. The specimens were stained either with hematoxylin-eosin or Mallory trichrome which stain blue the collagen fibers of alveolar bone, cementum, and periodontal ligament. Six-micrometer thick sections obtained from 6 animals in each experimental group, corresponding to the area between the first and second molars where the ligature had been placed, were examined by light microscopy. A 0 to 3 scale was used for analysis: 0, absence of or only mild cell infiltration (the inflammatory cell infiltration is sparse and restricted to the region of the marginal gingiva), preserved alveolar process and cementum; 1, moderate cell infiltration (the inflammatory cell infiltration is present over the entire inserted gingiva), minor alveolar process resorption and intact cementum; 2, severe cell infiltration (the inflammatory cell infiltration is present in both the gingivae and the periodontal ligament), extensive degradation of the alveolar process, and partial destruction of cementum; 3, severe cell infiltration, total destruction of the alveolar process and severe destruction of the cementum (24).

Analysis of stomach and intestinal mucosa

The stomachs and small intestines of the animals were removed, opened and macro-

scopically analyzed for the presence of hyperemia (scores 0-1), loss of mucosal folds (scores 0-1), petechiae (scores 0-3), hemorrhage (scores 0-3), and ulcers (scores 0-3), according to previously described criteria (25). The organs were then fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin. Five-micrometer thick sections were stained with HE and evaluated by light microscopy. The analysis of gastric lesions used a 0-3 scoring system: 0, absence of lesion; 1, superficial erosion - damage to the surface epithelium only; 2, deep erosion - glandular epithelium still present; 3, presence of ulceration - as deep as the mucosal muscular layer (26). The analysis of the small intestine utilized a 0-3 scoring system: 0, absence of lesion; 1, mild lesion; 2, moderate lesion; 3, severe lesion, as proposed by Bertrand and colleagues (27).

Statistical analysis

Data are reported as means \pm SEM or as medians, when appropriate. Univariate ANOVA followed by the Bonferroni test was used to compare means, and the Kruskal-Wallis test was used to compare medians. $P < 0.05$ was taken to indicate significant differences.

Results

Effect of etoricoxib treatment on experimental periodontal disease in rats

Etoricoxib, 3 or 9 mg/kg, administered from the 5th day after induction of periodon-

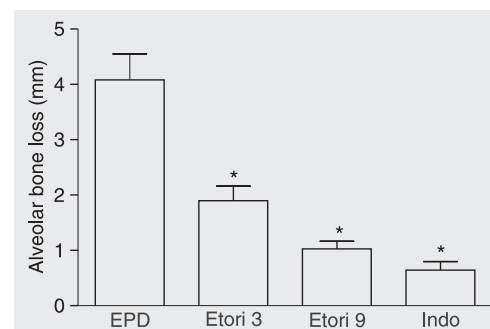


Figure 1. Effect of etoricoxib and indomethacin on the alveolar bone loss in rats with experimental periodontal disease (EPD). Etoricoxib (Etori, 3 or 9 mg/kg), indomethacin (Indo, 5 mg/kg) or 0.2 mL 0.9% saline (EPD) was administered on the 5th day after the induction of periodontitis and daily until the 11th day, when the animals were sacrificed. Data are reported as the mean \pm SEM for at least 6 rats per group. * $P < 0.05$ compared to the EPD group (ANOVA followed by the Bonferroni test).

tal disease caused a significant ($P < 0.05$) and dose-dependent 53.53 and 74.87% inhibition of alveolar bone loss, respectively, as compared to the saline-treated rats. The response to 9 mg/kg etoricoxib was similar to that obtained with 5 mg/kg indomethacin (84.22%) (Figure 1). There was no statistical difference between the two doses of etoricoxib or between 3 or 9 mg/kg etoricoxib and indomethacin. The naive group presented alveolar bone loss close to zero, i.e., there was a non-significant difference between the two sides of the maxilla. The macroscopic aspect of the periodontium from animals subjected to EPD for 11 days showed severe bone resorption with root exposure (Figure 2A), while the macroscopic feature of the periodontium from rats subjected to EPD and treated with 9 mg/kg etoricoxib, similar to 5 mg/kg indomethacin, showed considerable preservation of bone loss (Figure 2B). Histopathological analysis of the region between the first and second molars of the periodontium of animals subjected to experimental periodontitis (EPD group) demonstrated inflammatory cell infiltration, destruction of alveolar bone, collagen fiber derangement within the periodontal ligament, and resorption of cementum (Figure 2C), receiving a median score and range of 3 (2-3). The periodontium of rats treated with 9 mg/kg etoricoxib (Figure 2D) or 5 mg/kg indomethacin showed preservation of the alveolar process and cementum, reduction of the inflammatory cell infiltration and partial preservation of collagen fibers of the periodontal ligament, receiving median score and range of 0 (0-1) and 1 (1-1), respectively. These values were statistically different ($P < 0.05$) when compared to the EPD group.

All rats subjected to periodontitis lost weight as early as the first day of the experimental challenge. Etoricoxib-treated animals recovered weight similarly to the EPD rats treated with saline. Animals treated with indomethacin initially recovered the lost of weight, but suffered a rapid weight loss start-

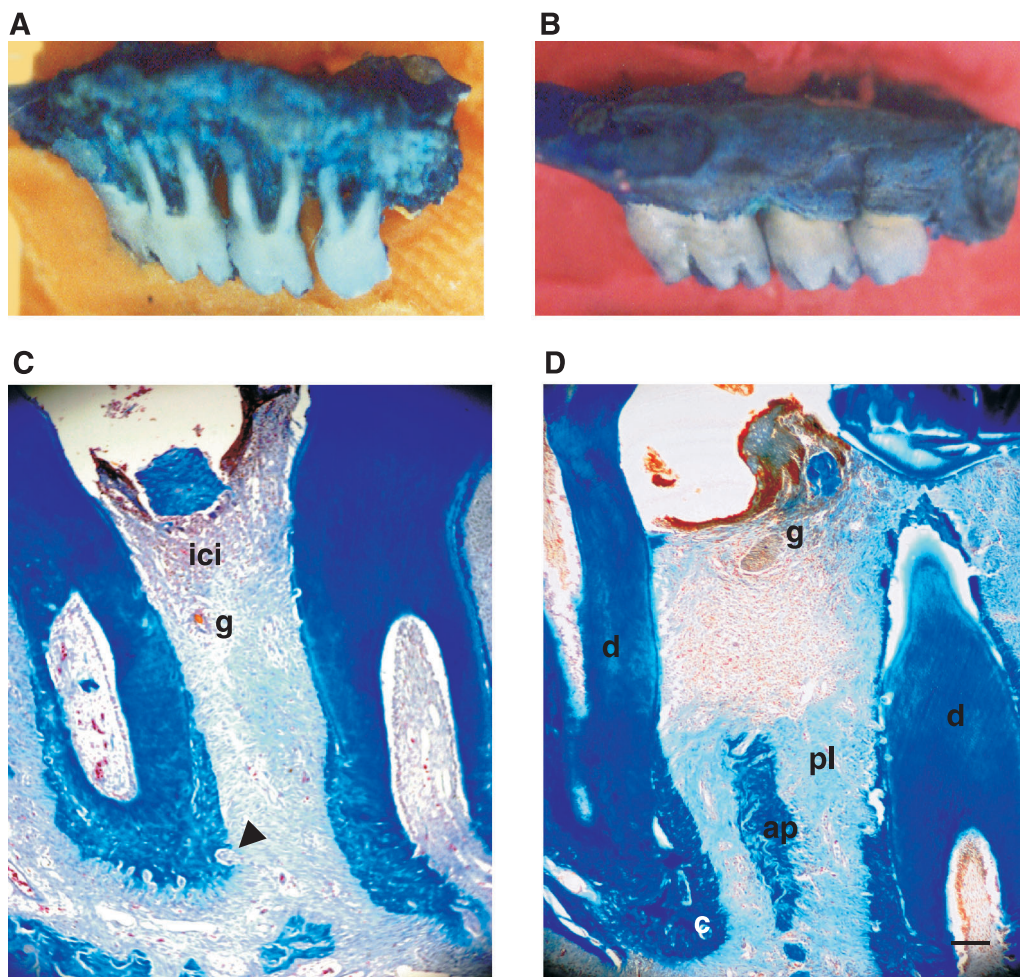


Figure 2. Macroscopic aspects and histopathology of the periodontium of rats. *A*, Representative macroscopic aspect of the periodontium from an animal subjected to experimental periodontal disease (EPD) for 11 days, showing severe bone resorption with tooth root exposure; *B*, representative macroscopic feature of the periodontium from a rat subjected to EPD and treated with 9 mg/kg etoricoxib, showing considerable reduction of bone loss. Photomicrographs showing the region between the first and second molars of rats: *C*, representative histology of the periodontium from a rat subjected to EPD and treated with saline, showing inflammatory cell infiltration (ici) in the gingiva (g), cementum resorption (arrowhead) and total destruction of the alveolar process; *D*, periodontium of a rat subjected to EPD and treated with 9 mg/kg etoricoxib, showing preserved intraradicular periodontal ligament (pl) fibers, cementum (c), dentin (d), and alveolar process (ap). Mallory trichrome staining (original magnification: 100X; bar = 250 µm).

ing on the 7th day (2 days after the beginning of treatment), which became significant after the 10th day following the ligature placement compared to the EPD group treated with saline (Figure 3). The survival curve, depicted in Figure 4, showed that all animals submitted to EPD and treated with etoricoxib survived until the end of the experiment, in contrast to the 58.3% mortality rate observed for the group treated with indomethacin. The survival rate was significantly lower in the indomethacin group compared to the etoricoxib group ($P = 0.01$, chi-square test).

Effect of etoricoxib on gastric and intestinal mucosa damage

Macroscopic analysis of the gastric mu-

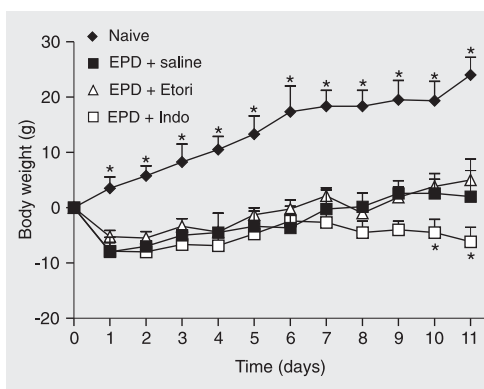


Figure 3. Effect of etoricoxib (Etori) and indomethacin (Indo) on body weight during experimental periodontal disease (EPD). Data are reported as the mean \pm SEM for 6 animals in each group. The experimental conditions are given in the legend to Figure 1, except that only 9 mg/kg etoricoxib was used. * $P < 0.05$ compared to EPD group (ANOVA followed by the Bonferroni test). The naive group of animals was not submitted to EPD.

cosa from the animals treated with 5 mg/kg indomethacin revealed loss of mucous membrane folds, hyperemia, petechiae, and hemorrhagic lesions receiving median score and range of 2 (1-4). These pathological changes were statistically significant ($P < 0.05$) compared to the animals treated with 9 mg/kg etoricoxib and to the EPD group, which had no detectable macroscopic lesions in the stomach, except for the loss of mucosal folds in a few animals, receiving median scores and range of 1 (0-1) for the etoricoxib group and 0.5 (0-1) for the EPD group.

Histological analysis showed that the gastric mucosa of animals treated with 9 mg/kg etoricoxib was similar to that of the animals not submitted to EPD (naive), receiving median scores and range of 0 (0-1) for the etoricoxib group and 0 (0-0) for the naive group, and comparable to that of the rats that only received saline solution (EPD group; 0 (0-0)), although we identified a superficial gastric erosion in only 1 animal of the etoricoxib group. In contrast, animals receiving indomethacin exhibited deep erosion of the glandular epithelium and a remarkable inflammatory cell infiltration, receiving median score and range of 2 (1-2).

Histopathological evaluation of the intestinal mucosa in the group treated with 9 mg/kg etoricoxib demonstrated blunted villi in 50% of the rats. No histological alteration was seen in the naive or EPD groups. Villus necrosis and increased inflammatory cell infiltration were observed in the animals that

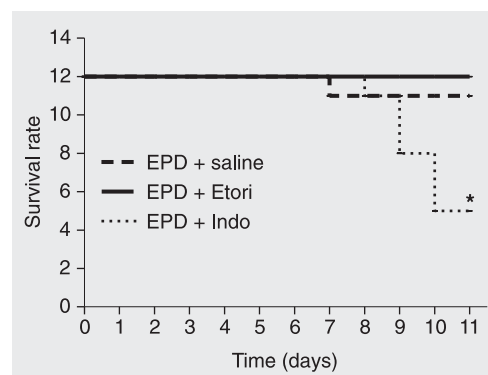
survived the indomethacin treatment, receiving median score and range of 2 (2-2) compared to the etoricoxib group 0.5 (0-1) and the EPD group 0 (0-0). The indomethacin-treated rats, which did not tolerate the experimental protocol, dying during the challenge, had increased peritoneal fluid and peritoneal fibrous adhesion (data not shown), suggesting peritonitis secondary to gastrointestinal perforation.

Discussion

We demonstrated the effect of orally active etoricoxib, a novel and highly selective COX-2 inhibitor (28,29), on the progressive alveolar bone loss and the inflammatory response in response to thread ligature-induced periodontitis in adult rats. We also showed the advantage of etoricoxib for the integrity of the gastrointestinal mucosa as compared to indomethacin, a non-selective COX inhibitor. We used a delayed treatment model starting 5 days after the induction of periodontitis, when bone loss is already demonstrable (30). This approach more closely resembles the situation in clinical outpatient practice rather than an early treatment (18).

The role of eicosanoids released by COX-2 activity in the response of the host to plaque-resident bacteria and mechanical distress during periodontitis has been well described (4,30). PGs are believed to mediate the extensive connective tissue destruction and bone resorption occurring during symptomatic late periodontal disease (31). In this regard, it is reasonable to expect that COX-2 inhibition could potentially reduce the negative outcome of periodontal disease. Thus, the intervention with orally administered etoricoxib on ongoing periodontal disease successfully reduced the edema, the collagen fiber degradation, the late mononuclear cell infiltration, and the cementum and bone resorption compared to the saline-treated controls, with efficacy similar to that of indomethacin intervention, although without

Figure 4. Effect of etoricoxib (Etori) and indomethacin (Indo) on the mortality of animals subjected to experimental periodontal disease (EPD) for 11 days. The survival curve was elaborated from the daily observation of animal deaths. The survival rate of the Indo group was significantly lower than that of the Etori group (* $P = 0.01$, chi-square test).



the gastrointestinal side effects obtained with indomethacin.

The treatment of rats with a high dose (5 mg/kg) of the non-selective COX inhibitor, indomethacin, as compared to our previous study, which used 2 mg/kg indomethacin as preventive treatment (17), also showed a potent action, reducing the ongoing alveolar bone resorption (84%). This effect is probably related to blockade of PG production and its action on bone remodeling (32), and to the reduction of the overall inflammatory process associated with experimental periodontitis. However, the inhibitory effect of indomethacin on PG production provoked severe gastrointestinal disturbances which could be related to poor weight recovery and higher mortality rates among the challenged rats. These findings are consistent with a large body of evidence relating non-selective COX inhibitors to gastrointestinal side effects obtained in both clinical trials and experimental studies (27,33-35).

Non-selective COX blockers probably cause ulcerogenic injury, not only by inhibiting COX-1, but also by inhibiting COX-2, since a growing body of evidence supports a beneficial role of constitutive COX-2 in the integrity of the gastrointestinal tract (36). Thus, it should be emphasized that selective COX-2 inhibitors might amplify prior gastrointestinal lesions induced by indomethacin, most likely by decelerating mucosal repair, a critical role recently claimed for COX-2 pathways in angiogenesis and tissue healing (37,38). Therefore, these compounds are contraindicated for risk patients with a history of gastrointestinal disruption.

In our study, we found blunted villi in 50% of the small intestines of rats treated with etoricoxib. This mild alteration could be related to decelerating mucosal repair by COX-2 inhibition as reported by others (37, 38). However, most studies have demonstrated the gastrointestinal safety of systemic etoricoxib compared to non-selective COX

inhibitors, a property usually shared by other COX-2-targeted inhibitors (39).

It is also important to emphasize the recently reported weak evidence of an increased cardiovascular risk with long-term use of etoricoxib in clinical trials (40). With the model used in the present study, it is not likely to obtain cardiovascular side effects because of the short duration of treatment with this COX-2 inhibitor. The use of highly selective COX-2 inhibitors should be contraindicated for patients at risk of cardiovascular diseases, especially the elderly (15).

From the viewpoint of public health, adequate oral hygiene is still the most important way to prevent periodontal disease and to control the progression of the disease. Once chronic periodontitis is clinically established, the careful use of selective COX-2 inhibitors might constitute an important therapeutic tool for dental practice. Yet the short- and long-term effects of etoricoxib on human periodontal disease have been poorly examined. In view of the recent findings in COX-2 research, new studies are warranted to understand the role of these drugs, within the NSAID family, in the physiopathology of chronic periodontal disease and during long-term periodontal healing.

Using a highly reproducible experimental model of periodontitis in rats, we observed that the etoricoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is as effective as indomethacin in reducing inflammatory infiltration, collagen fiber destruction, cementum and bone resorption, although with fewer gastrointestinal side effects. Therefore, we suggest that etoricoxib may provide a better risk/benefit ratio in treatment of periodontitis than non-selective COX inhibitors.

Acknowledgments

The authors would like to thank José Ivan Rodrigues de Sousa and Maria Sivandira Pinheiro for skilled technical assistance.

References

- Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 373-382.
- Williams RC, Paquette DW. Understanding the pathogenesis of periodontitis: a century of discovery. *J Int Acad Periodontol* 2000; 2: 59-63.
- Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 648-657.
- Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 722-732.
- Page RC. The etiology and pathogenesis of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 2002; 23: 11-14.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993; 64: 432-444.
- Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontology* 2000; 24: 239-252.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926-13931.
- Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nedelec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53: 563-582.
- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2: 379-385.
- Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47 (Suppl 2): S78-S87.
- Lohinai Z, Stachlewitz R, Szekely AD, Feher E, Dezsi L, Szabo C. Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. *Life Sci* 2001; 70: 279-290.
- Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utmann R, Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995; 44: 423-433.
- Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 4-12.
- Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; 22: 185-200.
- Matsumoto AK, Cavanaugh PF Jr. Etoricoxib. *Drugs Today* 2004; 40: 395-414.
- Bezerra MM, de Lima V, Alencar VB, Vieira IB, Brito GA, Ribeiro RA, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2000; 71: 1009-1014.
- Holzhausen M, Spolidorio DM, Muscara MN, Hebling J, Spolidorio LC. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2005; 40: 208-211.
- Sallay K, Sanavi F, Ring I, Pham P, Behling UH, Nowotny A. Alveolar bone destruction in the immunosuppressed rat. *J Periodontol Res* 1982; 17: 263-274.
- Samejima Y, Ebisu S, Okada H. Effect of infection with *Eikenella corrodens* on the progression of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 1990; 25: 308-315.
- Banerjee AK, Peters TJ. Experimental non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in the rat: similarities to inflammatory bowel disease and effect of thromboxane synthetase inhibitors. *Gut* 1990; 31: 1358-1364.
- Crawford JM, Taubman MA, Smith DJ. The natural history of periodontal bone loss in germfree and gnotobiotic rats infected with periodontopathic microorganisms. *J Periodontol Res* 1978; 13: 316-325.
- Bjornsson MJ, Velschow S, Stoltze K, Havemose-Poulsen A, Schou S, Holmstrup P. The influence of diet consistence, drinking water and bedding on periodontal disease in Sprague-Dawley rats. *J Periodontol Res* 2003; 38: 543-550.
- Leitao RF, Ribeiro RA, Chaves HV, Rocha FA, Lima V, Brito GA. Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005; 76: 956-963.
- Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J, Homan HD, Bradford JC. A quantitative method for assessing the extent of experimental gastric erosions and ulcers. *J Pharmacol Methods* 1985; 13: 59-66.
- Trevethick MA, Clayton NM, Strong P, Harman IW. Do infiltrating neutrophils contribute to the pathogenesis of indomethacin induced ulceration of the rat gastric antrum? *Gut* 1993; 34: 156-160.
- Bertrand V, Guimbaud R, Tulliez M, Mauprivez C, Sogni P, Couturier D, et al. Increase in tumor necrosis factor-alpha production linked to the toxicity of indomethacin for the rat small intestine. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1385-1394.
- Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558-566.
- Martina SD, Vesta KS, Ripley TL. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 854-862.
- Zubery Y, Dunstan CR, Story BM, Kesavalu L, Ebersole JL, Holt SC, et al. Bone resorption caused by three periodontal pathogens *in vivo* in mice is mediated in part by prostaglandin. *Infect Immun* 1998; 66: 4158-4162.
- Miyauchi M, Hiraoka M, Oka H, Sato S, Kudo Y, Ogawa I, et al. Immuno-localization of COX-1 and COX-2 in the rat molar periodontal tissue after topical application of lipopolysaccharide. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 739-746.
- Carter-Bartlett P, Dersot JM, Saffar JL. Periodontal and femoral bone status in periodontitis-affected hamsters receiving a high dose indomethacin treatment. *J Biol Buccale* 1989; 17: 93-101.
- Nygaard G, Anthony A, Piasecki C, Trevethick MA, Hudson M, Dhillon AP, et al. Acute indomethacin-induced jejunal injury in the rat: early morphological and biochemical changes. *Gastroenterology* 1994; 106: 567-575.
- Lugea A, Antolin M, Mourelle M, Guarner F, Malagelada JR. De-ranged hydrophobic barrier of the rat gastroduodenal mucosa after parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1997; 112: 1931-1939.
- Chmairie HM, Antoon JS, Kvietys PR, Grisham MB, Perry MA. Role of leukocytes in indomethacin-induced small bowel injury in the rat. *Am J Physiol* 1994; 266: G239-G246.
- Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclo-

- oxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 754-761.
37. Laudanno OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, Rista L, Piombo G, Maglione C, et al. Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 779-784.
38. Gudis K, Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl 1): S16-S23.
39. Scheiman JM. Gastroduodenal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2197-2206.
40. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J* 2005; 118: U1684.