

**Efeito do uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)  
na osseointegração de implantes dentários: revisão de literatura**

**Effect of the use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in  
the osseointegration of dental implants: literature review**

DOI:10.34119/bjhrv5n1-252

Recebimento dos originais: 10/01/2022

Aceitação para publicação: 14/02/2022

**Maria Eduarda Teixeira Duarte**

Graduada em Odontologia

Centro Universitário Católica de Quixadá

Endereço: Rua Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá - CE, 63900-257

E-mail: m\_eduardaduarte@outlook.com

**Camila Guerra Magalhães Roque**

Graduada em Odontologia

Centro Universitário Católica de Quixadá

Endereço: Rua Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá - CE, 63900-257

E-mail: camilaguerramr@gmail.com

**Maria Jennifer Chaves Bernardino**

Graduada em Odontologia

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160

E-mail: jenniferchavesb@gmail.com

**Mairla Pinheiro Nunes**

Graduada em Odontologia

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160

E-mail: mairla.nunes@hotmail.com

**Ernanda Maria de Araújo Sales**

Professora do Curso de Odontologia do Centro Universitário Christus

Doutoranda em Odontologia

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160

E-mail: ernandasalles@yahoo.com.br

**Flávia Jucá Alencar e Silva**

Professora do Curso de Odontologia do Centro Universitário Christus

Doutoranda em Odontologia

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160

E-mail: flaviajas@gmail.com

**Vilana Maria Adriano Araújo**

Professora do Curso de Odontologia do Centro Universitário Christus

Doutoranda em Odontologia

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160

E-mail: vilanaaraujo@hotmail.com

**Mariana Canuto Melo de Sousa Lopes**

Mestre em Odontologia

Professora do Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia Paulo Picanço

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160

E-mail: marianacanuto@yahoo.com.br

**Mariana Vasconcelos Guimarães\***

Doutoranda em Farmacologia

Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-275

E-mail: marianav\_guimaraes@yahoo.com.br

\*Autor correspondente

**RESUMO**

A osseointegração de implantes endósseos (OI) é um processo dinâmico, envolvendo diversos tipos celulares, buscando o íntimo contato entre osso alveolar e superfície do implante. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são frequentemente prescritos no pós-operatório da instalação de implantes devido a seu efeito analgésico, entretanto, por interferirem com a atuação de prostaglandinas (PGs) ao inibir enzimas ciclooxigenases (COX), podem prejudicar o processo de OI. Assim, o presente artigo objetivou, mediante uma revisão na literatura científica, analisar a influência do uso de AINES no processo de OI. Para isso, realizou-se uma busca por artigos científicos na base de dados PubMed com os termos “*dental implants*” AND “*osseointegration*” AND “*anti-inflammatory agents, non-steroidal*”. A busca resultou em 20 manuscritos e, após a leitura de seus resumos, foram selecionados, sem qualquer restrição de ano, 10 artigos. Estes foram lidos na íntegra e corresponderam a pesquisas científicas pré-clínicas e clínicas diretamente relacionadas ao efeito de AINES na OI ou a atuação de COX neste processo. Foram excluídos artigos referentes a outros fármacos e outras revisões de literatura. A maioria dos estudos selecionados sugeriu que os AINES podem intervir negativamente na OI, especialmente se tratando da atividade inibitória proeminentemente sobre COX-2, interferindo no equilíbrio osteoblástico e osteoclástico característico da remodelação óssea contínua. No reparo ósseo, a ativação de COX-2 mostra-se importante na ativação primária de osteoclastos, sendo crucial para turn over ósseo e efetividade de OI. Nota-se, entretanto, escassez de estudos na literatura científica que possibilitem a afirmação concreta da influência de AINES sobre OI.

**Palavras-Chave:** Implantes dentários, Osseointegração, Anti-inflamatórios não esteroides.

## ABSTRACT

Osseointegration of endosseous implants (OI) is a dynamic process, involving several cell types, seeking the intimate contact between the alveolar bone and the implant surface. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often prescribed in the postoperative period of implant installation due to their analgesic effect, however, as they interfere with the performance of prostaglandins (PGs) by inhibiting cyclooxygenase enzymes (COX), they can impair the process of OI. Thus, this article aimed, through a review of the scientific literature, to analyze the influence of the use of NSAIDs in the OI process. For this, a search for scientific articles was carried out in the PubMed database with the terms “dental implants” AND “osseointegration” AND “anti-inflammatory agents, non-steroidal”. The search resulted in 20 manuscripts and, after reading their abstracts, 10 articles were selected, without any year restriction. These were read in full and corresponded to pre-clinical and clinical scientific research directly related to the effect of NSAIDs on OI or the role of COX in this process. Articles referring to other drugs and other literature reviews were excluded. Most of the selected studies suggested that NSAIDs can negatively intervene in OI, especially when dealing with inhibitory activity prominently on COX-2, interfering in the osteoblastic and osteoclastic balance characteristic of continuous bone remodeling. In bone repair, the activation of COX-2 is important in the primary activation of osteoclasts, being crucial for bone turn over and effectiveness of OI. However, there is a scarcity of studies in the scientific literature that make it possible to concretely affirm the influence of NSAIDs on OI.

**Keywords:** Dental implants, Osseointegration, Anti-inflammatory agentes, non-steroidal.

## 1 INTRODUÇÃO

Os implantes dentários destacam-se por ser um método de reabilitação oral moderno para pacientes desdentados quando comparado às próteses e suas correspondentes limitações. Com o avanço tecnológico, essa opção torna-se cada vez mais acessível e vantajosa (GUPTA, R; GUPTA, N; WEBER, 2020). No entanto, apesar de apresentar altas taxas de sucesso, os casos existentes de insucessos decorrem principalmente, entre outras causas, da insuficiente osseointegração dos implantes endósseos (OI) (HONG; OH, 2017).

A referida OI compreende no contato direto, tanto funcional como estrutural, estabelecido entre o osso vivo e a porção superficial do implante endósseo (JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015). O insucesso da OI está atrelado a inúmeros fatores, como falhas na técnica cirúrgica, trauma oclusal (Sheridan et al., 2016), contaminação (Jinno et al., 2019), má qualidade ou quantidade óssea (Bosshardt; Chappuis; Buser, 2017) culminando em perda acelerada de osso, peri-implantite e outras infecções bacterianas (O'MAHONY; SPENCER, 1999; ALBREKTSSON et al., 2017). Além destes, sabe-se que determinados fármacos comumente prescritos no pós-operatório de uma cirurgia de

instalação de implante podem interferir no reparo ósseo, dentre os quais se destacam os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). A saber, estes são fármacos inibidores de enzimas conhecidas como ciclooxigenases (COX), as quais, por sua vez, são responsáveis pela produção de prostaglandinas (PGs) fundamentais não apenas para o estabelecimento de fases num processo inflamatório, mas também para a regulação da formação e reabsorção nos processos de remodelação e, conseqüentemente, reparação do osso (BLACKWELL et al., 2010; LISOWSCA; KOSSON; DOMARACKA, 2018a).

Inicialmente, acreditava-se que o subtipo COX-1 estaria responsável pelas funções constitutivas das PGs, o que fez com que surgissem os fármacos Coxibes, considerados AINES inibidores seletivos de COX-2, considerada o subtipo de COX responsável por reações indesejáveis na inflamação, como a hiperalgesia. Esta seria uma forma de driblar os efeitos colaterais gastrintestinais e renais produzidos pela inibição de PGs produzidas pela COX 1 (HAWKEY, 2001; MOORE et al., 2019). Entretanto, o surgimento de AINES seletivos de COX-2 e o seu uso desenfreado em dores crônicas culminaram em intensos efeitos colaterais, especialmente cardíacos, hemostáticos e renais, demonstrando indiretamente ações constitutivas da COX-2, reconhecendo-se que, embora denominada indutiva, a mesma está presente constitutivamente em tecidos e órgãos, como cérebro, útero, rins, ovários, osso, cartilagem e endotélio vascular (RAYAR et al., 2017). Além disso, tem sido preconizado que a participação ativa de COX-2 no processo de osteogênese deve-se, dentre outros fatores, ao fato desta enzima exercer papel importante na diferenciação de osteoblastos e osteoclastos (BLACKWELL et al., 2010; PILBEAM, 2019), bem como na ação do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), (BLACKWELL et al., 2010; PARK et al., 2017). A saber, PGE2 apresenta-se de maneira bastante versátil podendo, inclusive, estimular a reabsorção óssea, potencializando o número e função de osteoclastos, ou estimular a remodelação óssea, promovendo o recrutamento de osteoblastos (BLACKWELL et al., 2010; PARK et al., 2017; PILBEAM, 2019).

Considerando o fato de PGs, especialmente a PGE2, serem fundamentais para a regulação da formação e da reabsorção nos processos de reparação e remodelação do osso, aliado ao conhecimento de que a enzima COX, sobretudo a COX2, ainda assume significativa importância na diferenciação de osteoblastos com participação ativa na osteogênese (Blackwell et al., 2010; Pilbeam, 2019), o presente estudo tem por objetivo, por meio de uma revisão de literatura, analisar a influência do uso de AINES no processo de OI.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS

No processo de cicatrização ao redor de implantes, a primeira fase da OI se dá pela hemostasia com posterior formação de coágulo na presença das células sanguíneas, em especial as plaquetas (DAVIES, 2003; KAPASA et al., 2017). A fase a seguir se dá com a ativação leucocitária local por meio da produção e da liberação de citocinas, histamina, quimiocinas, fatores de crescimento, bem como de outros mediadores inflamatórios, tal como as PGs (posterior formação de coágulo na presença das células sanguíneas, em especial as plaquetas (DAVIES, 2003; JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015; KAPASA et al., 2017). Nesse momento, coágulo sanguíneo é composto por células com capacidade fagocítica, como neutrófilos polimorfonucleares e macrófagos, especialmente até o terceiro dia pós-operatório, quando a atividade fagocitária atinge um pico (JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015).

Pode-se ainda identificar, posteriormente, um estágio caracterizado pela degradação do tecido ósseo, decorrente da ativação dos osteoclastos, mediante um pH ácido e enzimas líticas de proteína (MIKIN; MARINO, 1999; KAPASA et al., 2017). A saber, essas células multinucleadas, responsáveis pela reabsorção óssea, são estimuladas por citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e alguns tipos de interleucinas (ILs), especialmente IL-1 e IL-6, bem como sofrem a influência dos fatores envolvidos na gênese osteoclástica, sendo estes representados pela osteoprotegerina (OPG), produzida por osteoblastos, e RANKL, o qual é expresso por inúmeros tipos celulares, como osteoblastos, fibroblastos e linfócitos (KAPASA et al., 2017; CHEN et al., 2018; KENKRE; BASSETT, 2018). Os processos de osteoclastogênese e de diferenciação de osteoclastos envolvendo RANKL se iniciam com a ligação deste ao seu receptor RANK, o qual é presente na superfície de pré-osteoclastos. Enquanto isso, a OPG, solúvel no plasma, apresenta efeito antirreabsortivo, uma vez que tem alta afinidade por RANKL e impede a interação de RANK (KAPASA et al., 2017; MUNASINGHE; LIN; COLINA, 2017; CHEN et al., 2018; UDAGAWA et al., 2020).

A partir desse momento, já na resolução do processo inflamatório, mediadores anti-inflamatórios, juntamente às proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), irão convocar células tronco mesenquimais pré-osteoblásticas, que possibilitarão a deposição óssea na superfície do implante através da proliferação e diferenciação de osteoblastos (Kapasa et al., 2017). Finalizando o ciclo do processo de OI, ocorre a fase de

remodelação, onde o tecido ósseo secundário substitui o primário (DAVIES, 2003; JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015; KAPASA et al., 2017).

Os osteoclastos, embora também estejam envolvidos na estimulação da atividade de osteoblastos por meio da liberação de fatores da matriz extracelular mineralizada, acabam por sofrer apoptose no final do processo, resultando na inibição da reabsorção óssea, acontecimentos esses possibilitados pelo fator de crescimento transformante (TGF)- $\beta$  e BMPs (KAPASA et al., 2017; CHEN et al., 2018).

Nessa etapa final, os osteoblastos, uma vez aderidos à superfície implantar com o auxílio de monócitos e macrófagos, iniciam o processo de neoformação óssea (DAVIES, 2003; JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015). Essas células formadoras de osso depositam inicialmente fosfato de cálcio e se proliferam através dos fatores de crescimento e de BMPs (DAVIES, 2003; JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015; KAPASA et al., 2017; LIU et al., 2017). Tal proliferação é facilitada pela inúmera quantidade de receptores presentes nos osteoblastos, dentre eles receptores para o fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), TGF-  $\beta$ , dentre outros (REDLICH; SMOLEN, 2012).

## 2.2 PROSTAGLANDINAS E METABOLISMO ÓSSEO

É de conhecimento científico que agentes farmacológicos sistêmicos podem influenciar positiva ou negativamente sobre o processo da osseointegração de implantes dentários, tornando essencial a seleção adequada da droga prescrita nesse momento (APOSTU et al., 2017). Os AINES correspondem ao grupo de fármacos mais comumente prescritos por cirurgiões-dentistas para fins de analgesia e controle de inflamação em condições pós-cirúrgicas, especialmente na cirurgia de implantes (LUO et al., 2018). Sabe-se que a ação desta classe medicamentosa é fruto do seu mecanismo de inibição reversível sobre a enzima ciclooxigenase e subsequente redução da síntese de prostaglandinas que, por sua vez, exercem papel fundamental na sintomatologia dolorosa (MOORE et al., 2019).

As prostaglandinas, exercem papel significativo em uma grande variedade de processos e mecanismos biológicos, a exemplo da inflamação, modulação da dor e até mesmo a formação de osso (DOUCETTE; WALTER, 2017).

Especialmente a prostaglandina E2, produto principal da ciclooxigenase induzível COX2, afetam o metabolismo ósseo de acordo com o estágio do processo inflamatório e de reparo tecidual. A degradação óssea pode se dar ao passo que a PGE2

estimula os osteoblastos a produzirem RANKL, aumentando assim a razão RANKL/OPG e favorecendo a reabsorção óssea. Em contrapartida, dependendo do nível de concentração destas citocinas, o processo de remodelação pode ser propiciado, uma vez que os osteoblastos expressam receptores (EP1-EP4) ligados à proteína G, através dos quais a PGE2 tem múltiplas ações de controle nos osteoblastos, como promoção do crescimento e diferenciação celular (BLACKWELL et al., 2010; LISOWSKA et al., 2018b).

Esta imprevisibilidade de ações, seja para formar ou reabsorver osso, torna interessante o estudo de manipulação terapêutica das prostaglandinas e até mesmo de seus receptores (PILBEAM, 2019), bem como se faz importante que os cirurgiões-dentistas portem de conhecimento clínico sobre os AINES e seu potencial de influência no processo de cicatrização óssea após procedimentos cirúrgicos comuns, e sobretudo implantodontistas, no que se refere à cicatrização de implantes e adequado processo de osseointegração (ETIKALA et al., 2019).

### 3 METODOLOGIA

Para a presente revisão de literatura, foram buscados artigos científicos na base de dados Pubmed, a partir dos descritores *dental implants*, *osseointegration* e *anti inflammatory agents, non steroidal*, selecionados através do Medical Subject Headings (MeSH) e combinados entre si pelo operador booleano *AND*.

Foram encontrados 20 manuscritos, sem restrição de ano, dentre os quais 10 foram selecionados. Para a seleção destes artigos, foi realizada a leitura crítica de títulos e resumos de todos aqueles encontrados. Artigos de pesquisas científicas pré-clínicas ou clínicas relacionando diretamente o efeito do uso de AINES na OI ou avaliando a função de enzimas COX neste processo foram selecionados. Houve exclusão de outras revisões de literatura, bem como estudos que utilizaram outros fármacos. É importante salientar que não foram encontrados estudos *in vitro* que analisassem diretamente o efeito da administração de AINES sobre a OI, até mesmo pela limitação destes estudos nesse sentido.

Os dados dos artigos científicos selecionados, como metodologia e resultados das referidas pesquisas, foram compilados confrontados entre si com base na literatura científica.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ESTUDOS EM ANIMAIS

Os estudos pré-clínicos selecionados na presente revisão e que lançaram mão de abordagens farmacológicas para inibição de COX utilizaram preferencialmente o Meloxicam, considerado inibidor preferencial de COX-2, ou o diclofenaco de sódio, um AINE inibidor não seletivo de COX-2, em seus grupos de teste. Além disso, o Parecoxibe, conhecido pelo seu efeito inibidor seletivo de COX-2, foi utilizado em um estudo.

Dentre 6 estudos pré-clínicos, 3 (RIBEIRO et al., 2006; CHIKAZU et al., 2007; RIBEIRO et al., 2009) indicaram que o bloqueio de COX-2 por um período crônico, seja pela deleção de genes ou através da administração subcutânea de Meloxicam (3 mg/kg), culmina em efeitos negativos sobre a OI.

Em outros 3 estudos utilizando fármacos capazes de inibir ambas as COX, por não serem inibidores seletivos, os resultados diferiram entre si. Em uma destas pesquisas científicas, a administração intramuscular de diclofenaco de sódio (1,07 mg/kg) por um período agudo imediatamente após a instalação de implantes resultou em redução da formação óssea ao redor de implantes, enquanto que a utilização de um Meloxicam (0,2 mg/kg), sob mesmo protocolo de administração aguda, não apresentou influências na OI (PABLOS et al., 2008). Em contrapartida, um estudo (CAI et al., 2015) demonstrou resultados contraditórios a estes anteriores, em que as administrações agudas de Parecoxibe (1,5 mg/kg) e de diclofenaco de sódio (2 mg/kg) no pós-operatório não foram capazes de interferir com a OI em avaliações a curto ou a longo prazo. Ainda em se tratando de AINES inibidores não seletivos de COX, em outro manuscrito, observou-se que a aspirina, administrada através de gavagem e após três dias da implantação em animais com osteoporose (OP) induzida por ovariectomia (OVX), apresentou efeitos benéficos à OI, mesmo nas menores doses, em diferentes tempos experimentais (YANG; LI et al., 2018) (tabela 1).

**Tabela 1 – Descrição de estudos pré-clínicos**

Autor / Ano	Metodologia	Resultados
RIBEIRO et al., 2006	<p>Modelo experimental envolvendo a instalação de implantes na tíbia de ratos <i>Wistar</i>.</p> <p><i>Grupos experimentais:</i> (1) controle, que recebeu solução salina (GC), e (2) teste que recebeu meloxicam (GM) (3 mg/kg) diariamente, por injeções subcutâneas.</p> <p><i>Eutanásia:</i> 60 dias após a implantação.</p> <p><i>Parâmetros avaliados:</i> contato osso-implante (COI), área óssea dentro dos limites das roscas dos implantes e densidade óssea (DO) ao redor dos implantes.</p>	<p>Verificou-se que os animais do grupo GM apresentaram porcentagens reduzidas em todos os parâmetros avaliados, principalmente em COI e área óssea ao redor dos implantes. Os números mantiveram-se inferiores no grupo GM tanto na zona cortical óssea como na zona esponjosa, demonstrando que esse fármaco pode influenciar negativamente na consolidação óssea ao redor de implantes.</p>
CHIKAZU et al., 2007	<p>Modelo experimental envolvendo a instalação de implantes no fêmur de ratos selvagem e nocaute para COX-2. Os animais foram eutanasiados 8 semanas após a instalação de implantes e tiveram seu RNA extraído do osso ao redor do implante para análise.</p>	<p>A expressão de RNA mensageiro de osteocalcina e a presença de lamelas ósseas neoformadas foram observadas ao redor dos implantes apenas em animais selvagens, em divergência daqueles nocautes para COX-2, os quais apresentaram mínima formação óssea.</p>
PABLOS et al., 2008	<p>Modelo experimental envolvendo a instalação de implantes na tíbia de ratos <i>Wistar</i>.</p> <p><i>Grupos experimentais:</i> (1) GC, que recebeu solução salina, e dois grupos testes, que receberam (2) meloxicam (GM) (0,2 mg/kg) ou (3) diclofenaco de sódio (GDS) (1,07 mg/kg) duas vezes ao dia e por 5 dias, cada, por injeções intramusculares.</p> <p><i>Eutanásia:</i> 28 dias após a implantação.</p> <p><i>Parâmetros avaliados:</i> contato osso-implante (COI), área de cortical óssea (ACO) e de trabeculado ósseo (ATO).</p>	<p>A ATO foi maior em animais fazendo uso de diclofenaco de sódio, os quais também tiveram menores resultados de BIC e ACO, quando comparado aos animais dos outros grupos (GC e GM). Enquanto isso, animais dos grupos COI e GC não apresentaram resultados diferentes entre si.</p>
RIBEIRO et al., 2009	<p>Modelo experimental envolvendo a instalação de implantes na tíbia de ratos <i>Wistar</i>. Usaram implantes jateados com Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.</p> <p><i>Grupos experimentais:</i> (1) GC, que recebeu solução salina, e (2) GM que recebeu meloxicam (3 mg/kg) diariamente, por injeções subcutâneas.</p> <p><i>Eutanásia:</i> 60 dias após a implantação.</p> <p><i>Parâmetros avaliados:</i> contato osso-implante (COI), área óssea dentro dos limites das roscas dos implantes e densidade óssea (DO) ao redor dos implantes.</p>	<p>A superfície jateada com Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> não reverteu o impacto negativo causado pelo Meloxicam processo de consolidação do osso ao redor do implante.</p>
CAI et al., 2015	<p>Modelo experimental de implante em calvária em coelhos.</p> <p><i>Grupos experimentais:</i> (1) GC, que recebeu solução salina, e dois grupos testes que receberam (2) diclofenaco de sódio (GDS) (2 mg/kg) ou (3) parecoxibe (1,5 mg/kg), diariamente, por gavagem, durante 7 dias.</p> <p><i>Eutanásia:</i> 4 e 12 semanas após implantação.</p>	<p>Não foram observadas divergências estatisticamente significativas entre os grupos em relação à OI e em nenhum dos diferentes tempos experimentais</p>

	<i>Parâmetros avaliados:</i> COI, volume ósseo, espessura trabecular média e número de trabéculas ao redor dos implantes.	
YANG; LI et al., 2018	<p>Modelo experimental envolvendo a instalação de implantes na tíbia de ratos <i>Sprague Dawley</i> com OP induzida por OVX.</p> <p>Grupos experimentais: (1) GC, composto por animais sem OP, (2) Animais OP, (3) Animais OP recebendo aspirina (2,06 mg/kg<sup>(-1)</sup>d<sup>(-1)</sup>), (4) Animais OP recebendo aspirina (4,11 mg/kg<sup>(-1)</sup>d<sup>(-1)</sup>), (5) Animais OP recebendo aspirina (8,21 mg/kg<sup>(-1)</sup>d<sup>(-1)</sup>). Os fármacos teste e placebo foram administrados por gavagem.</p> <p><i>Eutanásia:</i> 4 e 12 semanas após implantação.</p> <p><i>Parâmetros avaliados:</i> COI e razão entre largura da lamela óssea e largura trabecular redor dos implantes.</p>	Após 12 semanas, os animais com OP que receberam aspirina, mesmo na menor dosagem, apresentaram melhor COI e maior largura de lamelas ósseas ao redor dos implantes, em comparação aos animais OP recebendo placebo. Os animais recebendo a maior dose de aspirina tiveram resultados similares aos animais não OP.

#### 4.2 ESTUDOS EM HUMANOS

Dentre 4 estudos clínicos, 3 (JEFFCOAT et al., 1995; ALISSA et al., 2009; SAKKA; HANOUNEH, 2013) realizaram análises prospectivas em diferentes períodos pós-operatório, enquanto que 1 (WINNET et al., 2016) avaliou retrospectivamente os pacientes através de questionário.

Duas investigações prospectivas utilizando Ibuprofeno, um AINE inibidor não seletivo de COX-2, de forma aguda no pós-operatório (ALISSA et al., 2009; SAKKA; HANOUNEH, 2013) não demonstraram interferências com a quantidade de osso formada ao redor dos implantes em longo prazo. Apesar disso, em um ensaio clínico prospectivo realizado previamente, consistindo na administração de AINE com ação semelhante, o Flurbiprofeno, observou-se que, quando utilizado em altas doses diárias e de forma prolongada no pós-operatório, tal fármaco pode influenciar positivamente na OI.

Por fim, a avaliação retrospectiva (WINNET et al., 2016), dentro dos seus limites metodológicos, sugeriu a possibilidade de interferências negativas da utilização de AINES na OI (tabela 2).

**Tabela 2 – Descrição de estudos clínicos**

Autor / Ano	Metodologia	Resultados
JEFFCOAT et al., 1995	Ensaio clínico prospectivo. Amostra: 29 pacientes Análise: alterações ósseas ao redor de implantes mandibulares medidas através de radiografias digitais. Grupos experimentais: (1) placebo, (2) grupo teste recebendo doses baixas de flurbiprofeno (50 mg) ou (3) grupo teste recebendo doses mais elevadas deste medicamento (100 mg), todos administrados por via oral, diariamente a cada 12 horas, durante três meses, logo após a instalação de implantes.	De acordo com as análises radiográficas após o período de 6 meses pós instalação de implantes, o uso do flurbiprofeno, em sua maior dose (100 mg) e durante 3 meses, conservou tecido ósseo em altura e espessura ao redor dos implantes, em comparação aos grupos que receberam flurbiprofeno na menor dose ou placebo.
ALISSA et al., 2009	Estudo clínico prospectivo. Amostra: 61 Pacientes Análise: alterações ósseas ao redor de implantes mandibulares medidas através de radiografias digitais. Grupos experimentais: (1) placebo, (2) grupo teste recebendo, por via oral, 28 comprimidos de ibuprofeno (600 mg) a cada 6 horas, por 7 dias.	O ibuprofeno (600 mg), administrado a cada 6 horas por 7 dias, não interferiu com o sucesso do tratamento de implantes, não havendo diferenças estatísticas entre ambos os grupos quanto à quantidade de perda óssea avaliada aos 3 e 6 meses pós instalação de implantes.
SAKKA e HANOUNEH, 2013	Ensaio clínico prospectivo. Amostra: 28 pacientes Análise: alterações ósseas ao redor de implantes mandibulares medidas através de radiografias digitais. Grupos experimentais: (1) placebo, (2) grupo teste recebendo, por via oral, 28 comprimidos de ibuprofeno (600 mg) a cada 6 horas, por 7 dias.	O ibuprofeno (600 mg), administrado a cada 6 horas por 7 dias, não interferiu com o sucesso do tratamento de implantes, não havendo diferenças estatísticas entre ambos os grupos quanto à quantidade de perda óssea avaliada aos 3 e 6 meses pós instalação de implantes.
WINNET et al., 2016	Ensaio clínico retrospectivo. Um questionário foi aplicado pacientes histórico no tratamento com implantes sobre situação médica e odontológica no período atual, bem como sobre a frequência de uso de AINES no pós-operatório ou período atual.	60 pacientes alegaram ter feito uso de AINES no perioperatório após instalação de implantes. Destes, 44% apresentaram falhas no tratamento implantar. Enquanto isso, a taxa de insucesso no grupo que não recebeu AINE foi de 38%.

## 5 DISCUSSÃO

Embora os AINES sejam fármacos comumente prescritos na prática clínica diária odontológica (ETIKALA et al., 2019), o número de pesquisas que estudaram a influência direta da utilização destes fármacos no período pós-operatório sobre o sucesso da OI pode, ainda, ser considerado relativamente baixo na literatura científica, especialmente nos últimos anos, e, por isso, os resultados observados se tornam insuficientes para

realizar afirmações concretas sobre este assunto. Entretanto, dentre os 9 estudos pré-clínicos e clínicos selecionados, 6 apontam a importância da atividade da enzima COX para reparação e preservação óssea ao redor dos implantes.

Com relação aos estudos *in vivo*, 3 deles utilizaram o modelo experimental de instalação de implantes na tíbia de ratos *Wistar* (RIBEIRO et al., 2006; PABLOS et al., 2008, RIBEIRO et al., 2009) em decorrência da aplicabilidade desta espécie à condição humana, semelhança de reparo ósseo deste osso comparado ao mandibular e similaridade de densidade óssea entre estes dois ossos (McGovern et al., 2018). Outros dois estudos utilizaram semelhante modelo experimental em fêmur de ratos *Wistar* (Chicazu et al., 2007) ou Calvária de coelhos (Cai et al., 2015). Além disso, variadas abordagens farmacológicas utilizando AINES foram seguidas dentre tais pesquisas pré-clínicas, as quais utilizaram protocolos de administração agudo ou crônico, bem como diferentes dosagens de AINES, o que pode influenciar a variabilidade dos resultados.

Considerando as pesquisas em animais, a divergência dos resultados encontrados quanto à influência dos AINES na OI pôde ser interessantemente associada à inibição dos subtipos de COX-1 ou 2, de tal forma que a inibição crônica e seletiva de COX-2 parece ser proporcional à maior possibilidade de interferências negativas no processo de formação óssea do implante. A saber, efeitos negativos sobre a OI foram observados em um estudo após administração diária por 60 dias de Meloxicam, na dose de 3 mg/kg (RIBEIRO et al., 2007; RIBEIRO et al., 2009). Diferentemente, quando este AINE foi administrado em um protocolo usando dose reduzida para 0,2 mg/kg por cinco dias (Pablos et al., 2008) ou quando um Coxibe foi usado na dose de 1,5 mg durante 7 dias (Cai et al., 2015), não foram observadas diferenças significantes na OI em comparação a um grupo controle. Além disso, o efeito da enzima COX-2 sobre a reparação óssea ao redor de implantes foi investigado em animais nocautes para esta enzima, indicando que COX-2 exerce um papel fundamental na formação e reparo ósseo (CHIKAZU et al., 2007).

Conforme dito anteriormente, após a instalação de implantes, inicia-se um processo inflamatório destinado à reparação tecidual, envolvendo a participação do sistema imunológico através da ativação exacerbada de células leucocitárias e a liberação maciça de mediadores inflamatórios, como TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6 e, especialmente, a PGE2 (DAVIES, 2003; JAYESH; DHINAKARSAMY, 2015; KAPASA et al., 2017; BIGUETTI et al., 2018; LERNER et al., 2019). A literatura científica tem demonstrado uma íntima relação entre os sistemas imune e ósseo, de tal forma que a alta intensidade

da presença destes mediadores pode aumentar a razão RANKL/OPG, bem como ativar diretamente a maturação de osteoclastos, favorecendo a atividade osteoclástica, ao passo que reduz a ativação de osteoblastos (CHEN et al., 2018; LERNER et al., 2019). No contexto do reparo ósseo após trauma tecidual, a ativação de osteoclastos torna-se imprescindível ao *turn over* ósseo, em que, inicialmente, estas células agem formando uma lacuna de reabsorção óssea primária, a qual será posteriormente preenchida por matriz óssea produzida por osteoblastos (LERNER et al., 2019).

Assim, à medida que se sugere a participação da PGE2 na efetividade do processo de reparação óssea, sendo produzida de forma exacerbada pela ativação de COX-2 durante o processo inflamatório, reconhece-se que a inibição prolongada desta enzima, através da administração crônica de determinados AINES, é passível de prejudicar a renovação óssea (Pountos et al., 2012) e, conseqüentemente, a OI. Nesse contexto, os marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo, como RANK, RANKL OPG e Fosfatase Ácida Tartarato Resistente (TRAP), (Davies, 2003; Jayesh; Dhinakarsamy, 2015; Kapasa et al., 2017; Bigueti et al., 2018; Lerner et al., 2019), dentre outros, tornam-se imprescindíveis de serem avaliados através da biologia molecular diretamente no tecido ósseo ao redor de implantes em diferentes tempos experimentais do pós-operatório. Entretanto, em nenhum estudo da presente revisão de literatura, tais marcadores foram considerados.

Quanto à influência da COX-1 sobre a OI, apenas 3 estudos utilizaram AINES capazes de exercer um efeito sobre a mesma, dentre os quais um utilizou a aspirina, a qual é considerada inibidor não seletivo e irreversível de COX, em um modelo experimental em animais osteoporóticos (YANG; LI, 2018). A administração deste AINE, mesmo em subdosagem, em 3 dias após a implantação, foi capaz de exercer efeitos positivos na OI (Yang; LI, 2018), embora diante da condição sistêmica de OP, considerada desfavorável à OI (GIRO et al., 2015). É importante salientar que a utilização deste AINE em sua maior dose em animais com OP teve efeito protetor ósseo, uma vez que a área de contato do implante ao osso e a largura de lamelas ósseas apresentaram-se similares aos resultados correspondentes no grupo de animais não OP (YANG; LI, 2018). De fato, a literatura científica tem indicado a capacidade da aspirina em aumentar a densidade óssea e que a mesma apresenta atividade favorável à ação de osteoblastos, ao passo que suprime a expressão de NF-Kb e, conseqüentemente, a transcrição gênica de vários mediadores pró-inflamatórios e a atividade osteoclástica (CHIN, 2017). No contexto da OI, sugere-se que o efeito protetor ósseo da aspirina pôde ter sido evidenciado pelo seu uso ter sido iniciado

apenas após 3 dias da implantação, de tal forma que a atividade osteoclástica inicial essencial à renovação óssea não tenha sofrido influências (STEFFI et al., 2018).

Além disso, outras duas pesquisas *in vivo* instituíram, por um curto período e imediatamente após a instalação de implantes, a administração do diclofenaco de sódio, também considerado um AINE inibidor não seletivo de COX, em diferentes concentrações (Pablos et al., 2008; Cai et al., 2015) e, em apenas uma delas, observou-se influência negativa desde fármaco sobre a OI (PABLOS et al., 2008).

Complementando este resultado, ensaios clínicos têm sido paralelamente realizados às pesquisas *in vivo* e observaram a não influência do ibuprofeno (600 mg) sobre a altura e a espessura óssea ao redor de implantes, através da administração oral deste fármaco no pós-operatório imediato durante 7 dias (ALISSA et al., 2009; SAKKA; HANOUNEH, 2013). Por outro lado, mediante administração crônica de flurbiprofeno (100 mg) duas vezes ao dia, por um período de 3 meses após instalação de implante, avaliações radiográficas do tecido ósseo ao redor dos implantes indicaram proteção do mesmo em altura e espessura, em comparação aos pacientes que receberam este fármaco na menor dose ou placebo (JEFFCOAT et al., 1995). Entretanto, prevalece nitidamente a escassez de pesquisas científicas que possam embasar alguma vantagem do uso deste fármaco nesse sentido. Além disso, compreende-se que AINES, de modo geral, apresentam fortes efeitos mediante uso crônico, especialmente na fisiologia dos sistemas cardiovascular, renal, gastrintestinal e nervoso (RAYAR et al., 2017), o que limita a utilização destes fármacos por tempo prolongado.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COX-2 parece exercer função fundamental no reparo ósseo após instalação de implantes. A maioria dos estudos demonstrou que os AINES inibidores seletivos ou preferenciais de COX-2 são fármacos potenciais de influenciar a OI, podendo estar essa condição diretamente associada ao uso prolongado e utilização de maiores doses.

## REFERÊNCIAS

ALBREKTSSON, Tomas et al. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. **Periodontology** 2000, v. 73, n. 1, p. 41-50, 2017

ALISSA, Rami et al. Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. **Eur J Oral Implantol**, v. 2, n. 3, p. 185-199, 2009.

APOSTU, Dragos et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. **Drug metabolism reviews**, v. 49, n. 1, p. 92-104, 2017.

BLACKWELL, Katherine A.; RAISZ, Lawrence G.; PILBEAM, Carol C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop?. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 294-301, 2010.

BOSSHARDT, Dieter D.; CHAPPUIS, Vivianne; BUSER, Daniel. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. **Periodontology** 2000, v. 73, n. 1, p. 22-40, 2017.

CAI, Wei Xin et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID s) on osseointegration of dental implants in rabbit calvaria. **Clinical oral implants research**, v. 26, n. 4, p. 478-483, 2015.

CHEN, Xiao et al. Osteoblast–osteoclast interactions. **Connective tissue research**, v. 59, n. 2, p. 99-107, 2018.

CHIKAZU, D. et al. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 36, n. 5, p. 441-446, 2007.

CHIN, Kok-Yong. A review on the relationship between aspirin and bone health. **Journal of osteoporosis**, v. 2017, 2017.

DAVIES, John E. Understanding peri-implant endosseous healing. **Journal of dental education**, v. 67, n. 8, p. 932-949, 2003.

DOUCETTE, Lance P.; WALTER, Michael A. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. **Ophthalmic genetics**, v. 38, n. 2, p. 108-116, 2017.

ETIKALA, Anusha et al. Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. **Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)**, v. 40, n. 2, p. e1-e9, 2019.

GIRO, Gabriela et al. Impact of osteoporosis in dental implants: a systematic review. **World journal of orthopedics**, v. 6, n. 2, p. 311, 2015.

GUPTA, Ranjan; GUPTA, Neha; WEBER, Kurt K. Dental Implants. In: StatPearls [Internet]. **StatPearls Publishing**, 2020.

HAWKEY, C. J. COX-1 and COX-2 inhibitors. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 15, n. 5, p. 801-820, 2001.

JAYESH, Raghavendra S.; DHINAKARSAMY, V. Osseointegration. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 7, n. Suppl 1, p. S226, 2015.

JEFFCOAT, M. K. et al. The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants. **The Journal of the American Dental Association**, v. 126, n. 3, p. 305-311, 1995.

JINNO, Yohei et al. Impact of salivary contamination during placement of implants with simultaneous bony augmentation in iliac bone in sheep. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 57, n. 10, p. 1131-1136, 2019.

KAPASA, Elizabeth R. et al. The effect of RANKL/OPG balance on reducing implant complications. **Journal of functional biomaterials**, v. 8, n. 4, p. 42, 2017.

KENKRE, J. S.; BASSETT, J. H. D. The bone remodelling cycle. **Annals of clinical biochemistry**, v. 55, n. 3, p. 308-327, 2018.

LERNER, Ulf H.; KINDSTEDT, Elin; LUNDBERG, Pernilla. The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells. **Journal of clinical periodontology**, v. 46, p. 33-51, 2019.

LISOWSKA, Barbara; KOSSON, Dariusz; DOMARACKA, Karolina. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism. **Drug design, development and therapy**, v. 12, p. 1753, 2018a.

LISOWSKA, Barbara; KOSSON, Dariusz; DOMARACKA, Karolina. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. **Drug design, development and therapy**, v. 12, p. 1809, 2018b.

LIU, Juan et al. The influence of inflammatory cytokines on the proliferation and osteoblastic differentiation of MSCs. **Current stem cell research & therapy**, v. 12, n. 5, p. 401-408, 2017.

LUO, Jie Denny et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the osteogenic activity in osseointegration: a systematic review. **International journal of implant dentistry**, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2018.

MCGOVERN, Jacqui Anne; GRIFFIN, Michelle; HUTMACHER, Dietmar Werner. Animal models for bone tissue engineering and modelling disease. **Disease models & mechanisms**, v. 11, n. 4, 2018.

MOORE, Nicholas et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Therapies**, v. 74, n. 2, p. 271-277, 2019.

MUNASINGHE, Aravinda; LIN, Ping; COLINA, Coray M. Unraveling binding interactions between human RANKL and its decoy receptor Osteoprotegerin. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 121, n. 39, p. 9141-9148, 2017.

OH, Ji-hyeon; HONG, Gia Khang. Recent advances in dental implants. **Maxillofacial plastic and reconstructive surgery**, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2017.

SHERIDAN, Rachel A. et al. The role of occlusion in implant therapy: a comprehensive updated review. **Implant dentistry**, v. 25, n. 6, p. 829-838, 2016.

O'MAHONY, A.; SPENCER, P. Osseointegrated implant failures. **Journal of the Irish Dental Association**, v. 45, n. 2, p. 44-51, 1999.

PABLOS, Alethéia B. et al. Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats. **Journal of periodontology**, v. 79, n. 2, p. 300-306, 2008.

PARK, Hyun-Jung et al. TNF $\alpha$  increases RANKL expression via PGE2-induced activation of NFATc1. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, p. 495, 2017.

PILBEAM, Carol. Prostaglandins and Bone. In: **Bone Regulators and Osteoporosis Therapy**. Springer, Cham, p. 157-175, 2019.

POUNTOS, Ippokratis et al. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

RAYAR, Anita-Marie et al. Update on COX-2 selective inhibitors: Chemical classification, side effects and their use in cancers and neuronal diseases. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 17, n. 26, p. 2935-2956, 2017.

RIBEIRO, Fernanda V. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. **Journal of periodontology**, v. 77, n. 10, p. 1731-1735, 2006.

RIBEIRO, Fernanda V. et al. Effect of aluminum oxide-blasted implant surface on the bone healing around implants in rats submitted to continuous administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 24, n. 2, 2009.

SAKKA, Salah; HANOUNEH, Salah I. Investigation of the effect of ibuprofen on the healing of osseointegrated oral implants. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 4, n. 2, p. 113-119, 2013.

STEFFI, Chris et al. Modulation of osteoclast interactions with orthopaedic biomaterials. **Journal of functional biomaterials**, v. 9, n. 1, p. 18, 2018.

UDAGAWA, Nobuyuki et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, p. 1-8, 2020.

WINNETT, Brent et al. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. **Clinical oral implants research**, v. 27, n. 2, p. e1-e7, 2016.