

## **Efeito de Antiinflamatório no Desenvolvimento da Doença Periodontal Induzida. Avaliação Radiográfica em Ratos**

**Carlos Augusto NASSAR<sup>a</sup>, Patrícia Oehlmeyer NASSAR<sup>b</sup>, Natalindo Satio INAGAKI<sup>c</sup>**

**Cláudio GIRELLI JÚNIOR<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>*Mestre e Doutorando em Periodontia, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia,  
Faculdade de Odontologia, UNESP, 14801-903 Araraquara - SP*

<sup>b</sup>*Mestranda em Periodontia, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia,  
Faculdade de Odontologia, UNESP, 14801-903 Araraquara - SP*

<sup>c</sup>*Curso de Odontologia, UNIOESTE, 85819-110 Cascavel - PR*

<sup>d</sup>*Aluno de Graduação (Bolsista PIBIC/UNIOESTE/PRPPG),  
Curso de Odontologia UNIOESTE, 85819-110 Cascavel - PR*

NASSAR, C.; NASSAR, P.O.; INAGAKI, N.S.; GIRELLI JÚNIOR, C. The effect of anti-inflammatory drug in the development of induced periodontal disease. Radiographic evaluation in rats. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 32, n. 2, p. 125-130, jul./dez.

**Resumo:** Na literatura é registrado que drogas antiinflamatórias têm o potencial de alterar o quadro do tecido periodontal, tanto no aspecto saudável quanto numa situação de doença, no processo inflamatório, seja retardando, agravando ou inibindo alguma resposta do organismo. O objetivo do trabalho foi avaliar radiograficamente a perda óssea alveolar em ratos com doença periodontal induzida por ligadura quando do uso de um antiinflamatório não-esteróide, o meloxicam. Após a colocação da ligadura nos primeiros molares inferiores direitos, os ratos foram subdivididos em 2 grupos com 15 animais cada, grupos experimentais (seis grupos) que receberam diariamente 7,5 mg/Kg e grupos controle (seis grupos) que não receberam nenhuma administração oral. Após 5, 15 e 30 dias do início do experimento, 5 animais de cada grupo foram sacrificados. Os resultados demonstraram que ocorreu, em média, maior perda óssea nos grupos de 30 dias do que nos grupos de 15 dias e também maior perda óssea, em média na comparação com o grupo de 5 dias pela permanência da ligadura. Houve, em média, menor perda óssea alveolar nos grupos que usaram meloxicam no tempo de 15 dias em relação aos que não o usaram. Logo, o meloxicam, como uma droga antiinflamatória não-esteróide, atuou na fase de transição, entre o estágio agudo e o crônico, diminuindo, em média, a intensidade da doença periodontal induzida por ligadura.

**Palavras-chave:** *Ossos alveolares; ligadura; radiografia; doenças periodontais; meloxicam.*

**Abstract:** Literature has recorded that anti-inflammatory drugs have the potential to alterate periodontal tissue in healthy as well as in disease conditions. The aim of this study was to evaluate the effect of meloxicam on alveolar bone loss of induced periodontal disease on rats. The periodontal disease was induced through ligature on the lower right first molars. The rats were randomly assigned to one out of 2 groups (control and test) with 15 animals each; we use a split-mouth methodology so we could obtain a total of 15 groups. 6 control groups didn't receive any medication the other 6 test group received a daily 7,5 mg/Kg oral dose. Five animals were sacrificed 5, 15 and 30 days after the beginning of the study. The results showed that it was radiographically found after ligature placement, smaller alveolar bone loss occurs in the 5 days group, compared to the 15 and 30 days groups. The 30 days group displayed the greatest bone loss compared to the others. The alveolar bone loss found in the test group meloxicam was smaller than that found in the control group (no medication). We conclude thus that the meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug sets its action on the transitional stage between acute and chronic inflammatory response, diminishing the intensity of ligature induced periodontal disease.

**Keywords:** *Alveolar bone; ligature; radiography; periodontal diseases; meloxicam.*

## Introdução

Existe ampla evidência na literatura do conceito de que as respostas imunoinflamatórias do hospedeiro exercem um papel na destruição do tecido periodontal<sup>2</sup>. Também, é registrado que drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs) são inibidoras seletivas da ciclooxigenase, prevenindo a síntese de prostaglandinas, tromboxanas e prostaciclina<sup>2</sup>, sendo as prostaglandinas, em especial a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), a que mais tem sido correlacionada com a severidade da doença periodontal<sup>11</sup> devido ao importante papel que exerce no processo de reabsorção do osso alveolar<sup>10</sup>. Os AINEs possuem, ainda, um potencial de alterar o quadro do tecido periodontal, tanto no seu aspecto normal quanto no seu aspecto de doença, seja retardando, agravando ou inibindo alguma resposta do hospedeiro.

A ciclooxigenase cataliza a conversão do ácido araquidônico em vários prostanóides, incluindo as prostaglandinas e os tromboxanas. Após a liberação do ácido araquidônico das membranas celulares, através da fosfolipase A<sub>2</sub>, ele é transformado em prostaglandina H<sub>2</sub> pelas enzimas ciclooxigenases (COX), um processo também conhecido como prostaglandina H<sub>2</sub> sintetase. Em um processo de duas fases, o ácido araquidônico é inicialmente convertido em prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) pela atividade da COX mediada pela endoperoxidase sintetase e depois em prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) devido à atividade da COX mediada pela peroxidase. Finalmente, a PGH<sub>2</sub> é transformada, com a ajuda de várias enzimas teciduais específicas, em outras prostaglandinas ou tromboxanas que, então, exercem suas ações biológicas no tecido periodontal<sup>1</sup>.

As prostaglandinas são responsáveis pela sintomatologia da ação inflamatória, mas também responsáveis pelas respostas benéficas à agressão tecidual, como a provocada pelo suco gástrico ao estômago atuando na sua proteção ou na regulação da função renal normal. Needleman e Isakson<sup>8</sup> levantaram a hipótese de que existem dois tipos de ciclooxigenase – a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2). A clonagem do gene para COX-2 confirmou que realmente existiam duas isoformas distintas e que as mesmas estavam codificadas por genes separados.

Em estudo desenvolvido em tecidos gengivais humanos inflamados biopsiados e histologicamente classificados pelo seu grau de inflamação, Morton e Dongari-Bagtzoglou<sup>7</sup> demonstraram que quanto maior o nível de inflamação maior a expressão dos níveis do COX-2. Em culturas de tecido gengival submetidas a bactérias periodontais ou citocinas pró-inflamatórias, os fibroblastos gengivais apresentaram um aumento nos níveis de COX-2. Ainda, com o uso de um inibidor específico da atividade do COX-2, houve uma diminuição quase que completa da síntese de PGE<sub>2</sub> nessas mesmas células.

Noguchi et al.<sup>9</sup> utilizaram cultura de monócitos sanguíneos periféricos, tendo estimulado os mesmos com lipopolissacarídeos (LPS) isolados das bactérias *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, em períodos determinados, e monitoraram os níveis de PGE<sub>2</sub> e interleucina-1 beta (IL-1β), além das proteínas da COX-2 e COX-1 e o RNAm do COX-2. Observaram que a produção de PGE<sub>2</sub> é tempo-dose-dependente em relação ao estímulo com LPS das bactérias periodontopatogênicas, ocorrendo um aumento na proteína do COX-2 comparado com o grupo não estimulado, o que já não ocorreu com a proteína do COX-1. Concluíram que o COX-2 pode ser pivô na produção de PGE<sub>2</sub> nas lesões periodontais e que pode estar envolvido nas respostas inflamatórias.

Bezerra et al.<sup>1</sup>, em estudo com ratos, no qual a doença periodontal foi induzida por ligadura nos primeiros molares superiores utilizando o meloxicam e um inibidor não seletivo da ciclooxigenase, obtiveram, em comparação com o uso do meloxicam, uma diminuição nos parâmetros inflamatórios e na perda óssea tanto quanto com o uso do inibidor não seletivo da COX como com o grupo controle. Nos resultados histológicos, a administração do medicamento causou a redução do fluxo de células mononucleadas e a diminuição do número de osteoclastos, o que resultou na preservação do osso e cimento, resultados esses estatisticamente diferentes dos apresentados pelo grupo controle.

O meloxicam, pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados de oxicam, destinados ao tratamento da artrite reumatóide e das artroses<sup>1</sup>, é um antiinflamatório não-esteróide que atua de forma seletiva na inibição da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Devido a essa ação seletiva sobre a enzima COX-2, o meloxicam exerce algumas vantagens sobre os antiinflamatórios convencionais que atuam de forma igual sobre as isoenzimas COX-1 e COX-2, como diminuição da agressão provocada no trato gastrointestinal e também por não alterar o processo de agregação plaquetária<sup>1</sup>. Logo, o objetivo do trabalho foi avaliar, radiograficamente, a perda óssea alveolar em ratos com doença periodontal induzida por ligadura quando do uso do antiinflamatório não-esteróide meloxicam.

## Material e método

Foram utilizados 30 ratos (*Rattus Wistar*) machos, jovens, com peso inicial de aproximadamente 100 g, alimentados com ração e água “ad Libitum”, divididos em 12 grupos. A 6 grupos foi administrada diariamente, por via oral, a droga meloxicam\* em uma concentração de 7,5 mg/Kg, sendo o comprimido triturado e diluído em 10 mL de água, na proporção de 0,75 mL/Kg de solução, por peso corporal aumentando a porção gradativamente conforme o ganho de peso do rato, por um período de 5, 15 e 30 dias, conforme mostra a Tabela 1.

\* BÉrgamo.

**Tabela 1.** Distribuição dos grupos de hemimandíbulas (n) com os respectivos tempo de permanência da ligadura (dias), tratamento com meloxicam (dias) e tempo total do experimento (dias). Os grupos I, V e IX foram considerados controles

Grupos	Nº hemimandíbulas de ratos por grupo (n)	Tratamento	Tempo de permanência da ligadura (dias)	Tempo de meloxicam (dias)	Tempo total experimento (dias)
I	5	5 dias (sem ligadura e sem meloxicam)	-	-	5
II	5	5 dias somente com ligadura	5	-	5
III	5	5 dias somente com meloxicam	-	5	5
IV	5	5 dias com uso de ligadura + meloxicam	5	5	5
V	5	15 dias sem meloxicam e sem uso de ligadura	-	-	15
VI	5	15 dias com o uso de ligadura	15	-	15
VII	5	15 dias somente com meloxicam	-	15	15
VIII	5	15 dias com uso de ligadura + meloxicam	15	15	15
IX	5	30 dias sem uso de ligadura e sem meloxicam	-	-	30
X	5	30 dias somente com uso de ligadura	30	-	30
XI	5	30 dias somente com meloxicam	-	30	30
XII	5	30 dias com uso de ligadura + meloxicam	30	30	30
Total	60				

#### *Colocação da ligadura e administração do meloxicam*

Os ratos foram anestesiados com quetamina e cloridrato de xilazina, nas respectivas dosagens de 0,8 mL/100 g e 0,4 mL/100 g de peso corporal, via intramuscular.

Após a anestesia, os animais foram posicionados em uma mesa operatória, realizando-se a abertura da cavidade bucal. Em seguida, com o auxílio de uma sonda exploradora nº 5, foi realizado o afastamento temporário entre o primeiro e o segundo molares inferiores direitos, onde realizou-se a colocação da ligadura (um fio de algodão de cor preta, nº 24, marca Corrente) com o auxílio de uma pinça clínica adaptada, atuando assim como um irritante gengival favorecendo o acúmulo de biofilme bacteriano, conforme a técnica preconizada por Johnson<sup>5</sup>.

Nos Grupos III, IV, VII, VIII, XI e XII foi administrado aos ratos, por via oral, o medicamento meloxicam 7,5 mg/Kg, diluído em 10 mL de água potável, na proporção de 0,75 mL/Kg por peso corporal, aumentando-se a dosagem conforme o ganho de peso do animal.

#### *Método para análise radiográfica*

Após o sacrifício dos animais e a dissecação das hemimandíbulas, foram realizadas as tomadas radiográficas com o uso de um aparelho de R-X da marca Dabi-Atlante, modelo Spectro com 70 Kvp e 8 mA, combinado com a utilização do sistema radiográfico digital Sensy-A-Ray 3.11, mantendo-se uma distância foco/filme de 50 cm e tempo de exposição de 0,3 s.

As imagens digitais foram analisadas em três medidas no programa Sigma-Scan 2.0, tendo sido retirada uma média entre elas através de uma medida linear que percorria a

distância da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar do lado mesial do primeiro molar inferior do rato (Figura 1), com as medições em pixels, posteriormente transformadas em milímetros pelo uso de uma escala radiopaca, confeccionadas com um material radiopaco (chumbo) e com comprimento medido precisamente com um paquímetro, radiografadas com as mesmas padronizações do experimento. Após obtidas as médias das medidas, estas foram analisadas estatisticamente pelos testes ANOVA e TUKEY, como forma de observar a significância entre os resultados.

## **Resultado**

#### *Aspectos radiográficos*

Todas as radiografias das hemimandíbulas dos grupos experimentais mostraram perdas ósseas alveolares maiores do que nos grupos controles, nos seus respectivos períodos.

As hemimandíbulas que demonstraram maiores médias de perdas ósseas alveolares foram as que permaneceram maior tempo com a ligadura (tempo de 30 dias), independentemente do uso do meloxicam.

#### *Medidas radiográficas de perda óssea da face mesial*

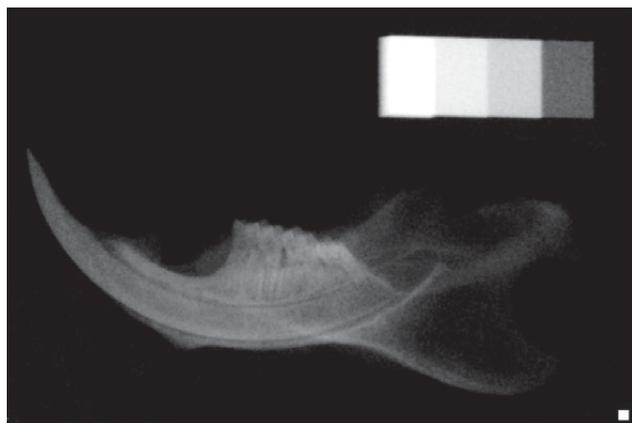
As médias das medidas radiográficas foram submetidas aos testes estatísticos ANOVA e Tukey. Na Tabela 2, demonstramos as médias da distância da junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar.

A conversão das médias das medidas de pixels para milímetros foi realizada através de uma tomada radiográfica digital de uma escala radiopaca, previamente medida, obedecendo os mesmos critérios para as radiografias e analisa-

das da mesma forma e pelo mesmo programa, com os resultados demonstrados na Tabela 3.

Mediante esses achados pode-se observar que:

- nos Grupos I, II, III e IV, com o tempo de 5 dias, não houve diferenças estatísticas entre si. Nos Grupos V, VI, VII e VIII, houve maior perda no Grupo VI, no qual foi aplicado ligadura por 15 dias, do que no Grupo VII, no qual somente ocorreu o uso do medicamento meloxicam. Nos Grupos IX, X, XI e XII, não houve diferenças estatísticas entre si;
- Ocorreu maior perda óssea nos grupos de 30 dias do que nos grupos de 15 dias e também maior perda em



**Figura 1.** Radiografia demonstrativa da distância da junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar da mesial de primeiros molares inferiores.

comparação ao grupo de 5 dias pela permanência da ligadura;

- Houve menor perda óssea alveolar nos grupos que usaram meloxicam no tempo de 15 dias em relação aos que não usaram.

## Discussão

### Ligadura

O irritante gengival, representado pela ligadura, foi utilizado para que houvesse um acúmulo de biofilme bacteriano, a fim de que a doença periodontal pudesse se desenvolver e, secundariamente, criasse uma situação semelhante à presença de cálculo<sup>5</sup>. A opção pela técnica utilizada ocorreu pela facilidade da colocação da ligadura, além da confiabilidade da permanência da mesma ligadura até o final do período experimental nos grupos que a utilizaram, com uma maior confiabilidade ainda no desenvolvimento da doença periodontal<sup>5</sup>.

### Meloxicam e a reabsorção óssea

A eficácia das AINEs no tratamento da doença periodontal em humanos e animais tem sido avaliada por meio de diversos parâmetros clínicos ou radiográficos, como a presença de edema, eritema gengival, exsudato do fluido do sulco gengival, presença de PGE<sub>2</sub> no fluido do sulco gengival, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, altura do osso alveolar, taxa de perda ou ganho ósseo e metabolismo ósseo<sup>3</sup>. E são essas diferenças metodológicas quanto ao modelo experimental, essas variáveis avaliadas e esses critérios de avaliação, ou mesmo, diferenças quanto ao tipo de AINEs empregada, que dificultam as possíveis com-

**Tabela 2.** Médias das medidas da distância da junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar (pixels) da mesial de primeiros molares inferiores, em relação aos vários tratamentos, utilizando o Teste Tukey ( $\alpha < 0,05$ )

Grupo	Média*	
X (30 dias somente com uso de ligadura) - n = 5	25,75 ± 2,55	A
XII (30 dias com uso de ligadura + meloxicam) - n = 5	25,70 ± 4,91	A
VI (15 dias com o uso de ligadura) - n = 5	23,34 ± 2,50	AB
XI (30 dias somente com meloxicam) - n = 5	22,61 ± 2,53	ABC
VIII (15 dias com uso de ligadura + meloxicam) - n = 5	21,98 ± 2,28	ABC
IX (30 dias sem uso de ligadura e sem meloxicam) - n = 5	20,84 ± 2,38	ABCD
II (5 dias somente com ligadura) - n = 5	20,06 ± 1,66	BCD
V (15 dias sem meloxicam e sem uso de ligadura) - n = 5	18,74 ± 2,26	BCD
I (5 dias (sem ligadura e sem meloxicam) - n = 5	18,59 ± 1,81	BCD
IV (5 dias com uso de ligadura + meloxicam) - n = 5	17,64 ± 1,17	CD
VII (15 dias somente com meloxicam) - n = 5	17,23 ± 3,25	CD
III (5 dias somente com meloxicam) - n = 5	16,01 ± 1,55	D

\*Médias seguidas de letras iguais, na coluna, não diferem entre si pelo Teste de Tukey em nível de 5%. O n corresponde ao número de hemimandíbulas por grupo.

**Tabela 3.** Médias das medidas da distância da junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar (mm) da mesial de primeiros molares inferiores, em relação aos vários tratamentos, utilizando o Teste Tukey ( $\alpha < 0,05$ )

Grupo	Média*	
X (30 dias somente com uso de ligadura) - n = 5	1,144 ± 0,1133	A
XII (30 dias com uso de ligadura + meloxicam) - n = 5	1,142 ± 0,2182	A
VI (15 dias com o uso de ligadura) - n = 5	1,037 ± 0,1111	AB
XI (30 dias somente com meloxicam) - n = 5	1,004 ± 0,1124	ABC
VIII (15 dias com uso de ligadura + meloxicam) - n = 5	0,976 ± 0,1013	ABC
IX (30 dias sem uso de ligadura e sem meloxicam) - n = 5	0,926 ± 0,1057	ABCD
II (5 dias somente com ligadura) - n = 5	0,891 ± 0,0737	BCD
V (15 dias sem meloxicam e sem uso de ligadura) - n = 5	0,832 ± 0,1004	BCD
I (5 dias (sem ligadura e sem meloxicam) - n = 5	0,826 ± 0,0804	BCD
IV (5 dias com uso de ligadura + meloxicam) - n = 5	0,784 ± 0,0520	CD
VII (15 dias somente com meloxicam) - n = 5	0,765 ± 0,1444	CD
III (5 dias somente com meloxicam) - n = 5	0,711 ± 0,0688	D

\*Médias seguidas de letras iguais, na coluna, não diferem entre si pelo Teste de Tukey em nível de 5%. O n corresponde ao número de hemimandíbulas por grupo.

parações entre os diversos estudos presentes na literatura<sup>3</sup>.

Analisando o efeito terapêutico dos antiinflamatórios não esteróides em doença periodontal experimental, verificou-se que neutrófilos e macrófagos estão presentes nos tecidos periodontais inflamados e são responsáveis, em parte, pela liberação de PGE2 e eicosanóides, com a prostaglandina demonstrando ser um importante fator responsável pela destruição do osso alveolar<sup>1</sup>. Aparentemente, a administração de antiinflamatórios não-esteróides produz uma inibição da cicloxigenase, diminuindo o nível de eicosanóides, mostra-se benéfica no quadro da periodontite, com atuação na mudança da inflamação aguda através da inibição da COX-2 e dos eicosanóides, diminuindo, assim, o edema, a migração de células e a produção de radicais livres<sup>1</sup>.

A colocação da ligadura ao redor do 1º molar inferior direito<sup>5</sup> de alguns grupos proporcionou uma lesão gengival inicial, ocorrendo uma dilatação da rede microvascular da região, com aumento da pressão hidrostática e permeabilidade de fluidos, e também o deslocamento dos leucócitos até o sulco, ficando, em dois a quatro dias, a resposta celular bem estabelecida. Neste estudo o meloxicam não conseguiu agir da maneira esperada, como demonstraram os resultados dos grupos de 5 dias (I, II, III e IV), não diferentes estatisticamente entre si, uma vez que, em 5 dias já deveria estar instalado um quadro de lesão aguda nos tecidos periodontais<sup>4</sup>. Os leucócitos movem-se através do tecido conjuntivo e a maior parte parece ficar acumulada na região do epitélio juncional e do sulco gengival<sup>6</sup>. Com a inibição da COX-2 provocada pelo meloxicam, há uma atuação na redução do quadro inflamatório do estágio crônico, como demonstrado nos grupos de 15 dias (V, VI, VII e VIII), com diferença estatisticamente significativa entre os Gru-

pos VI e VII. No entanto, mesmo com a inibição da COX-2, ainda ocorre a resposta imune, com o antígeno reconhecido pelas células de Langerhans no tecido epitelial, uma vez que o processam, alterando-o para uma forma que é reconhecível pelo sistema imune<sup>6</sup>, que tem como objetivo principal a sua eliminação, mas não o alcançando enquanto o biofilme bacteriano persistir<sup>4</sup>. A célula T-helper reconhece essa associação do antígeno estranho estimulando, proliferando e liberando citocinas. As citocinas, por sua vez, agem sobre outras células linfóides de modo a causar dano ao tecido, inflamação e reabsorção óssea<sup>6</sup>. Os linfócitos encontram-se agora sensibilizados e, diante da reexposição aos antígenos da placa, eles respondem com a proliferação e síntese das citocinas. As citocinas são mediadores que agem sobre outros tipos de células para estimular, inibir ou até destruir tecidos periodontais<sup>6</sup>, fato demonstrado nos grupos de 30 dias (IX, X, XI e XII), que apresentaram maiores médias de perdas ósseas alveolares que os demais grupos, mas sem diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos de 15 dias. Um fato que poderia explicar a ausência de eficácia do meloxicam em combater a inflamação nos períodos mais tardios é o maior acúmulo de biofilme bacteriano e, conseqüentemente, um aumento de estímulos imunoinflamatórios que pode ter ocorrido. Dessa forma, a ativação de outros mediadores inflamatórios, além daqueles oriundos da COX-2, poderia explicar a ausência de inibição da reabsorção óssea encontrada nos grupos tratados com meloxicam nos períodos avaliados<sup>4</sup>. Logo, o meloxicam, como as outras AINEs, tem demonstrado ser promissor no tratamento da doença periodontal, embora acreditemos que outros estudos se tornam necessários e deverão ser idealizados para a exploração de vários aspectos ainda não elucidados.

## Conclusão

Os grupos tratados com meloxicam e por um período menor de indução de doença periodontal por ligadura apresentaram, em média, uma menor perda óssea alveolar, sugerindo que o meloxicam age, em um estágio crônico, nesse mecanismo de perda óssea alveolar.

## Referências

1. BEZERRA, M.M. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1009-1014, June 2000.
2. DRISKO. Review: Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v. 1, n. 1, 1996.
3. HOLZHAUSEN, M. **Antiinflamatórios não esteróides no tratamento da doença periodontal**. Araraquara: UNESP, 2001. 50p.
4. HOLZHAUSEN, M. **Efeito do celecoxib sobre o desenvolvimento de doença periodontal induzida em ratos**. 2002. 123 f. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2002.
5. JOHNSON, J.H. Effects of local irritation and dextran sulphate administration on the periodontium of the rat. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v. 10, n. 6, p. 236-244, Dec. 1975.
6. LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 720 p.
7. MORTON, R.S.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A. I. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 72, n. 4, p.461-469, Apr. 2001.
8. NEEDLEMAN, P.; ISAKSON, P.C. The discovery and function of COX-2. **J. Rheumatol.**, Toronto, v. 24, suppl. 49, p. 6-8, July 1997.
9. NOGUCHI, K. et al. Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin production by peripheral blood monocytes stimulated with lipopoly saccharides isolated from periodontopathogenic bacteria. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 71, n. 10, p. 1575-1582, Oct. 2000.
10. OFFENBACHER, S.; HEASMAN, P.A.; COLLINS, J.G. Modulation of host PGE<sub>2</sub> secretion as a determinant of periodontal disease expression. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 64, 5 suppl., p. 432-444, May 1993.
11. OFFENBACHER, S. et al. The use of crevicular fluid prostaglandin E levels as a predictor of periodontal attachment loss. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v. 21, n. 2, p. 101-112, Mar. 1986.