

IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DA CICLOOXIGENASE (COX) E O EFEITO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO

Biological importance of cyclooxygenase (cox) and the effect of anti-inflammatory on osseointegration

Ana Caroline Lupepsa¹, Paula Katherine Vargas Sanchez², Emeline Maria Baller¹, Marcella Goetz Moro², Ana Flavia Tostes¹, Mayara Vitorino Gevert³, Sinvaldo Baglie⁴, Marcela Claudino da Silva⁵, Gilson Cesar Nobre Franco⁶.

¹ Graduanda em Farmácia, Universidade Estadual de Ponta Grossa -UEPG.

² Mestranda em Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG.

³ Graduanda em Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa -UEPG.

⁴ Professor, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa -UEPG.

⁵ Professora, Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa -UEPG.

⁶ Professor, Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Ponta Grossa -UEPG.

Recebimento: 22/05/15 - Correção: 28/07/15 - Aceite: 23/09/15

RESUMO

A Implantodontia é a área da odontologia que possui o objetivo de substituir um ou mais elementos dentários perdidos, restabelecendo a estética e função mastigatória. Porém, para o sucesso clínico, é necessário um correto processo biológico de osseointegração, o qual é caracterizado pela neoformação óssea interface osso-implante. Atualmente, sabe-se que a enzima ciclo-oxigenase (COX) desempenha funções essenciais para uma adequada osseointegração. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os papéis biológicos do sistema de COX na osseointegração e como os anti-inflamatórios não-esteroidais – AINEs (inibidores de COX) podem interferir neste processo. Estudos demonstram que a COX, principalmente a isoforma COX-2, pode exercer um papel chave na osseointegração ao estimular a expressão de BMP-2, bem como a modulação de fatores de transcrição relacionados com a neoformação óssea. Neste sentido, pesquisas *in vitro/in vivo* relatam que o uso de AINEs pode ter um efeito deletério sobre este processo. Sendo assim, são necessários estudos clínicos controlados para um correto conhecimento da função biológica da COX e dos efeitos da inibição deste sistema sobre o processo de osseointegração em pacientes.

UNITERMOS: Osseointegração – Prostaglandinas - Implantes Dentários. R Periodontia 2015; 25: 39-43.

INTRODUÇÃO

Atualmente, os implantes dentários representam uma das opções utilizadas na odontologia para substituir os dentes perdidos devido à cárie, doença periodontal, traumas, cirurgias, problemas congênitos e outros (Levin, 2008; Murtaza *et al.*, 2014). Em decorrência de sua alta taxa de sucesso (funcional/estético), estima-se que mais de 5 milhões de implantes são inseridos por ano somente nos Estados Unidos. Porém, para que ocorra o sucesso clínico, é necessário um correto processo biológico de osseointegração (Kalyvas & Tarenidou, 2008). A osseointegração é caracterizada por um processo de neoformação óssea, envolvendo eventos

celulares e extracelulares, os quais promovem o contato íntimo de tecido ósseo vital na superfície do implante, sem interposição de tecido mole, na presença de carga funcional (Mavrogenis *et al.*, 2009).

Atualmente, sabe-se que a enzima ciclooxigenase (COX) desempenha funções essenciais para uma adequada osseointegração (Goodman *et al.*, 2002), estando relacionada com a clivagem do ácido araquidônico em prostanoídes. Existem diferentes isoformas para a COX, sendo as mais caracterizadas a COX-1 e COX-2 (Akyaziet *et al.*, 2013). A COX-1 é responsável por funções fisiológicas sendo expressa principalmente de forma constitutiva, e a COX-2 é considerada patológica e controla as respostas

relacionadas à dor e inflamação (Akyazi *et al.*, 2013; Murtaza *et al.*, 2014). Em acréscimo, sabe-se que no tecido ósseo, as prostaglandinas geradas a partir da COX-2 são responsáveis por regular o processo de formação e absorção do osso durante o processo de reparação e remodelação (Kalyvas & Tarenidou, 2008).

Nesse contexto, pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o intuito de descobrir os fatores que influenciam na osseointegração. Um aspecto de alta relevância, que permanece não totalmente esclarecido na literatura, é o possível efeito da administração sistêmica de anti-inflamatórios não esteroidais – AINEs (fármacos inibidores de COX) para o sucesso de um implante (Kalyvas & Tarenidou, 2008). Sendo assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os papéis biológicos do sistema de COX no processo de osseointegração e como os AINEs podem interferir neste processo.

Osseointegração

Brånemark em 1952, estudou o fluxo de sangue em fêmur de coelho e observou que ao colocar câmaras de titânio no osso, elas se tornavam solidamente fixas e não era possível removê-las. Em 1965, este mesmo pesquisador inseriu um implante de titânio em um paciente e após 6 meses, observou que este estava completamente integrado. Esse fenômeno foi então chamado de “osseointegração” (Brånemark *et al.*, 1985) e é caracterizado por um processo de neoformação óssea formado em contato direto com a superfície do implante e, didaticamente, é dividido em quatro fases (Mavrogenis *et al.*, 2009).

A primeira fase é denominada de “hemostasia” que tem início quando a broca perfura o osso e causa dano ao tecido ósseo, levando a liberação de células sanguíneas de dentro dos vasos para o ambiente lesionado. Desta forma a superfície de titânio entra em contato com água, íons e proteínas plasmáticas (Mavrogenis *et al.*, 2009; Tamimi *et al.*, 2014). As plaquetas entram em ação para formar um trombo e estancar o sangramento, impedindo assim a saída de células sanguíneas (Hoffbrand & Moss, 2013).

A segunda fase é a denominada de “inflamatória”. Nesta, observa-se a formação e liberação de mediadores inflamatórios, tais como fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, histamina e outros, dando início assim, a uma ativação leucocitária local (Mountziaris & Mikos, 2008; Murtaza *et al.*, 2014).

A terceira fase, conhecida como “proliferativa”, caracteriza-se pelo processo de angiogênese que fornece oxigênio ao tecido. Também ocorre a ativação dos osteoclastos que passam a degradar tecido ósseo mediante enzimas

proteolíticas e um pH ácido (Mavrogenis *et al.*, 2009). Neste momento, proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), e os mediadores inflamatórios recrutam células tronco mesenquimais que ajudam na diferenciação e proliferação do osteoblasto, o qual irá resultar na deposição óssea na superfície do implante (Mountziaris & Mikos, 2008).

A última etapa chama-se “remodelação” e é caracterizada pela substituição do tecido ósseo primário pelo tecido ósseo secundário (Kalyvas & Tarenidou, 2008).

Isoenzimas ciclo-oxigenases (COX) e síntese de prostaglandinas

O ácido araquidônico é um ácido graxo essencial, obtido a partir da dieta, ou pela conversão do ácido linoleico. Devido a sua potência biológica é mantido em níveis baixos na célula através de esterificação com os fosfolípidos de membrana. Estímulos físicos, químicos, inflamatórios e mutagênicos ativam a enzima fosfolipase A₂ que hidrolisa os fosfolípidos de membrana liberando assim o ácido araquidônico que servirá como substrato para duas vias enzimáticas distintas, a via da ciclo-oxigenase (COX) e a via da lipoxigenases (LOX). Na via da COX ocorre a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, onde a principal delas no metabolismo ósseo é a PGE₂ responsáveis pelos processos de inflamação/dor e agregação plaquetária, respectivamente. Na via da LOX há a síntese de leucotrienos, relacionados com o processo de quimiotaxia (Carvalho *et al.*, 2004; Mendes *et al.*, 2012).

Existem duas isoformas da ciclo-oxigenase, denominadas de COX-1 e COX-2. A COX-1, dita inicialmente constitutiva ou fisiológica, está presente no sistema cardiovascular, onde desempenha a função de produzir TX, o qual é fundamental para uma correta agregação plaquetária. No sistema gastrointestinal a COX-1 sintetiza PGE₂ que está envolvida na formação de muco para a proteção gástrica. Por sua vez, a COX-2, dita inicialmente induzida ou patológica, é expressa na presença de um dano tecidual, formando PGE₂ relacionadas com o desenvolvimento de uma resposta inflamatória (celular e vascular) e dor (Kummer & Coelho, 2002; Carvalho *et al.*, 2004).

Funções biológicas do sistema de COX no metabolismo ósseo

O tecido ósseo está em constante reabsorção e formação. De forma sucinta, durante o reparo e remodelação, o tecido ósseo sofre, inicialmente, ação de osteoclastos que realizam a reabsorção do osso danificado, para que logo em seguida, os osteoblastos sejam ativados e promovam a sua reconstrução, isso permite reparar danos, manter o volume e a homeostasia do metabolismo do cálcio e fósforo (Zhang *et al.*, 2002). Neste

processo, o sistema de COX parece atuar como um dos principais reguladores biológicos. Enquanto que a COX-1 é expressa em osso normal não apresentando função durante a remodelação óssea, trabalhos demonstram que a COX-2 é expressa durante a neoformação óssea, participando assim, ativamente neste processo (Kalyvas & Tarenidou, 2008). Foi demonstrado em estudo com camundongos nocautes para COX-2 que houve mínima formação óssea ao redor do implante quando comparados com o grupo controle não nocaute (Arikawa *et al.*, 2004).

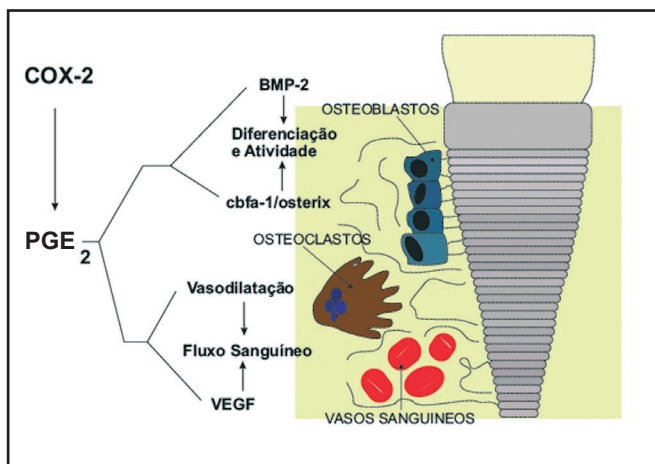
Na tentativa de elucidar os mecanismos deste efeito deletério, estudos destacam que a COX-2 participa diretamente no processo de neoformação óssea, ao estimular a expressão da Proteína Morfogenética do Osso 2 (BMP-2), a qual é relacionada com a diferenciação/atividade osteoblástica (Arikawa *et al.*, 2004). Para a comprovação desta interação (COX/BMP-2), estudos *in vitro* demonstraram a redução dos níveis de BMP-2 em culturas de células mesenquimais humanas, após a adição de um inibidor seletivo de COX-2 (NS-398), confirmando desta forma que a PGE₂ endógena, produzida pela COX, é essencial para a expressão desta proteína (Ducy *et al.*, 1997; Arikawa *et al.*, 2004).

Em acréscimo, a COX pode regular importantes fatores de transcrição relacionados ao metabolismo ósseo, tais como CBFA-1 (do inglês, Core binding factor Alpha 1) e osterix (Zhang *et al.*, 2002). O fator CBFA-1 controla a produção de osteocalcina, colágeno tipo 1, osteopontina e sialoproteína óssea, componentes essenciais para a osteoblastogênese (Ducy *et al.*, 1997; Krischak *et al.*, 2007). Estudos demonstram que camundongos nocautes para *cbfa-1* e/ou *osterix* não produzem células da linhagem osteoblástica, enquanto que o grupo controle, não nocaute, apresentou formação normal dessas células (Ducy *et al.*, 1997; Komori *et al.*, 1997). Em relação aos osteoclastos foi constatado em estudo experimental que, a aplicação tópica de PGE₂ induz, de forma semelhante, a osteoclastogênese e, portanto, a redução de seus níveis poderia afetar este processo (Miyachi *et al.*, 1992).

Outro possível alvo biológico de ação da COX é sobre o aporte sanguíneo local necessário para uma remodelação óssea adequada. Nas fases iniciais, a PGE₂ promove vasodilatação, aumentando conseqüentemente, o fluxo sanguíneo (Raisz *et al.*, 1999; Krischak *et al.*, 2007; Chikazu *et al.*, 2007). Em etapas mais tardias, este aumento de fluxo é mantido pela ação de fatores de crescimento (Ex. VEGF, fator de crescimento endotelial vascular), os quais são responsáveis por uma angiogênese local. Estudo *in vitro* demonstrou que a adição de PGE₂ promoveu um aumento significativo de VEGF (Harada *et al.*, 1994). Conseqüentemente observou-se *in vivo* que, ao administrar rofecoxib (inibidor seletivo COX-2) em

ratos com fratura, o fluxo sanguíneo era menor a partir do 4º dia comparado ao grupo controle (Murnaghan *et al.*, 2006).

As principais funções biológicas da COX no metabolismo ósseo encontram-se esquematizadas na figura 1.



Efeitos dos AINEs no metabolismo ósseo

Em 1971, John Vane propôs um mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) baseado na inibição da enzima COX, com conseqüente redução da síntese de PGE₂ relacionadas ao processo inflamatório e doloroso (Carvalho *et al.*, 2004). Os AINEs convencionais (Ex. ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco, indometacina e aspirina) são igualmente ativos contra COX-1 e COX-2 ou apresentam uma atividade maior contra COX-1 e são denominados “não seletivos”. O uso clínico prolongado destes medicamentos é usualmente associado com efeitos colaterais, tais como lesões do trato gastrointestinal e lesão renal. Devido a isso, a partir da década de 90, surgiram os AINEs “inibidores seletivos para COX-2” (Ex. meloxicam, etodolaco e nimesulida) com o objetivo de redução destes efeitos colaterais observados com os não seletivos (Brånemark *et al.*, 1985; Arikawa *et al.*, 2004). Posteriormente, através de modificações moleculares, desenvolveram os AINEs com capacidade ainda maior de inibir a enzima COX-2, sendo designados de “inibidores específicos para COX-2”, como por exemplo, celecoxibe e etoricoxibe (Carvalho *et al.*, 2004).

Atualmente, há evidências de que os AINEs podem interferir negativamente no metabolismo ósseo em decorrência da inibição da síntese de PGE₂, a qual, conforme descrito anteriormente, exerce um papel chave na remodelação óssea (Giannoudis *et al.*, 2000). De forma preocupante, com o surgimento de AINEs seletivos/específicos para COX-2, estudos demonstraram que este efeito prejudicial pode ser ainda maior (Goodman *et al.*, 2002).

Ribeiro e colaboradores (2006) realizaram um estudo para a avaliação da influência de um AINEs seletivo para COX-2 na formação óssea ao redor de implante dental de titânio,

feitos em tibia de ratos. O grupo teste recebeu meloxicam (3 mg/kg) por 60 dias, enquanto que para o grupo controle administrou-se solução de cloreto de sódio (NaCl, 0,9%). Como resultado, os autores constataram que no grupo teste houve uma redução significativa na densidade e extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante (Ribeiro *et al.*, 2006).

Ainda em concordância com tais achados, foi demonstrado que a administração sistêmica de meloxicam reduziu o reparo ósseo em defeitos de calvarias de ratos, sendo observada a inibição do processo em períodos de até 15 ou 45 dias de administração da droga (Gurgelet *et al.*, 2006). Outro estudo experimental *in vivo*, comparando o efeito de paracetamol e celecoxibe na consolidação óssea (modelo de fratura de fêmur), constatou que os animais que receberam celecoxibe tiveram a consolidação da fratura prejudicada após 8 semanas de tratamento (Bergensstock *et al.*, 2005). Há relatos que estes anti-inflamatórios podem até mesmo bloquear completamente a ossificação endocondral (Simonet *et al.*, 2002).

Outra evidência do efeito deletério dos AINEs na consolidação óssea foi demonstrado em um estudo onde foi testado celecoxibe (seletivo COX-2) e indometacina (não seletivo) em ratos com fratura de fêmur. Como resultado, ambos os grupos apresentaram atraso no processo de cura óssea (Simonet *et al.*, 2002). Porém, de forma interessante, constatou-se que ao administrar celecoxibe antes da fratura ou 14 dias após a realização desta, não houve efeito sobre a cicatrização óssea, sugerindo que o efeito do fármaco é limitado para o período inicial do processo de reparo ósseo (Simon *et al.*, 2007). Sobre este aspecto, o efeito no reparo ósseo do etodolaco (inibidor seletivo COX-2) foi avaliado após emprego sistêmico, em diferentes períodos, em ratos submetidos ao modelo de fratura em fêmur. No desenho metodológico, os animais foram divididos em 3 grupos: (A) Grupo 1: Administração de etodolaco durante 3 semanas a partir da realização da fratura; (B) Grupo 2: Administração de etodolaco apenas na primeira semana pós fratura e; (C) Grupo 3: Administração de etodolaco apenas na terceira semana pós fratura. Após o período experimental, demonstrou-se que os grupos 1 e 2 apresentaram um comprometimento no reparo

da fratura; enquanto que não houve efeito significativo no grupo 3, destacando assim, a relevância da PGE₂ no processo de reparo/remodelação óssea, principalmente nas suas fases iniciais (Carvalho *et al.*, 2004).

CONCLUSÃO

A correlação entre AINEs e a falha no processo de remodelação óssea vem de estudos *in vivo* ou *in vitro* que muitas vezes não podem ser extrapolados para realidade da clínica. Neste sentido, considerando a relevância desta questão, se faz necessário estudos prospectivos e retrospectivos em larga escala para estabelecer o real efeito clínico que a inibição do sistema de COX por um AINEs pode gerar sobre a osseointegração.

ABSTRACT

Dental implant has the objective to replace one or more missing teeth and return the esthetic and chew function. However for clinical success is requires a biological osseointegration process, which is characterized by bone formation on implant surface. Currently, it is known that the enzyme cyclooxygenase (COX) plays an essential role on osseointegration. The aim of this study was to review the biological role of COX system on osseointegration and how non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs (COX inhibitors) can interfere with this process. The studies show that COX, particularly COX-2 can have an important role on osseointegration stimulating BMP-2 expression and modulating the transcription factors related to bone formation. In this regard, studies *in vitro* / *in vivo* report that the use of NSAIDs can have a deleterious effect on the process. Therefore, controlled clinical studies are necessary for a correct understanding of the biological function of COX inhibition and the effects of this system on the osseointegration process in patients.

UNITERMS: Osseointegration - Prostaglandins - Dental Implants.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Levin L. Dealing with dental implant failures. J Appl Oral Sci 2008;16(3):171-5.
- 2- Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, Ahmad M, Ismail T, Khan SA, et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm 2014;71(1):139-43.
- 3- Kalyvas DG, Tarenidou M. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration. J Oral Sci 2008;50(3):239-46.
- 4- Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact 2009;9(2):61-71.

- 5- Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsuura I, Wong N, et al. COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res* 2002;20(6):1164-9.
- 6- Akyazi I, Eraslan E, Gulcubuk A, Ekiz EE, Cirakli ZL, Haktanir D, et al. Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2013;19(19):2894-903.
- 7- Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T. Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry: Quintessence; 1985.
- 8- Tamimi F, Torres J, Al-Abedalla K, Lopez-Cabarcos E, Alkhraisat MH, Bassett DC, et al. Osseointegration of dental implants in 3D-printed synthetic onlay grafts customized according to bone metabolic activity in recipient site. *Biomater Res* 2014;35(21):5436-45.
- 9- Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. 6a ed. Porto Alegre Artmed; 2013.464p.
- 10- Mountziaris PM, Mikos AG. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Eng Part B* 2008;14(2):179-86.
- 11- Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *RevBrasAnestesiol* 2004;54:448-64.
- 12- Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FAd, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012;52:774-82
- 13- Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev Bras Anestesiol* 2002;52:498-512.
- 14- Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, x, et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *ClinInvestig* 2002;109(11):1405-15.
- 15- Arikawa T, Omura K, Morita I. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2004; 200(3):400-6.
- 16- Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell Syst* 1997;89(5):747-54.
- 17- Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, et al. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell Syst* 1997;89(5):755-64.
- 18- Miyauchi M, Ijuhin N, Nikai H, Takata T, Ito H, Ogawa I. Effect of Exogenously Applied Prostaglandin E2 on Alveolar Bone Loss—Histometric Analysis. *J Periodontol* 1992;63(5):405-11.
- 19- Raisz LG. Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7(4):419-21.
- 20- Krischak GD, Augat P, Blakytyn R, Claes L, Kinzl L, Beck A. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac reduces appearance of osteoblasts in bone defect healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(6):453-8.
- 21- Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, Saijo H, Koizumi T, Mori Y, et al. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int J Oral MaxillofacSurg* 2007;36(5):441-6.
- 22- Harada S, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N, Rodan GA, et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *ClinInvestig* 1994;93(6):2490-6.
- 23- Murnaghan M, Li G, Marsh DR. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Fracture Nonunion: An Inhibition of Angiogenesis?. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(suppl 3):140-7.
- 24- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of the femoral diaphysis: the influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-B(5):655-8.
- 25- Ribeiro FV, César-Neto JB, Nociti FH, Sallum EA, Sallum AW, De Toledo S, et al. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor May Impair Bone Healing Around Titanium Implants in Rats. *J Periodontol* 2006;77(10):1731-5.
- 26- Gurgel BC, Ribeiro FV, Silva MA, Nociti FH, Jr., Sallum AW, Sallum EA, et al. Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. *Braz Oral Res* 2005;19(4):312-6.
- 27- Bergenstock M, Min W, Simon AM, Sabatino C, O'Connor JP. A Comparison Between the Effects of Acetaminophen and Celecoxib on Bone Fracture Healing in Rats. *J Orthop Trauma* 2005;19(10):717-23.
- 28- Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-Oxygenase 2 Function Is Essential for Bone Fracture Healing. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):963-76.
- 29- Simon AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing. *J Bone Joint SurgAm* 2007;89(3):500-11.

Endereço para correspondência:

Ana Caroline Lupepsa

Avenida Valério Ronchi, 855

CEP: 84030-320

E-mail: carolyne_lup@hotmail.com