ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS BIOLÓGICOS DO TENOXICAM, INDOMETACINA, DEXAMETASONA E METOTREXATO EM GRANULOMAS INDUZIDOS PELA PLACA MICROBIANA DENTAL*

COMPARATIVE STUDY OF BIOLOGIC EFFECTS OF TENOXICAM, INDOMETACIN, DEXAMETHAZONE AND METHOTREXATE IN GRANIJI OMAS INDUCED BY MICROBIAL DENTAL PLAQUE

Antonio Beltrão SCHÜTZ

Mestre em Patologia Bucal pela FO/UFRJ e Doutor em Patologia Bucal da FOB - USP.

Eulázio Mikio TAGA

Professor Associado da Disciplina de Bioquímica da FOB - USP.

Alberto CONSOLARO

Sérgio Augusto Catanzaro GUIMARÃES

Professores Titulares do Departamento de Patologia da FOB - USP.

studamos o efeito antiinflamatório do tenoxicam, indometacina, dexametasona e metotrexato, em granulomas induzidos pela inoculação da placa microbiana dental em uma bolsa de ar localizada no tecido subcutâneo de ratos aos 7, 14, 21 e 28 dias, por meio da avaliação histomorfométrica da densidade de volume relativa (Vvi) ocupada pelo tecido granulomatoso, região central de necrose, macrófagos e fibras colágenas. Os resultados revelaram que, até 14 dias, o tenoxicam apresentou vantagem comparativamente a indometacina, pois inibiu mais acentuadamente a região central de necrose supurativa, demonstrando potência semelhante a da dexametasona, não obstante, em relação à inibição da densidade de volume do tecido granulomatoso, os fármacos mais potentes terem sido a indometacina e a dexametasona. Anós 14 dias não foi constatada diferenca estatisticamente significativa entre o efeito apresentado pelo tenoxicam e o da indometacina. A acentuada potência apresentada pelos NSAIDs, na inibição da densidade de volume dos macrófagos, semelhante ao efeito do metotrexato, sugeriu que esses medicamentos apresentaram efeito antiproliferativo das células progenitoras dos monócitos/macrófagos, Os NSAIDs, também, apresentaram efeito estimulador (21 días) e inibidor (28 dias) da densidade de volume das fibras colágenas, enquanto que a dexametasona apresentou efeito contrário. Tais resultados indicaram que a placa microbiana dental estimula a acentuada produção de LTs e PGs, de maneira que a administração dos antiinflamatórios esteróides e não esteróides foi vantajosa em relação ao fármaco citostático.

* Parte do trabalho de Tese de Doutoramento em Patología Bucal na FOB/USP.

Recebido para publicação em 11/11/96

Unitermos: Antiinflamatório; Granuloma; Tenoxicam; Indometacina; Dexametasona; Metotrexato.

No processo inflamatório, seja ele asociado ao processo de reparo ou tomando parte no necasimos fiosipodocide o de vários processos gerais ou, até mesmo, de natureza odontoegênica, dentre os quais nas lesões granulomas periapicais e na doença periodontal, destaca-se a a paraticipação dos produtos biologicamente ativos de Saros paraticipação dos produtos biologicamente ativos de sociemento, as enzimantes as escrepcio celular liberados no tecido inflamado, tais como sa fatores de crescimento, as enzimas lisossomais es outras citoquimas, responsáveis, em grande parte, pela destruição citoquimas, responsáveis, em grande parte, pela destruição defideranciação celular, assim como pela modulação dos modulaçãos dos modulaçãos dos modulaçãos dos modulaçãos dos natureza timume presentes nessas lesementes esta respensator para destruição control dos processos de profileraçãos.

Nos últimos anos, com os avanços obtidos na área da

biologia molecular, identificou-se no foco inflamatório a presença de fosfolípídeos, glicoproteínas e peptideos, susceptíveis ao efeito dos Pírmacos antiniflamatórios, susceptíveis ao efeito dos Pírmacos antiniflamatórios, também, presentes em doenças de natureza imune e neoplásica, de maneira que a sua administração deixou de ser restrita ao tratamento das doenças inflamatórias, tendo sido largamente empregadas na terapia da artrite reumatóide, hugo eritematos, efebre reumática, sido eritematos, debre reumática, sido eritematos, debre reumática, sido en citados de de algums tipos de neoplasias maligras. § 10. 80.

Esses fármacos, outrossim, têm sido utilizados com relativo sucesso na terapia periodontal. Nessa doença, a sua administração, conjuntamente com a remoção do agente flogógeno inibe os eventos inflamatórios destrutivos, possibilitando a regeneração das estruturas periodontais perdidas ¹⁰.

A propósito disso, estudos em humanos, em animais de laboratório e "in vitro" liem demonstrado que os antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs), por meio de measimesos dependentes do tempo de administração, da estrutura química e da dose empregada, significativamente, reduzem a gengivite, o sungramento gengival, a perda de inserção a re abdosoção óssea¹².

Os antinflamatórios, quando administrados com algums fatores de crescimento, por bloquearem, ao redor das partículas de algums dos materiais de implante, os o moduladorse negativos (mibidores) da neovasculariato, calo, da proliferação e da diferenciação das celulas mesenquimais aperivascularse on osteoblastos? y podem ser utilização terapia periodontal regenerativa, objetivando inibir a perda desse nitira disposação pode ser o desenta de la calo desta desta

Outro campo promissor aberto a pesquisa é o estudo, no tratamento das doenças inflamatórias crônicas, nas quais haja a acentuada participação dos mecanismos imunes, do efeito antiinflamatório causado por baixas doses de medicamentos imunosupressores, tais como a ciclofosfamida e o metotrexato.

Neste coniexto e considerando que no mecanismo fisiopatológico dessas doenças hía acentuada participação do precesso inflamatório, prorquesem-nosa a estudar o récito apresentado pelos fármacos antiinflamatórios não esteróides (indometacina, tenocicam), esteróide (dexametasoma) e de uma droga citostídica (metotrexato), na densidade de uma droga citostídica (metotrexato), na densidade de vulma erdaja compada pelas fibras cofigenas, tecido granulomatoso, região central de necrose e macrófiagos, em granulomas induzidos pela inoculação da placa merobiama dental, analisando tas éfeitos compararivamente ao grupo controle e no decorrer do tempo, objetivando ober informações relativas aos mecanismos da estimilação flogógena e de ação desses fármacos, a fim de que possam ser umereados no tratamento das doencas inflamatórias, ser umereados no tratamento das doencas inflamatórias.

MATERIAL E MÉTODOS

Na realização do presente trabalho foram utilizados 80 ratos Rattus novergicus albinus procedentes do biotério central da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, com o peso médio de 130 gramas, mantidos até o momento do experimento sob alimentação balanceada e água a vontade.

PREPARO QUÍMICO ENZIMÁTICO DA PLACA MICROBIANA DENTAL

A placa microbiana dental coletada de escolares na faixa etária compreendia entre 7 e 14 anos foi depositada em tubos de ensaio contendo solução fisiológica a 0,9% e acondicionados em um recipiente de isopor com gelo moído; tendo sido, posteriormente, suspensa com o auxílio de um misturador automático B-1 (Taiyo Bussam Co. LTD). Logo a seguir, foi centrifugada (Centrifuge Internacional - USA) a 4 °C por 10 minutos e a fração do sedimento acondicionada em "freezer" na temperatura de -20 °C. Desse precipitado, pesamos o equivalente de placa necessário a inoculação de 10 mg por animal. O tubo de ensaio com a placa foi introduzido em um cilindro contendo nitrogênio líquido por 10 minutos, findo os quais, foi adicionado SDS a 2% no dobro do peso, mergulhado em água fervente e após ter permanecido na temperatura ambiente por 2 horas, foi centrifugado por 20 minutos a 3.000 rpm. Adicionamos 20 ml de TPF com pH= 7.5. homogeneizamos e submetemos o tubo contendo a suspensão, novamente, a centrifugação por 20 minutos a

3.000 rpm. Esse procedimento foi repetido três vezes, após as quais a placa foi tratada com 20 ml de TPF, 10 mg de ribonuclease e 20 mg de deoxiribonuclease; permanecendo por 12 horas na temperatura de 37 °C. A suspensão foi centrifugada 30 minutos a 3.000 rpm, o sedimento lavado 3 vezes com TPF e adicionado 20 ml de solução SDSfenol, permanecendo na temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, foi novamente centrifugada 20 minutos a 3.000 rpm, resuspensa em TPF e centrifugada por 20 minutos. Essa última etapa foi repetida 4 vezes. A seguir. a placa foi resuspensa em álcool-éter a 50% e centrifugada 30 minutos a 3.000 rpm, repetindo esse passo 3 vezes. Para finalizar, foi lavada com TPF e centrifugada a 3,000 rpm, tendo sido essa etapa repetida 3 vezes.

TESTE DA INDUÇÃO DOS GRANULOMAS

Os 80 animais foram divididos em 5 grupos de 16 ratos. No grupo controle inoculamos, em uma bolsa de ar localizada no dorso dos animais, 10 mg de placa microbiana dental em 1 ml de óleo de milho. Nos outros 4 grupos, imediatamente, após a inoculação do agente flogógeno, administramos, por via oral, mediante intubação gástrica o tenoxicam (Tilatil - Laboratório ROCHE), indometacina (Indocid - Laboratório - PRODOME), dexametasona (Decadron - Laboratório - LEDERLE)), respectivamente. nas doses de 0.66 mg/kg, 3.32 mg/kg e 0.133 mg/kg. O metotrexato (Methotrexate - Laboratório LEDERLE) foi administrado diariamente por via intramuscular na dose de 1.66 mg/kg. Os animais foram sacrificados após 7, 14, 21 e 28 dias e os granulomas, imediatamente, após a remoção, foram fixados em formol a 10% por 24 horas. incluídos em parafina, cortados com espessura de 6 um e submetidos ao processamento de rotina, para a coloração com hematoxilina e pelo tricrômico de Mallory. Para a aferição da densidade de volume do tecido granulomatoso, região central de necrose, macrófagos e fibras colágenas, utilizamos a objetiva de aumento de 40x, e ocular Zeiss kpl 8x, contendo uma grade de integração II da Zeiss com 10 linhas e 100 pontos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nos 80 campos histopatológicos, por grupo experimental (1.280 campos no total), escolhidos por casualização sistemática e previamente analisados descritivamente, contamos o número de pontos sobre as estruturas estudadas (Pei) e sobre o total do granuloma (Pt), segundo o método de Chalkley (1943) apud AHERNE

1 (1967), o qual estabelece como requisito precípuo para a análise da densidade de volume ocupada por uma estrutura em um tecido, que a espessura do corte histológico seja 1/10 da sua dimensão no tecido. Para o cálculo da densidade de volume aplicamos a seguinte fórmula: Vvi = Pei/Pt x 100.

Os dados obtidos foram submetidos a análise de varianca de Friedmann (teste não paramétrico). Ouando significativo empregamos o teste das comparações múltiplas objetivando constatar diferenças significativas entre os grupos.

No período experimental de 14 dias, em relação às fibras colágenas, considerando que somente realizamos a contagem de 66 campos histopatológicos; com o objetivo de aumentar a potência do teste estatístico, empregamos o teste paramétrico "F" e o de Tukev para identificar diferenças significativas entre os grupos.

RESULTADOS

Na Tabela I são apresentados os dados histomorfométricos obtidos para a análise da densidade volume do tecido granulomatoso, região central de necrose, fibras colágenas e macrófagos.

Pela análise estatística dessa tabela, verificamos que os antiinflamatórios não esteróides (indometacina e o tenoxicam), comparativamente ao grupo controle, até 21 dias, aumentaram a densidade de volume ocupada pelas fibras colágenas, enquanto que após esse período agiram inibindo-a. Já o antiinflamatório esteróide (dexametasona) apresentou efeito contrário, pois diminuju a densidade de volume das fibras colágenas até 21 dias, aumentando-a posteriormente. Por sua vez, o metotrexato diminuiu a densidade de volume das fibras colágenas aos 14 e 28 dias, aumentando-a no período de 21 dias. (Tabela 1).

Os fármacos testados, durante todo o experimento, reduziram a densidade de volume ocupada pelos macrófagos no granuloma. Esse efeito foi mais acentuado aos 21 dias. Quando analisamos comparativamente o efeito desses medicamentos, no decorrer do tempo, constatamos diferenças, pois a indometacina agiu mais acentuadamente no período compreendido entre 7 e 21 dias, enquanto que o efeito mais acentuado apresentado pelo tenoxicam foi no período compreendido entre 14 e 28 dias. Cabe, ainda, salientar, em relação à densidade de volume dos macrófagos, o acentuado efeito inibidor do metotrexato aos 7 días e o da dexametasona, aos 28 días (Tabela 1).

Em relação ao tecido granulomatoso, verificamos que, aos 7 dias, o metotrexato, a dexametasona e o tenoxicam

TABELA 1- Avaliação histomorfométrica da densidade de volume (Vvi) ocupada pelo tecido granulomatoso, região central de necrose, fibras colágena e macrófagos por grupo e período experimental.

GRUPOS		7 DIAS		14 DIAS	21 [DIAS	2	8 DIAS
	Vvi (G)	Vvi (TĞ)	Vvi (G) \	/vi (TG)	Vvi (G)	Vvi (TG)	Vvi (G)	Vvi (TG)
CONTROLE	3,74	7,13	11,09	17,26	7,40	10,73	17,16	20,59
TENOXICAM*	3,58	5,13	11,75	22,33	11,30	31,87	8,21	18,67
INDOMETACINA*	3,54	7,23	12,23	13,11	11,84	20,59	10,46	17,43
DEXAMETASONA*	3,65	5,16	9,98	1876	5,41	14,97	22,00	31,16
METOTREXATO*	3.96	6.69	6.56	11.44	10.56	17.60	12.26	18.12

GRANULOMA

CONTROLE*	3,69	7,03	5,18	8,1	14,2	20,55	9,37	11,24
TENOXICAM*	3,41	4,88	4,39	8,4	4.2	11,93	7,56	16,95
INDOMETACINA*	2,72	4,55	4,29	13,3	6,3	11,93	8,17	12,59
DEXAMETASONA*	2.90	4.10	5.04	8.5	5,35	14,81	5,60	8.31
METOTREXATO*	1,92	3,25	4,07	7,3	4,32	7,21	7,35	10,82

GRUPOS				(%)		(%)		
	DENSIDADE	DE VOLUM	E (Vvi) OCUF	ADA PELO				i (%)
METOTREXA	TO* 1,92	3,25	4,07	7,3	4,32	7,21	7,35	10,82
			5,04	8,5	5,35	14,81	5,60	8,31

TENOXICA* INDOMETACINA*	69,95 49,08	52,60 34.18	35,47 57,53	44,00 64,94	
DEXAMETASONA*	70,74	38,01	36,92	67,48	
 METOTREXATO*	59,22	57,91	59,98	67,64	
DE	NSIDADE DE VOI	LUME (Vvi) DA REGIÃO	CENTRAL DE NECROS	SE	
CONTROLE	47,55	37,35	30,01	15,20	

INDOEMTACINA*	50,52	65,82	42,47	35,06	
DEXAMETASONA*	29,98	61,19	63,88	32,52	
METOTREXATO*	40,78	42,09	40,02	32,36	

LEGENDA: Vvi (G) = densidade de volume da estrutura no granuloma; Vvi (TG) = densidade de volume da estrutura no tecido granulomatoso; " dose máxima diária dos fármacos: T = 20 mg; I = 100 mg, D = 4 mg, M = 25 mg.

agiram aumentando a sua densidade de volume. Contudo, somente a dexametasona apresentou diferenca estatisticamente significativa para o grupo controle (p<0.05). Após esse período experimental todos os fármacos inibiram a densidade de volume desse tecido, tendo sido o metotrexato, o fármaco de menor potência. Entre os NSAIDs, também, constatamos diferenças no decorrer do tempo, pois a indometacina agiu mais acentuadamente aos 14 dias, perdendo parte do efeito logo a seguir, enquanto que o tenoxicam aumentou a

potência após 14 dias (Tabela 1). Dos fármacos testados, o metotrexato, a dexametasona e o tenoxicam inibiram, aos 7 dias, a densidade de volume ocupada pela região central de necrose, não obstante somente a dexametasona e o tenoxicam terem apresentado diferenças estatisticamente significativas (p<0.05), Nos demais períodos, os fármacos agiram aumentando a densidade de volume dessa região (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Nos granulomas de alta renovação celular, produzidos por agentes biológicos de origem odontogênica ou não, além da participação dos mecanismos inflamatórios imunológicos e não imunológicos, a proliferação fibroblástica e a produção das fibras colágenas constituem aspectos característicos dessas lesões.

Tais processos são, em grande parte, controlados pelos macrófagos, que é o componente celular predominante dessas lesões 2, 3, 5, 6, 16. Eles sintetizam e secretam vários produtos biologicamente ativos, tais como enzimas lisossomais, fatores de crescimento e outras citoquinas diretamente relacionadas com os mecanismos de proliferação, migração e de diferenciação celular, assim como, estimuladores da síntese de proteínas colagênicas e não colagênicas teciduais, da neovascularização e da neccrose tecidual, necessários ao início da formação do tecido granulomatoso 2, 3, 6, 11, 12, 11, 15 18. Em relação à densidade de volume dos macrófagos, verificamos que no grupo controle ocorreu o aumento, enquanto que nos grupos medicados foi constatada, principalmente, aos 21 dias, a sua diminuição (Tabela 1).

O mecanismo inibidor comum a todos os fármacos pode ter sido a inibição do metabolismo do ácido araquidônico e dos fatores de crescimento e de diferenciação das células mielóides progenitoras dos monócitos/macrófagos, ou então, a interferência na síntese das moléculas de adesão e/ou dos seus receptores, localizados na superfície de membrana ou na matriz extracelular, reduzindo, consegüentemente, a quimiotaxia.

Resultado, ainda, a ser discutido é o acentuado efeito inibidor apresentado pelo metotrexato aos 7 dias. Tal resultado nos leva a supor que esse efeito tenha sido causado pela citotoxicidade para as células mielóides progenitoras dos monócitos/macrófagos ou, talvez, pela diminuição da produção de poliaminas estimuladoras da proliferação celular (putrescina e espermidina), decorrente da diminuição da atividade das enzimas ornitina e Sadenosilmetionina descarboxilase, causada pela diminuição da produção de metionina e de S-adenosilmetionina promovida pelo fármaco.

Contrariamente, o discreto efeito inibidor da densidade do volume dos macrófagos causado pela dexametasona aos 14 dias, pode ter como explicação o estimulo da atividade da ornitina descarboxilase. Possivelmente, esse efeito, pelo menos, em parte, explica o aumento da densidade de volume do tecido granulomatoso induzido por esse fármaco aos 7 dias (Tabela 1).

Por sua vez, o acentuado efeito apresentado pela dexametasona aos 28 dias, superior ao dos demais fármacos testados, possivelmente, decorre da inibição das proteoglicanas mediadoras da proliferação e da diferenciação das células mielóides progenitoras em monócitos, bem como da inibição das proteoglicanas envolvidas com a ligação célula a célula e com a estruturação da matriz extracelular, na qual ocorre a migração e a diferenciação dos monócitos em macrofágos, reduzindo tanto a geração como migração dos macrófagos.

Quanto à síntese das fibras colágenas, sabe-se que os macrófagos atuam como moduladores da fibroplasia produzindo mediadores de natureza peptídica capazes de estimular os fibroblastos e as células endoteliais à produção do colágeno. Também, admite-se que haia a participação dos mecanismos imunes, no controle da síntese das fibras colágenas pelos fibroblastos^{6,7,12,15,17}.

Portanto, o efeito estimulador da densidade de volume

das fibras colágenas apresentado pelos NSAIDs (tenoxicam e indometacina), aos 21 dias, a despeito da densidade de volume dos macrófagos ter diminuída (Tabela 1), pode ter sido causado pelo estímulo à proliferação dos fibroblastos, decorrente da inibição da síntese das prostaglandinas, que segundo (JOHNSON: PASTAN18 (1971), são inibidoras da proliferação dessas células. Outro aspecto importante a ser considerado é o papel

que os produtos resultantes do metabolismo do ácido araquidônico apresentam, em relação ao sistema imune e no controle da proliferação e da diferenciação das células relacionadas com a síntese do colágeno^{6, 8},

Neste particular, é possível que os NSAIDs por inibirem a produção das prostaglandinas, via diminuição da concentração do AMPc, induzam à proliferação das células T, ativando as células B à produção de linfocinas capazes tanto de estimular como de inibir a produção de interleucina 1, de maneira que a concentração dessa citocina no foco inflamatório aumenta lentamente, aumentando a densidade de volume das fibras colágenas aos 21 dias. Além do que, o tenoxicam por inibir secreção das colagenases pode reduzir a digestão colagenolítica5.

Em contrapartida, sabe-se que a dexametasona inibe a produção da interleucina 1 sem bloquear a síntese e secreção do TGF-B, de maneira que o aumento da sua concentração no granuloma, aos 28 dias, pode ter potencializado o efeito de outras citoquinas estimuladoras do colágeno, secretadas no tecido granulomatoso, ou então, que a administração diária desse fármaco, após 21 dias, induza um estado de resistência nos fibroblastos, capaz de estimular a síntese das fibras colágenas (Tabela 1). Por outro lado, o efeito inibidor das fibras colágenas,

apresentado pelos NSAIDs, aos 28 dias, pode ter sido causado pelo aumento da concentração de interleucina 1 no tecido granulomatoso, decorrente da diminuição da produção de PGs pelas células endoteliais e macrófagos, que tiveram a sua densidade de volume diminuída pelos fármacos. Além do que, a indometacina também pode agir inibindo a produção da fibronectina e a atividade das enzimas necessárias à síntese das proteoglicanas, diminuindo a produção do colágeno e aumentando a digestão colagenolítica!*

Otato resultado que merece uma análise mais acurada, foi o efetio initidor mais acentuado da densidade de volume das fibras colligenas apresentado pelo tenoxicam aos 28 dias, comparativamente, ao apresentado pelo metotrexato. Possivelmente, esse efetio tonha sido causado pelo mecanismo redutor do oxigênio livre presente no local da inflamação, inhidro a reação enrimática de hidroxilação da prolina e da lisina pela enzima pró-colágeno-prolina infloroxilação em consonância com esse mecanismo citamos o fato da indometacina, que, reconhecidamente, estimula a produção do radical supervixido não apresentar diferença significativa (p>0.05) para o metorexato, em relação à inhibido dessas fibras (Tablea 1).

A diminuição (28 dias) da densidade de volume das fibras colágenas induzida pelo metotrexato, confirma a participação dos mecanismos inflamatórios de natureza imune envolvidos na síntese do colágeno, uma vez que o efeto citotóxico para linfécitos inibe a produção de linfocinas estimuladoras da proliferação dos fibroblastos, macrófagos e células endoteliais, reduzindo, conseqüentemente, a produção das fibras colágenas¹¹¹.

Quanto ao tecido granulomatoso, verificamos que os fármacos agiram reduzindo a densidade de volume desse tecido, após 7 dias (Tabela 1). Tal efeito pode, pelo menos em parte, ser explicado pela inibição da densidade de volume dos macrófagos, das fibras colágenas e da vascularização, induzida pelos fármacos.

Por outro lado, aos 7 días, o metotrexato, a dexametasona e o tenoxicam aumentarma densidade de volume do tecido granulomatoso. Desses, somente a dexametasona apresentou diferença significativa para o grupo controle (pc0.05). É provável que esse efeito tenha sido causado pela potencialização, alé 7 días, dos fatores anagiogênicas pelo TGF- β , não bloqueada pela dexametasona.

A reação necrótica causada pelo agente flogógeno assume fundamental importância na fase inicial da formação do tecido granulomatoso, pois é fonte geradora dos antígenos ativadores das reações de hiperensibilidade do tipo imediato e tardio, capazes de produzirem linfocinas estimuladoras da migração dos macrófagos e linfócitos. Dem como da sua ativação em nivel do foco inflamatório crónico. Tais antígenos também formam como santicorpos circulantes imunocomplexos capazes de se fixarem a

parede dos vasos, lesando-os em conseqüência da ativação do complemento. Com isso há o extravasamento da fibrina e o estímulo a proliferação fibroblástica e a produção das fibras colágenas.

Em relação á densidade de volume dessa região verificamos que no grupo controle, com o passar do tempo, ela foi gradualmente sendo substituída pelo tecido granulomatoso, que teve a densidade de volume ocupada nelas fibras cofágenas aumentada no decorrer do tempo.

Nos grupos de animais medicados, venficamos que, aos 7 días, somente a dexametasona o e tonocicam inima a região central de necrose. Contudo, posteriormente, foi constatado o amento dessa região. Tais resultores possivelmente, tenham como explicação a inibição da proliferação das células progenitoras mieldides do polimorfonucleares neutrófilos e dos macrófiaços, ben como a redição dos fatores quimióticacios dessas células, diminuindo o trânsito celular pela região central do da mercose tecidual, possibilitando o seu acúmulo nessa recião.

CONCLUSÃO

Dentre as várias conclusões pertinentes, as mais significativas foram que:

- Em doenças inflamatórias crônicas nas quais haja a acentuala participação dos produtos derivados do acentabolismo da áctido arquidêncio e de outras citocinas liberadas pelos macrófagos, o emprego de antiinflamatórios não esteróides, particularmente, o tenoxicam quando administrado por período prolongado, em decorrência da sua potência antiinflamatória sernelhante a da dexametasona e dos efeitos colaterais menos acentuados, pode substituir com vantagem a dexametasona e a indometacina.

- No tratamento dos processos inflamatórios crónicos nos quais haja a acentuada participação do mecanios imunológico, a dexametasona por sua propriedade imunoduladora, inibição da densidade de volume dos macrófagos e da região central de necrose, já aos 7 dias, assim como pela acentuada diminuição da densidanda de evolume das fibras colágenas, proporcionada após esse período experimental, é o fármaco mais indicado.

 O metotrexato por sua propriedade antiproliferativa das células mielóides progenitoras dos monócitos/ macrófagos e razoável efeito inibidor da densidade de volume do tecido granulomatoso e da região central de necrose, considerando a sua toxicidade, deve ser empregada em baixa dose e somente como auxiliar no tratamento das doencas inflamatórias crônicas.

 Os fármacos antiinflamatórios, quando administrados por um período de 7 dias, tais como o tenoxicam e a dexametasona, respectivamente, por reduzir a tensão do oxigênio e por potencializar os fatores angiogênicos, aumentam a neovascularização, sem inibir a síntese do colágeno, podem ser empregados na terapia regenerativa,

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo recurso financeiro (proc. 50707691-7), aos funcionários da FOB/USP, em especial aos Srs. Juracy Nascimento e Valdir J. Afonso e a Sra Maria Cristina Carrara Fillipe pela orientação e auxilio nos procedimentos laboratoriais, bibliográficos e de revisão do vernáculo.

ABSTRACT

We study comparatively the mechanisms of action and the antiinflammatory effect presented by dexamethazone, tenoxican, indomethacin and methotrexate in granulomas induced by injection of the dental microbial plaque in the air pouch model in periods experimental in 7, 14, 21, 28 days. The histomorphometrics studies of volume density of granulomatous tissue revealed that the indomethacin in 7 days reduced more accentuately this structure comparatively to the tenoxicam. However, after this experimental period the tenoxican presented the most potent antiinflammatory effect. This pharmac too presented elevate inhibitory effect of density of the supurative necrose region (semblabe with the dexamethazone) particularly along to first week. The NSAIDs also apresented in relation the inhibition of volume density of the collagen effect stimulator (21 days) and inhibitor (28 days), while that the dexamethazone revealed contrary effect. The acentuate effect inhibitory of volume density of the macronhages presented by NAIDs was similar to the methotrexate indicating that these pharmacs possibly presented antimitotic effect for progenitors myeloid cells of the monocytes/macrophages.

UNITERMS: Antiinflamatory; Granuloma; Tenoxicam; Indomethacin: Dexamethazone: Methotrexate.

REFERÊNCIAS RIRLINGRÁFICAS

1- AHERNE, W., Methods of counting discrete tissue components in microscopical sections, J. Rov. Micr. Soc., v. 87, p. 493-508. 1967

- 2- ALLISON, A. C.: DAVIES, P. Increase biochemical and biological activities of molecular phagocytes exposes various stimuli, with special reference to secretion of lysossomal enzymes. In: FURTH, R. V. Mononuclear phagocytes in immunit, infection and pathology, Oxford, Blackwell Scientific Publications,
- 3- ALLISON, A. C.: DAVIES, P. Mononuclear phagocyte activation in some pathological processes. In: WAGNER, W. H.; EVANS, R. Activation of macrophages. Amsterdam, Experta Médica,
- 4- BENDER, J.; VAN, EPPS, D. E. Stimulus interation in release of superoxide anion (02) from human neutrophilis. Inflammation, V. 9, p. 67-79, 1985.
- 5- BLACKBURN,, W. D. et al. Tenidap in contrast to several available ponsteroidal antiinflammatory drugs potentially inhibits the release of activated neutrophilis collagenase. Arthritis Rheum., v. 34, p. 211-6, 1991.
- 6- CATANZARO-GUIMARÃES, S. A. Patologia básica da cavidade bucal. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. Cap. 7.
 - 7- CEUPPENS, J. C. et al. Immunological response in treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs with particular reference to role of prostaglandins. In: RAISNFORD, K. d. Antiinflammatory and antirheumatoid drugs. Florida, Boca Raton, 1985.
 - 8- DAVID, M. J. et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on glycosyltransferase activity from human osteortritic cartilage, Brit. J. Rheumatol., v. 31, p. 13-7, 1992.
 - 9- GOODMAN, S. B. et al. Suppression of prostaglandin E2 synthesis in the membrane surrounding particulate polymethylmethacrilate in rabbit tibia, Clin, Orton, v. 271, p. 300-4, 1991.
 - 10- JOHNSON, G.; PASTAN, Change in growth and morphologic of fibroblast by prostaglandins. J. Natl. Cancer Inst. v. 47, 1357-60 1971
 - 11- MORLAND, B.; MORLAND, J. Selective induction of lysosssomal enzyme activities in mouse peritoneal macrophages. J. Reticuloend, Soc., v. 23, p. 469-78, 1978.
 - 12- NELSON, D. S. Macrophages and immunity. Amsterdan, North-Holland publishing, 1969. In: DEAN, R. T.; JESSUP, W. Mononuclear phagocytes: physiology and pathology. Amsterdam, Elsivier, 1985.
- 13- OFFEMBACHER, S.; HEASMAN, P. A.; COLLINS, J. C. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. J. Periodont., v. 64, p. 432-44, 1993.
- 14- PATERSON, P.; HARVWIN, S. M. Supression of allergic encephallomyelitis in rats by mean of antibrain serum. J. Exp. Med., v. 117, p. 755-73, 1963.

- PIERCE, G. F. Macrophages important physiologic and pathologic sources of polipeptides growth factors. Amer. J. Resp. Cell, Mol., v. 2, p. 233-4, 1990.
- ROBBINS, S. et al. Pathologic basis of disease. 4 ed. Philadelphia. Saunders. 1989.
- ROTHE, M. J.; FALANGA, V. Growth factors and wound healing. Clinics in dermatology, v. 9, p. 553-9, 1992.
- 18- SMITH, J. B. et al. Effects of indomethacin and prostaglandin E1 on the production of fibronectin and lysozyme by monocytederived macrophages in vitro. J. Clin Lab. Immunol, v. 35, 142-53, 1991
- URIST, P. A.; DeLANGEER, R.; FINERMANN, G. A. Bone cell differentiation and growth factors Science, v. 220, p. 680-5, 1983.
- WARD, P. A.; COCHRANE, C. G. Bound complement and immunologic injury of blood vessels. J. exp. Med., v. 121, p. 215-34, 1963.