

EFEITO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDIAIS CONVENCIONAIS E SELETIVOS PARA COX-2 SOBRE O REPARO ÓSSEO

EFFECT OF CONVENTIONAL AND COX-2 SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS ON BONE HEALING

TERESA LÚCIA LAMANO-CARVALHO¹

RESUMO

Na presente revisão de literatura foram relacionados trabalhos experimentais e clínicos dos últimos 15 anos referentes aos efeitos dos antiinflamatórios não-esteróidais (AINEs) convencionais e seletivos para COX-2 sobre a formação óssea reparacional. A maioria dos trabalhos mostra que os AINEs convencionais podem atrasar o reparo de fratura de ossos longos e a fusão espinhal, em animais, e interferir negativamente com a taxa de fusão espinhal, em humanos. Apesar da importância comprovada da prostaglandina E2, sintetizada por osteoblastos sob estímulo da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), no controle da formação óssea, os resultados experimentais acerca dos prováveis efeitos inibitórios dos AINEs seletivos sobre o reparo ósseo além de raros são ainda controversos e não há comprovação de que eles interferem com a neoformação óssea reparacional em humanos.

Descritores: *Prostaglandinas; COX-2; Antiinflamatórios não esteróides; Regeneração óssea.*

SUMMARY

In the present literature review, experimental and clinical studies of the last 15 years concerning the effects of conventional and COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on bone healing were reported. Most of the data pertaining to conventional NSAIDs have shown to cause delayed fracture healing and impairment of spinal fusion in animal studies, as well as a negative interference on spinal fusion rate in human beings. In spite of the established importance of prostaglandin E2, synthesized by osteoblasts under COX-2 stimulation, in controlling bone formation, the results regarding the potential inhibitory effects of selective NSAIDs on experimental bone healing are still controversial and there is no clinical data to confirm that they interfere negatively with repairing bone formation.

Keywords: *Prostaglandins; COX-2; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Bone healing*

Citação: Lamano-Carvalho TL Efeito dos anti-inflamatórios não-esteróidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. *Acta Ortop Bras.* [periódico na Internet]. 2007; 15(3):166-168. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Citation: Lamano-Carvalho TL. Effect of conventional and COX-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs on bone healing. *Acta Ortop Bras.* [serial on the Internet]. 2007;15(3):166-168. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

INTRODUÇÃO

Dentre as inúmeras funções das prostaglandinas está o controle local do metabolismo ósseo. É de se esperar, portanto, que o uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteróidais (AINEs), que inibem a síntese de prostaglandinas, interfira com a estrutura e funcionalidade do osso normal, assim como com o desenvolvimento de algumas patologias ósseas. Na presente revisão de literatura foram relacionados trabalhos experimentais e clínicos dos últimos 15 anos referentes aos efeitos dos AINEs convencionais e seletivos para a enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) sobre a formação óssea reparacional. Como esclarecimento complementar, foram mencionadas informações sobre as diferentes isoformas de COX envolvidas na formação de prostaglandinas e sobre a participação das prostaglandinas no controle do metabolismo ósseo normal. As referências bibliográficas citadas resultaram de levantamento realizado no PubMed (US National Library of Medicine).

Prostaglandinas, enzimas ciclooxigenases e AINEs

Os eicosanóides formam-se em resposta a estímulos diversos capazes de ativar a enzima fosfolipase A2, que hidrolisa os fosfolípidos de membrana celular liberando para o citoplasma o ácido aracônico, que por sua vez servirá de substrato para duas vias enzimáticas distintas, a via das COX, que culmina com a formação de tromboxanos e prostaglandinas, e a via das lipoxigenases, que leva à formação dos leucotrienos e outros compostos. As prostaglandinas ditas constitutivas se expressam normalmente em uma variedade de tecidos e órgãos, com atividades fisiológicas bem conhecidas:

proteção da mucosa digestória, controle do fluxo sanguíneo renal e hemostasia, entre outras. As prostaglandinas ditas indutivas se expressam principalmente em resposta a estímulos inflamatórios e contribuem para o desenvolvimento do edema, da hiperalgesia e da febre⁽¹⁾. No início da década de 90 foi comprovada a existência de duas isoformas da enzima COX, ambas com estruturas similares e catalisando essencialmente a mesma reação. Supôs-se, então, que a isoforma COX-1 catalisasse a síntese das prostaglandinas constitutivas e que a isoforma COX-2 catalisasse a síntese das prostaglandinas indutivas. Mais recentemente, no entanto, ficou comprovado que não existe uma divisão tão precisa nas atividades das duas isoformas, isto é, a enzima COX-1 parece ter também um papel significativo nas inflamações, principalmente na hiperalgesia, e a COX-2 se expressa constitutivamente em vários órgãos, sendo importante mediador das funções renal, reprodutiva e nervosa, contribuindo também para a cito-proteção da mucosa digestória e para o controle da hemostasia⁽²⁾.

O envolvimento das prostaglandinas em uma grande variedade de patologias humanas foi o elemento propulsor do desenvolvimento dos AINEs e responsável pelo fato dessas drogas estarem entre as mais amplamente prescritas em todo o mundo. Os AINEs têm vastas aplicações, dentre elas o controle da febre e a analgesia, tanto no tratamento da dor aguda pós-cirúrgica ou pós-traumática, como no alívio da dor crônica associada aos distúrbios musculoesqueléticos, à osteoartrite e à artrite reumatóide. Nas décadas de 60 e 70 uma diversidade de drogas com ações anti-inflamatória e analgésica tornaram-se disponíveis no mercado. Esses AINEs

1 - Trabalho realizado no Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP

Endereço para Correspondência: Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP - Av. do Café S/N, 14040-904 Ribeirão Preto, SP, Brasil

Professora Titular do Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Trabalho recebido em 15/05/06 e aprovado em 07/05/07

convencionais, no entanto, ao lado da ação terapêutica exercem efeitos colaterais indesejados, sobretudo no trato digestório e nos rins. Sabe-se hoje que a ação terapêutica dos AINEs deve-se principalmente à inibição da enzima COX-2, enquanto os efeitos indesejados devem-se sobretudo à inibição da COX-1^(3, 4).

Com a descoberta da COX-2 em 1991, a indústria farmacêutica passou a investir maciçamente no desenvolvimento de AINEs seletivos para essa enzima, na busca de medicamentos com ação terapêutica potente mas sem os efeitos colaterais indesejados. Esses medicamentos – os coxibes – tornaram-se disponíveis no mercado a partir de 1999⁽⁵⁾, apresentando ação anti-inflamatória efetiva e riscos significativamente menores de toxicidade gastrointestinal, comparativamente aos AINEs convencionais, prometendo resolver a morbidade associada ao uso prolongado de anti-inflamatórios. Mais recentemente, o uso prolongado de inibidores seletivos para COX-2 vem emergindo também como uma possibilidade preventiva e terapêutica para algumas doenças não-inflamatórias em que ocorre aumento da expressão da COX-2, como é o caso de certos tipos de cânceres, notadamente os de origem epitelial, e do mal de Alzheimer⁽²⁾. No entanto, o uso prolongado de alguns desses AINEs seletivos mostrou-se deletério para a função renal e para a hemostasia, oferecendo risco aumentado de trombose e infarto⁽⁵⁾. Diante disso, o rofecoxibe (Vioxx[®]) foi retirado do mercado em setembro de 2004 e o valdecoxibe (Bextra[®]) em abril de 2005, permanecendo, com tarja preta para venda, apenas o celecoxibe (Celebra[®], Pfizer), além de uma segunda geração de coxibes como o etoricoxibe (Arcoxia[®], Merck) e o parecoxibe (Dynastal[®], Pfizer – uma pro-droga do valdecoxibe), comercializados nos Estados Unidos e em mais 45 países, e o lumiracoxibe (Prexige[®], Norvasti), aprovado para uso no Reino Unido⁽⁵⁾.

Prostaglandinas e Tecido Ósseo

A modelação, a remodelação e o reparo ósseo estão sob controle de hormônios e fatores locais que devem atuar em concentrações precisas, simultaneamente ou na seqüência, estabelecendo interações sinérgicas ou antagônicas para garantir uma função celular plena e adequada, responsável pela formação e absorção de matriz num ritmo e duração necessários para a normalidade do tecido ósseo. O esqueleto é fonte abundante de prostaglandinas, que são importantes reguladores locais do metabolismo ósseo, com efeitos ora estimulatórios ora inibitórios, desempenhando funções críticas tanto sobre sua fisiologia quanto sobre algumas alterações patológicas.

As prostaglandinas, principalmente a PGE₂, são produzidas pelos osteoblastos sob estímulo principalmente da COX-2, cuja expressão é regulada pelos hormônios, citocinas e fatores de crescimento que controlam a remodelação óssea. Uma importante função fisiológica das prostaglandinas no tecido ósseo é mediar o aumento da formação em resposta ao estímulo mecânico, em animais e humanos. Sabe-se que a PGE₂ exógena aumenta acentuadamente a formação óssea em animais experimentais, e que esse efeito anabólico pode ser mimetizado pela aplicação de estímulo mecânico sobre a superfície óssea, uma situação que também estimula a produção de PGE₂, em humanos. Além disso, tem-se evidenciado, em modelos experimentais diversos, que os AINEs podem retardar o reparo de lesões e fraturas ósseas, o que evidencia a participação das prostaglandinas na formação óssea reparacional^(3, 4, 6).

Em algumas situações, notadamente nas de natureza patológica, as prostaglandinas (principalmente a PGE₂) podem estimular a absorção óssea aumentando a quantidade e a atividade funcional dos osteoclastos. Sabe-se que muitos dos fatores de absorção óssea estimulam a produção de prostaglandinas pela indução da enzima COX-2, situações em que o bloqueio do gene para COX-2 resulta em prejuízo da osteoclastogênese. A estimulação da absorção óssea pelas prostaglandinas provavelmente desempenha um papel na perda óssea que ocorre nas doenças inflamatórias (artrites e doença periodontal), na resposta dos ossos à imobilização

prolongada e possivelmente na deficiência de estrógeno, o principal mecanismo patogênico na osteoporose⁽⁶⁾.

AINEs e Reparo Ósseo

Parece que a utilização de AINEs, mesmo que prolongada, raramente está associada com efeitos adversos sobre o metabolismo ósseo normal. Além disso, observações clínicas sugerem o uso terapêutico de AINEs para prevenção da perda óssea e o tratamento da osteoporose, em mulheres idosas^(1, 6). Adicionalmente, tem-se comprovado os efeitos benéficos dos AINEs impedindo a ossificação heterotópica^(7, 8). Os possíveis efeitos deletérios dessas drogas sobre o reparo ósseo, no entanto, tem sido objeto de muita investigação, com resultados ainda controversos.

AINEs convencionais: estudos experimentais e clínicos

A indometacina tem sido utilizada como padrão de AINE seletivo e como controle positivo em trabalhos que testam a ação de novas drogas dessa natureza. A maioria dos trabalhos mostra que sua utilização prolongada retarda o reparo de ossos longos e a fusão espinhal, em animais experimentais^(9, 10, 11, 12, 13). Uma exceção é um trabalho recente⁽¹⁴⁾ em que nem a indometacina nem outros AINEs seletivos e não-seletivos (ibuprofeno, cetorolaco, rofecoxibe e celecoxibe) interferiram de forma significativa com o reparo da tibia de camundongos. Os autores discutem que a escolha das doses dos diferentes AINEs baseou-se em trabalhos da literatura e em dados farmacológicos, visando doses equivalentes às utilizadas no tratamento clínico em humanos, e justificam os resultados negativos por terem utilizado animais jovens, enquanto a literatura parece mostrar atraso no reparo em animais mais maduros. Importante ressaltar, no entanto, que neste experimento as drogas foram incorporadas à ração, e que não foram fornecidos dados sobre medidas de consumo individual ao longo do período experimental. Os demais AINEs convencionais (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, cetorolaco) têm-se mostrado capazes de afetar a neoformação óssea reparacional, inibindo o reparo de fratura de ossos longos e a fusão espinhal na maioria dos trabalhos experimentais^(9, 15, 16, 17, 18).

Quanto aos estudos clínicos, em que pese o fato de que muitos deles sejam retrospectivos e de que outros fatores não controlados podem estar interferindo com o processo de reparo⁽¹⁹⁾, a literatura sugere, com raras exceções⁽¹⁹⁾, que os AINEs convencionais podem interferir negativamente com a taxa de fusão espinhal^(20, 21, 22, 23, 24), além de serem efetivos na prevenção da ossificação heterotópica⁽⁶⁾.

No entanto, três cartas ao editor publicadas no British Medical Journal no final da década de 90 ilustram a controvérsia a este respeito. Varghese e colaboradores⁽²⁵⁾ ressaltaram que, apesar de os trabalhos pré-clínicos mostrarem os efeitos deletérios dos AINEs sobre o reparo de fraturas e a fusão espinhal, esses medicamentos continuam a ser amplamente utilizados na clínica ortopédica para alívio da dor pós-operatória. Os autores mencionam a alta frequência de pacientes submetidos à colocação de prótese de quadril que utilizam AINEs por tempo prolongado, e recomendam que, caso estes medicamentos tenham que ser utilizados, que o sejam na menor dose e pelo mais curto período de tempo possível. Em resposta, Stone e Richards⁽²⁶⁾ admitiram que muitos, mas não todos os estudos em animais mostraram efeitos deletérios dos AINEs sobre o reparo ósseo, e citam ter conhecimento de apenas 2 estudos em humanos, um deles confirmando e o outro negando os efeitos adversos dos AINEs sobre o reparo ósseo. Os autores advertiram sobre a necessidade de se controlar a dor pós-operatória e recomendaram que, na ausência de experimentos clínicos conclusivos, o uso de AINEs não deveria ser suspenso, embora devam ser tomadas precauções nos casos de risco comprovado de não-união. Na seqüência, Godden⁽²⁷⁾ contradisse contundentemente a sugestão de Stone e Richards⁽²⁶⁾ de que são necessários mais estudos clínicos sobre esta questão, afirmando que os periódicos da área de cirurgia maxilofacial têm publicado uma abundância de trabalhos sobre o uso de AINEs para alívio

da dor associada à extração de terceiro molar e que, apesar de não se referirem especificamente a estudos sobre o reparo ósseo, os autores seriam obrigados a relatar quaisquer efeitos adversos, não havendo relatos de retardo. O autor, referindo-se à carta de Varghese e colaboradores⁽²⁵⁾, afirmou que os resultados obtidos em roedores não devem ser extrapolados à clínica, tendo apenas interesse acadêmico ou veterinário, e desaconselhou novos trabalhos clínicos nesta área, por serem desnecessários e eticamente questionáveis.

AINEs seletivos para COX-2: estudos experimentais e clínicos

Os resultados experimentais relativos aos efeitos dos AINEs seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo são muito menos numerosos, bastante recentes (a partir de 2002) e também controversos. Ao lado de evidências de que o rofecoxibe, o celecoxibe e o parecoxibe inibem o reparo de ossos longos em ratos e coelhos^(12, 17, 18, 28), há relatos de que o rofecoxibe e o celecoxibe não interferem com o reparo de fratura de ossos longos e com a taxa de fusão espinhal, nessas espécies^(11, 13, 14). Analisando os detalhes experimentais, não é possível explicar essas controvérsias por diferenças entre doses, forma e tempo de administração das drogas, por diferenças entre espécie animal, tipo de osso e método de avaliação do tecido ósseo reparacional.

Alguns autores sugerem que os principais fatores que interferem com os resultados obtidos com a administração de AINEs seletivos são a dose e o tempo de tratamento⁽¹⁴⁾, além de diferenças intra e inter-espécies na sensibilidade às drogas, de possíveis fatores locais e sistêmicos compensatórios, da interferência de condições como idade, ritmo da remodelação óssea e doenças associadas, e também da farmacocinética dessas drogas em roedores versus humanos⁽¹⁾. As críticas aos resultados experimentais mostrando os efeitos deletérios do uso de AINEs seletivos sobre a formação óssea reparacional incluem a necessidade de maiores informações sobre as doses farmacológicas para comparação com a terapêutica humana, e também a utilização de doses aparentemente muito altas e por tempo muito prolongado, considerando sua utilização clínica para controle da dor aguda peri-operatória^(4, 18, 29). No entanto, deve-

se ter em mente a utilização prolongada desses medicamentos no controle da dor crônica associada aos distúrbios músculo-esqueléticos, à osteoartrite e à artrite reumatóide, situações comuns na clínica médica^(4, 18).

Outro modelo experimental que busca esclarecer a importância das enzimas COX-1 e COX-2 para a formação óssea reparacional refere-se à utilização de camundongos deficientes (knockout) para os respectivos genes. Comparando-se radiograficamente o reparo ósseo em camundongos selvagens e deficientes demonstrou-se atraso significativo na formação do calo ósseo nos animais deficientes em COX-2 mas não nos deficientes em COX-1⁽³⁰⁾. A validade deste modelo experimental, no entanto, também foi questionada, uma vez que a ausência do gene para COX-2 causa disfunção renal severa em camundongos e esta patologia poderia interferir com os resultados⁽¹⁸⁾.

Embora controversos, a questão que emerge dos resultados experimentais pré-clínicos é se pacientes que necessitam de formação óssea reparacional, incluindo situações de reparo de fraturas, de fusão espinhal, de osteointegração de implantes ortopédicos, poderiam ser tratados com segurança com AINEs seletivos para COX-2^(4, 29). Conquanto os relatos sejam raros, até onde se conseguiu averiguar não há comprovação de que essas drogas interferem com a neoformação óssea reparacional em humanos^(24, 31), diversamente do que se observa para os AINEs convencionais.

CONCLUSÃO

A maioria dos trabalhos da literatura mostra que os AINEs convencionais podem atrasar o reparo de fratura de ossos longos e a fusão espinhal, em animais de laboratório, e interferir negativamente com a taxa de fusão espinhal, em humanos. Apesar da comprovação da importância da prostaglandina E2, sintetizada por osteoblastos sob estímulo da COX-2, para a formação óssea, os resultados experimentais referentes aos prováveis efeitos inibitórios dos AINEs seletivos sobre o reparo ósseo além de raros são ainda controversos, e não há comprovação de que eles interferem com a neoformação óssea reparacional em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radi ZA, Khan NK. Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon and ligament healing. *Inflamm Res* 2005; 54:358-366.
2. Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Rev Bras Anestesiol* 2004; 54:448-464.
3. Gajraj NM. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; 28:456-465.
4. Gerstenfeld LC, Einhorn TA. COX inhibitors and their effects on bone healing. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(2):1-6.
5. Melnikova I. Future of COX2 inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery* 2005; 4:453-454.
6. Raisz LG. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J med* 2001; 110:43S-45S.
7. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Teichert G, Kristensen O, Schmidt SA, Keller J, Lucht U. Indomethacin for prevention of heterotopic ossification. A randomized controlled study in 41 hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1993; 64(6):639-642.
8. Moore KD, Goss K, Anglen JO. Indomethacin versus radiation therapy for prophylaxis against heterotopic ossification in acetabular fractures: a randomized, prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80(2):259-263.
9. Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 1995; 9(5):393-400.
10. Dimar JR 2nd, Ante WA, Zhang YP, Glassman SD. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine* 1996; 21(16):1870-1876.
11. Long J, Lewis S, Kuklo T, Zhu Y, Riew KD. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84:1763-1768.
12. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Mineral Res* 2002; 17:963-976.
13. Brown KM, Saunders MM, Kirsch T, Donahue HJ, Reid JS. Effect of COX-2-specific inhibition on fracture-healing in the rat femur. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86:116-123.
14. Mullis BH, Copland ST, Weinhold PS, Miclau T, Lester GE, Bos GD. Effect of COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs on a mouse fracture model. *Injury, Int J Care Injured* 2006;
15. Ho ML, Chang JK, Wang GJ. Antiinflammatory drug effects on bone repair and remodeling in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 313:270-278.
16. Martin GJ, Boden SD, Titus L. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 overcomes the inhibitory effect of ketorolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion. *Spine* 1999; 24(21):2188-2193.
17. Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsuura I, Wong N, Fox N, Genovese M, Regula D, Smith RL. COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res* 2002; 20(6):1164-1169.
18. Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svarg B, Cullinane D, Einhorn TA. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Orthopaedic Res* 2003; 21:670-675.
19. Pritchett JW. Ketorolac prophylaxis against heterotopic ossification after hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 314:162-165.
20. Deguchi M, Rapoff AJ, Zdeblick TA. Posterolateral fusion for isthmus spondylolisthesis in adults: analysis of fusion rate and clinical results. *J Spinal Disord* 1998; 11(6):459-464.
21. 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 Br* 2000; 82(5):655-658.
22. Glassman SD, Rose SM, Dimar JR, Puno RM, Campbell MJ, Johnson JR. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine* 1998; 23(7):834-838.
23. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(5):700-705.
24. Reuben SS, Ablett D, Kaye R. High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion. *Can Anaesth* 2005; 52(5):506-512.
25. Varghese D, Kodakat S, Patel H. Non-steroidal anti-inflammatories should not be used after orthopaedic surgery. *British Medical Journal* 1998; 316(7141):1390.
26. Stone PG, Richards E. NSAIDs need not usually be withheld after orthopaedic surgery. *British Medical Journal* 1998; 317(7165):1079.
27. Godden D. Effects of NSAIDs on bone healing have been widely reported in maxillofacial journals. *British Med J* 1999; 318(7191):1141.
28. Goodman S, Ma T, Mitsunaga L, Mivanishi K, Genovese M, Smith RL. Temporal effects of a COX-2 selective NSAID on bone ingrowth. *J Biomed Mater Res* 2005; 72(3):279-287.
29. Seidenberg AB, An YH. Is there an inhibitory effect of COX-2 inhibitors on bone healing? *Pharmacol Res* 2004; 50:151-156.
30. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzaz JE, Rosier RN, O'Keef RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002; 109:1405-1415.
31. Reuben SS, Ekman EF. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on analgesia and spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87(3):536-542.