**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

TAISA MARIA RODRIGUES VILARDI

**Influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos
COX-2 em osteoblastos durante a movimentação
dentária induzida em ratos**

**Bauru
2015**

TAISA MARIA RODRIGUES VILARDI

**Influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos
Cox-2 em osteoblastos durante a movimentação
dentária induzida em ratos**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências Odontológicas Aplicadas, área de concentração Patologia Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira

Versão Corrigida

BAURU
2015

V71i Vilardi, Taisa Maria Rodrigues
Influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos COX-2 em osteoblastos durante a movimentação dentária induzida em ratos/Taisa Maria Rodrigues Vilardi. – Bauru, 2015.
111p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira

Nota: A versão original desta tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética no ensino e Pesquisa em animais da Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo
Protocolo nº: 005/10

DADOS CURRICULARES

Nascimento: 25 de Janeiro de 1983 – Lins – SP

Filiação: Sebastião Cordeiro Vilardi
Sandra Maria Rodrigues Vilardi

2001 – 2005: Curso de Graduação Faculdade de Odontologia – Universidade Metodista de Piracicaba/Campus Lins

2005 – 2005: Curso de aperfeiçoamento Ortodontia Pré-corretiva Typodont e diagnóstico – CORA

2005 – 2008: Curso de Aperfeiçoamento em Ortodontia Corretiva e Ortopedia Ortodontia Preventiva e Corretiva – CORA

2009 – 2011: Programa de Pós Graduação (Mestrado) em Patologia na Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade do Estado de São Paulo

2011 – 2015 Programa de Pós Graduação (Doutorado) em Patologia na Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade do Estado de São Paulo

DEDICATÓRIA

Deus é o nosso refúgio e fortaleza, socorro bem presente na angústia.

Pelo que não temeremos, ainda que a terra se mude, e ainda que os montes se projetem para o meio dos mares; ainda que as águas rujam e espumem, ainda que os montes se abalem pela sua braveza.

Há um rio cujas correntes alegam a cidade de Deus, o lugar santo das moradas do Altíssimo.

Deus está no meio dela; não será abalada; Deus a ajudará desde o raiar da alva.

Bramam nações, reinos se abalam; ele levanta a sua voz, e a terra se derrete.

O Senhor dos exércitos está conosco; o Deus de Jacó é o nosso refúgio.

Vinde contemplai as obras do Senhor, as desolações que tem feito na terra. Ele faz cessar as guerras até os confins da terra; quebra o arco e corta a lança; queima os carros no fogo.

Aquietai-vos, e sabeis que eu sou Deus; sou exaltado entre as nações, sou exaltado na terra.

O Senhor dos exércitos está conosco; o Deus de Jacó é o nosso refúgio.

(Salmo 46: 1-11)

Dedico ao Senhor meu
DEUS, pois a ele são todas as
coisas! E a todos aqueles que
colaboraram para a construção
desta pesquisa, a qual trouxe
melhorias para minha vida
pessoal, profissional e cristã!

Dedico este trabalho as
maiores riquezas que tenho em
minha vida: minha família e
meus amigos. Pessoas que amo,
que são a razão do meu viver,
motivo de força e para sorrir!

Ao meu orientador:
Luís Antônio de Assis Taveira

A família Alfieri Nunes:
Nancy, Benoni, Sarah, Davison e Vânia.

Aos meus familiares:
Sandra, Sebastião (Tú), Bruna, Larissa, Maria Clara, Vinícius, Dirce, Mara e Walter.

*A*GRADECIMENTOS

*A*GRADECIMENTOS

A **Deus**, por seu amor e generosidade, por ser meu guia, amparo e fortaleza.

Aos meus pais, **Sandra** e **Tú** por todo amor incondicional, paciência, incentivo, dedicação e confiança em mim depositada. Pelos conselhos, por estar presente nos momentos difíceis e de alegria. Deus escolheu e me deu os melhores pais, Amo vocês!

A minha irmã mais nova e amiga **Larissa** por existir na minha vida! Obrigada por dividir seu amor e a sua vida comigo! Pelas conversas a qualquer hora, pelo companheirismo, por me dar alegria e força, eu te amo!

Ao **João Pedro Malheiro** pela amizade, pelo incentivo, por ser um exemplo! E por ser sempre uma boa companhia

A minha irmã mais velha e amiga **Bruna**, por toda amizade, amor, cumplicidade e confiança! Pela generosidade, preocupação, carinho, atenção e respeito! Pelo companheirismo e parceria sem medir esforços e o cansaço! Obrigado por ajudar na construção deste e de outros sonhos!

Ao meu cunhado e amigo **Vinícius**, por fazer parte da minha vida! Por sua generosidade e incentivo. Por ser companheiro e exemplo! Você tem me ensinado muito!

A **Maria Clara** pelo amor incondicional, paciência por me aguardar a cada volta sem demonstrar um gesto de desafeto. Por mudar a minha vida, por tornar meu despertar mais alegre e por me propiciar momentos maravilhosos!

Ao **Felipe Fernades Koffler** por toda preocupação e zelo. Pelo amor e carinho, por ser apoio e um incentivador, por fazer parte da minha vida! Por me apresentar a **Cristina** e ao **Natálio** que são pessoas maravilhosas.

*A*GRADECIMENTOS

A minha avó, **Dirce Bacaro Granada Rodrigues** por me amar, por cuidar de mim, pela generosidade e confiança. Por me escutar, por me aconselhar, por me guiar em caminho de luz, por ser presente em minha vida e principalmente por ser tão maravilhosa, te amo vó!

Aos meus tios, **Mara Rúbia e Walter Quintela** por todo o carinho, atenção, pelos cuidados, por toda a confiança e por me incentivar. Pela cumplicidade, pelo choro junto aos momentos de dor, mas também por se alegrarem em cada vitória.

A minha colega de trabalho, amiga e pastora **Nancy** por me estender a sua mão, por acreditar em mim, incentivar e conceder oportunidades profissionais e espirituais. Por sempre me mostrar a palavra, orientar, por me ajudar a ter os olhos limpos para conseguir enxergar o quanto são maravilhosas as obras de Deus. Pelo seu amor e generosidade, por ser exemplo! Por toda cumplicidade!

Ao meu amigo e pastor **Benoni**, pelo amor e generosidade! Por me incentivar profissionalmente, apresentar a palavra, fortalecer a minha fé e me orientar! Pela confiança! Por conceder um espaço na sua vida e me presentear com amigos maravilhosos: **Sarah, Davison, Vânia e Rodrigo**.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Macedo Crivelini**, por fazer parte da minha história, por ser um exemplo como homem e profissional. Um incentivador a Patologia! Por me auxiliar na construção deste trabalho e por me incentivar a pesquisar.

Aos meus amigos **Maria Carolina (Preta), Júlio, Sarah Miquelão e Maurício Spin** pelo carinho, mesmo longe sempre se fizeram presente. Por me alegrar e mostrar o verdadeiro valor da amizade!

*A*GRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira** por me proporcionar a oportunidade do mestrado e doutorado ao seu lado. Por dividir e confiar seus planos de pesquisa a mim. O trabalho junto dele me proporcionou um amadurecimento significativo no lado pessoal e profissional. Por muitas vezes ser mais animado que eu, sendo um exemplo de que mesmo nas responsabilidades e dificuldades do trabalho, tudo pode se tornar mais alegre e mais leve! Agradeço por ter demonstrando um gesto de confiança e amizade!

Aos professores da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, **Prof. Dr. Luis Antônio de Assis Taveira, Profa. Dra. Denise Tostes Oliveira, Profa. Dra. Vanessa Soares Lara e Prof. Dr. Alberto Consolaro** pelo respeito, conhecimento, e amizade entregados ao longo do curso.

As funcionárias da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru: **Maria Cristina Carrara Filippi, Marina Dos Santos Corrêa e Fátima Aparecida Silveira** por todo carinho, amizade, apoio e pelo abraço gostoso. Pela generosidade, carinho, respeito e por me ajudar a vencer os obstáculos impostos nesta trajetória.

A meus amigos e colegas que surgiram durante o curso de Pós-graduação, **Ana Paula Madi, Ana Casaroto, Agnes Assao, Alexandre Garcia, Bruna Vilardi, Bruno Aiello, Carine Oliveira, Diego Maurício, Helinton de Lima, Karen Pinke, Kellen Tjioe, Maria Carolina Vaz Goulart, Pepe Burgos, Simone Sita.**

Ao **Dr. Prof. José Roberto Pereira Lauris** por ter sido atencioso, solícito e por me auxiliar com os dados estatísticos do trabalho.

A **todos os funcionários da Secretaria de Pós-graduação** da Faculdade de Odontologia de Bauru por sempre nos auxiliar e orientar.

*A*GRADECIMENTOS

A **todos os funcionários do Comitê de Ética em Pesquisa dos Animais** da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Aos **funcionários do departamento de Anatomia**, por toda atenção, receptividade e acolhimento.

Ao **prof. Dr. André Luis Shinohara**, por ser atencioso e solícito, por colaborar com o desenvolvimento deste trabalho, receptividade e acolhimento.

Ao **Dr. Cleverson**, por toda a ajuda para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Marco Polo Marchese** pelo incentivo, pela amizade, cuidado e preocupação.

Aos professores, funcionários e alunos da Universidade Metodista de Piracicaba-Faculdade de Odontologia de Lins, pelo incentivo, amizade e carinho.

A todos os meus familiares, amigos e colegas que de certa forma colaboraram para a construção desta pesquisa e para minha formação pessoal e profissional, seja do gesto mais simples até o mais participativo.

Muito Obrigada!

*A*GRADECIMENTOS *I*NSTITUCIONAIS

À Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo, na pessoa do seu diretor, **Profa. Dra. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado.**

À Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, na pessoa de seu presidente, **Prof. Dr. Guilherme dos Reis Pereira Janson.**

Ao Curso de Pós-graduação na Área de Concentração em Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, na pessoa da sua coordenadora, **Profa. Dra. Denise Tostes Oliveira.**

A CAPES, pelo auxílio pecuniário.

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos utilizados no alívio da dor após a ativação dos aparelhos ortodônticos, mas estas substâncias podem influenciar a formação óssea ou remodelação. Diante da possibilidade de interferência dos medicamentos durante o tratamento ortodôntico, foi avaliado o efeito á curto prazo de AINEs e anti-inflamatório seletivo COX-2, em doses terapêuticas, sobre osteoblastos durante a movimentação dentária induzida. Os fármacos foram determinados através de questionários aplicados a ortodontistas, os quais mais selecionaram os mais prescritos para alívio da dor durante o tratamento ortodôntico. Os medicamentos selecionados e a nimesulida (seletivo COX-2) foram administrados em uma amostra de 80 ratos albinos da linhagem *Wistar*, nos quais foi realizada a instalação de dispositivos constituídos por uma mola de secção fechada ancorada aos incisivos centrais superiores, movimentando mesialmente o primeiro molar superior esquerdo. Os animais foram distribuídos em quatro grupos de 20 de acordo com a administração medicamentosa diária: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e um grupo controle (animais não medicados). E divididos em subgrupos de 5 de acordo com o tempo de tratamento da movimentação dentária induzida: 3, 5 e 7 dias. Posteriormente, os animais receberam doses letais da mistura de relaxante muscular e anestésico por via intramuscular para coleta do material, o qual foi devidamente processado, corado com hematoxilina-eosina e submetido à análise microscópica óptica para avaliar a quantidade de osteoblastos, na área de tensão, do osso adjacente de cada raiz distovestibular dos primeiros molares superiores esquerdo. Os resultados mostraram que o uso de paracetamol até 5 dias pode gerar interferências na formação óssea, pois diminuiu o número de osteoblastos e que o ibuprofeno foi a droga que melhor agiu por apresentar menor ação de inibição sobre os osteoblastos num período de uso de até 7 dias. Sugere-se que o ideal para aliviar dor e/ou desconforto causado pela movimentação ortodôntica sem prejuízo ao reparo ósseo seria o uso da medicação associada, no primeiro dia utilizar o paracetamol seguido pela administração de ibuprofeno. Caso ocorra distúrbios sistêmicos devido aos medicamentos indicados, o medicamento de eleição é a nimesulida.

Palavras-chaves: Anti-inflamatórios. Osteoblastos. Movimentação dentária.

ABSTRACT

Influence of anti-inflammatory non steroidal and selective COX-2 in osteoblasts during the tooth movement induced in rats

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs used to relieve pain after activation of orthodontic appliances, but these substances can influence bone remodeling and formation. Faced with the possibility of interference of drugs in treatments, the effects will be short-term NSAIDs and COX-2 selective anti-inflammatory in therapeutic doses on osteoblasts during induced tooth movement. The drugs were determined through questionnaires given to orthodontists, selecting then, the most commonly prescribed for pain relief during orthodontic treatment. The selected drugs and nimesulide (selective COX-2) were administered in a sample of 80 albino Wistar rats, in which the installation of devices consisted of an enclosed section spring anchored to the upper central incisors, moving out mesially the first upper left molar. The animals were divided into four groups of 20 according to the daily drug administration: acetaminophen, ibuprofen, nimesulide and a control group (animals not treated). Then, divided into subgroups of 5 according to the treatment time of the induced tooth movement, 3, 5 and 7 days. Subsequently, the animals received lethal doses of the mixture of anesthetic and muscle relaxant intramuscularly for the collection of the material, which has been properly processed, stained with hematoxylin-eosin and subjected to microscopic analysis to assess the amount of osteoblasts in the stressed area of the adjacent bone of each distobuccal root of the first left molars. The results showed that the use of acetaminophen up to 5 days will cause interference in bone formation decreasing the number of osteoblasts and ibuprofen was the drug that best acted by having less inhibiting action on osteoblasts in a usage period of up to 7 days. It is suggested that the ideal to relieve pain and/or discomfort caused by orthodontic movement without prejudice to the bone repair would be the use of the associated medication. On the first day, use acetaminophen followed by the administration of ibuprofen. If systemic disorders occur due to the indicated drugs, the drug of choice is nimesulide.

Key words: Anti-inflammatory Agents. Osteoblasts. Toothmovement.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

- Figura 1 - Desenho esquemático com a simplificação da produção de prostanóides a partir do metabolismo do ácido araquidônico. Em destaque (flecha vermelha) via onde haverá a ação dos AINEs para a inibição das enzimas ciclooxigenase..... **31**
- Figura 2 - Desenho esquemático do lado de compressão durante a movimentação dentária induzida. (OC) Osteoclasto ativo (união de osteoclastos, formando uma única célula gigante multinucleada) com extremidades em formato de escova/franjada promovendo áreas de reabsorção óssea (formações de Lacunas de Howship); (OT) osteócitos em lacunas/osteoplastos..... **38**
- Figura 3 - Desenho esquemático do lado de tensão durante a movimentação dentária induzida. (OB) osteoblastos, dispostos uns ao lado dos outros, produzindo matriz osteóide; (OT) osteócitos, em lacunas/osteoplastos, inter-relacionados pelas junções tipo *gap*. No espaço do ligamento periodontal, em permeio ao tecido conjuntivo fibroso, as fibras se encontram distendidas (em amarelo). Observa-se ainda, alguns tipos de células como, por exemplo, as osteoprogenitoras e fibroblastos, além da presença de vasos sanguíneos..... **40**
- Figura 4 - Representação esquemática do dente durante a movimentação ortodôntica. (A) Dente em repouso/sem ativação do aparelho ortodôntico. (B) Ativação do aparelho ortodôntico; o dente é deslocado no sentido da força incidida (flecha vermelha), gerando uma área de compressão do ligamento periodontal, otimizando a reabsorção óssea nesta região. O lado oposto gera-se uma área de tensão, favorecendo a formação óssea..... **40**
- Figura 5 - Rato albino macho da linhagem *Wistar* com massa corporal com cerca de 300g..... **51**
-

Figura 6 -	Dispositivo para movimentação ortodôntica. A mola de secção fechada se estende do primeiro molar superior até incisivos centrais superiores onde está ancorada.....	55
Figura 7 -	Maxila do animal após decaptação com o dispositivo ainda instalado, ilustrando o primeiro, segundo e terceiro molares superiores.....	59
Figura 8 -	(A) Visualização da lâmina na microscopia. (B) Uso do programa Leica Qwin para a captação da melhor imagem da área de tensão (aumento de 20X) e (C) determinação da área de contagem de osteoblastos através do <i>frame</i> (aumento de 10X).....	61
Figura 9 -	(A) Fotomicrografia em HE corte transversal da maxila do rato, hemi-arco esquerdo na região cervical das raízes do primeiro molar superior (aumento de 2,5X). Sentido da força aplicada (F - flecha amarela), cortical óssea lingual, trabeculado ósseo (TO), mucosa bucal (MB), raiz distovestibular (DV - círculo vermelho), raiz intermediária (INT), raiz mesiovestibular (MV), raiz mesiolingual (ML), e raiz distolingual (DL). (B) Contagem do número de osteoblastos (aumento de 20X).....	62

- GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Indicador do número de osteoblastos após os ratos serem medicados três dias com paracetamol, ibuprofeno e nimesulida. Os dados representam o número de osteoblastos para aumento ou diminuição em relação ao grupo controle (animais livres de medicamentos).....	67
Gráfico 2 -	Indicador do número de osteoblastos após os ratos serem medicados cinco dias com paracetamol, ibuprofeno e nimesulida. Os dados representam o número de osteoblastos para aumento ou diminuição em relação ao grupo controle (animais livres de medicamentos). Os valores com asterisco representam $p < 0,05$	68
Gráfico 3 -	Indicador do número de osteoblastos após os ratos serem medicados sete dias com paracetamol, ibuprofeno e nimesulida. Os dados representam o número de osteoblastos para aumento ou diminuição em relação ao grupo controle (animais livres de medicamentos).....	69
Gráfico 4 -	Comparação ente grupos experimentais em períodos de três, cinco e sete dias: Controle (livre de medicamentos), e dos fármacos paracetamol (acet), ibuprofeno (Ibup) e nimesulida (Nime). Os valores com asterisco representam $p < 0,05$, Teste de Tukey 5%.....	71

- LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação entre grupos experimentais em períodos de três, cinco e sete dias após a administração dos fármacos paracetamol, ibuprofeno e nimesulida.....	70
------------	--	-----------

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase 1
COX-2	Ciclooxigenase 2
PGG 2	Prostaglandina tipo G 2
PGH 2	Prostaglandina 2
PGI 2	Prostaciclina 2
TBA	Tromboxana
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
IL	Interleucina
OPG	Osteoprotegerina
RANK	Receptor de ativação nuclear kappa B

LISTA DE SÍMBOLOS

Cm	Centímetros
cN	Centinewtons
G	Grama
Mg	Miligrama
ml	Mililitro
ml/kg	Mililitro por quilograma
mm	Milímetros
h	Hora
μm	Micrômetro
μm^2	Micrômetro quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	27
2.1	ANTI-INFLAMTÓRIOS NÃO ESTERÓIDAI E SELETIVOS COX 2	30
2.1.1	Paracetamol.....	32
2.1.2	Ibuprofeno.....	33
2.1.3	Nimesulida	35
2.2	MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA	36
2.3	OSTEOBLASTOS.....	41
3	PROPOSIÇÃO	45
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
4.1	ANIMAIS EXPERIMENTAIS	51
4.2	MEDICAMENTOS UTILIZADOS	52
4.3	DISTRIBUIÇÃO DOS ANIMAIS NOS GRUPOS EXPERIMENTAIS E CONTROLE	53
4.3.1	Medicamentos: preparo e administração	53
4.4	ANESTESIA.....	55
4.5	DISPOSITIVO PARA A MOVIMENTAÇÃO	55
4.6	INSTALAÇÃO E ATIVAÇÃO DO DISPOSITIVO ORTODÔNTICO.....	56
4.7	ANÁLISE MICROSCÓPICA EM ÁREA DE TENSÃO	61
4.7.1	Análise quantitativa pela coloração de Hematoxilina-Eosina.....	62
4.7.2	Análise das principais características morfológicas do osteoblasto.....	63
4.7.3	Análise estatística	63
5	RESULTADOS	65
5.1	Comparações do número de osteoblastos após uso de paracetamol, ibuprofeno e nimesulida	69
6	DISCUSSÃO	73
7	CONCLUSÃO.....	83
	REFERÊNCIAS	87
	APÊNDICES	105
	ANEXOS.....	109

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são fármacos considerados ideais para o alívio da dor, principalmente desencadeada por processo inflamatório no ligamento periodontal por tratamentos ortodônticos (OKESON, FALACE, 1997; ARIAS, MARQUEZ-OROZCO, 2006; WALKER, BURING, 2001). Além disso, estes apresentam facilidade de comercialização e normalmente não necessitam de prescrições medicamentosas (BRICKS, 1998; ACHAR, HOSAMANI, SEETHARAMAREDDY, 2010; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006; OKESON; FALACE, 1997). Apesar de sua eficiência no combate as dores relacionadas a tratamentos odontológicos acredita-se que estes prejudiquem a movimentação dentária induzida (CONSOLARO, 2011; GUPTA et al., 2014; KNOP et al., 2011; KRASNY et al., 2013; ARIAS, MARQUEZ-OROZCO, 2006; SALARI, ABDOLLAHI, 2009).

Os AINEs reduzem, os sinais e sintomas inflamatórios sendo responsáveis por suprimirem a dor, o edema e o aumento de fluxo sanguíneo associado à inflamação. O mecanismo de ação desses anti-inflamatórios ocorre através da inibição da oxidação do ácido araquidônico (AA) pela enzima ciclooxigenase (COX) (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012).

A COX-1 é encontrada na grande maioria das células na forma de enzima constitutiva, sendo responsável pela homeostasia dos tecidos e produção de prostaglandinas. Estando então expressa em osso normal e no local da fratura óssea. Quando inibida a COX-1 pode desencadear efeitos adversos, principalmente os gastrintestinais (RANG et al., 2012).

A COX-2 é uma enzima liberada pelas células inflamatórias por vários estímulos, como a presença de citocinas, fatores de crescimento, estimulantes tumorais, sendo expressa especialmente durante as fases iniciais do processo de reparação óssea (RANG et al., 2012). Ao ser inibida a COX-2 é responsável por efeitos terapêuticos (DIONNE, GORDON, 1994; BENNET, VILLA, 2000; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; RAINSFORD, 1999; RAINSFORD 2006; RANG et al., 2012).

Os AINEs seletivos para a enzima COX-2 distribuem-se amplamente por todo o corpo alcançando concentrações cerebrais suficientes para exercer um efeito

analgésico central e reduzirem a formação de prostaglandinas nas áreas inflamadas, são bem absorvidos, apresentam boa tolerabilidade para 85% dos pacientes com intolerância aos AINEs não seletivos e possuem um modo de ação multifatorial no tratamento da dor, com ação analgésica rápida (BENNETT, 2000; RANG et al., 2012; VALERO SANTIAGO, GONZALEZ-MORALES, MARTÍ GUADAÑO, GETNIA, 2003; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012). No metabolismo ósseo tanto os osteoblastos quanto os osteoclastos produzem prostaglandinas (PGs) (DAVIDOVITCH et al., 1988; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2009). Essas possuem um importante papel, pois auxiliam aumentando o número e a atividade osteoclástica, promovem vasodilatação, angiogênese, aumentam a replicação e diferenciação dos osteoblastos induzindo a remodelação óssea (KAKU et al., 2008; KARIYA et al., 2015; MEIKLE, 2006; SAITO et al., 1990). Consequentemente, os seletivos COX-2 vêm substituindo os AINEs convencionais na prática clínica (GAMEIRO et al., 2008; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006), tornando-se tendência na tentativa de aliviar a dor ortodôntica (YOUNG et al., 2006; FLEMING et al., 2009).

Sabe-se do importante papel das PGs durante o processo de movimentação ortodôntica. Segundo alguns pesquisadores a inibição destas enzimas, através do uso de AINEs convencionais e seletivos COX-2, podem gerar efeitos prejudiciais, podendo interferir na formação óssea ou remodelação (CONSOLARO, 2011; KRISCHAK, 2007; WALKER, BURING, 2001; HAMMADA, EL-HAWARY, EL-HAWARY, 2012; KIDD et al., 2013; KRASNY et al., 2013; LI et al., 2006).

Karthi et al. (2012) e Retamoso et al. (2010), investigaram a influência do uso dos AINEs durante movimentações ortodônticas e sua interferência no processo de reparo. Esta linha de estudo também foi seguida por Vuolteenaho, Moilanen e Moilanen (2008) que buscaram, através de uma revisão de literatura, avaliar as evidências clínicas da influência de AINEs e seletivos COX-2 nas PG durante a formação óssea. Com tudo, os autores verificaram que ainda há necessidade de mais estudos sobre a ação dos seletivos COX-2 no processo de remodelação óssea e uma averiguação dos diferentes receptores que podem mediar a reabsorção e formação de osso por meio das PG.

Knop e colaboradores em 2011 avaliaram a remodelação óssea durante a movimentação ortodôntica associada à administração de anti-inflamatórios não esteroidais e esteroidais. Utilizaram uma amostra de 90 ratos *Wistar*, a qual foi dividida em grupos: controle, anti-inflamatório não esteroide – diclofenaco de

potássio, anti-inflamatório esteroidal – fosfato dissódico de dexametasona. Em cada animal foi instalado um dispositivo para a movimentação dentária induzida no primeiro molar superior, sendo a movimentação realizada em períodos de três, sete e quatorze dias. Realizaram a quantificação dos vasos sanguíneos, lacunas de Howship e células osteoclásticas nos lados de compressão e tensão. Para a análise da formação óssea os pesquisadores observaram o percentual de colágeno imaturo e maduro. Concluíram que tanto os anti-inflamatórios não esteroidais quanto os anti-inflamatórios esteroidais induziram a diminuição da deposição de colágeno maduro quando comparados ao grupo controle. Os autores sugerem a necessidade de investigação do uso de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais na movimentação dentária induzida.

A preocupação sobre os AINEs é em função da sua possível interferência durante a movimentação dentária induzida (ARIAS, MARQUEZ-OROZCO, 2006; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006), no atraso do reparo ósseo (SIMON et al., 2002) ou até mesmo por prejudicar o aparecimento de colágeno maduro nas áreas de reparo (RETAMOSO et al., 2010).

Durante a atividade clínica, ortodontistas precisam ter conhecimento farmacológico e devem ser cautelosos em suas prescrições, já que alguns fármacos podem ter influências significativas no movimento dentário. Além disso, o histórico do uso de medicamentos, efeitos secundários e a possibilidade de hipersensibilidade são informações importantes para o planejamento e tratamento dos pacientes. Inclusive, em trabalho prévio, notou-se que ortodontistas utilizam AINEs no alívio da dor durante o tratamento ortodôntico, como primeira opção o paracetamol e em segundo lugar o ibuprofeno (VILARDI, 2011). De acordo com as evidências literárias o presente estudo visa avaliar a influência dos anti-inflamatórios no reparo ósseo alveolar. Para isso utilizará AINEs e anti-inflamatórios seletivos COX-2 para contagem do número de osteoblastos na região do osso adjacente da raiz distovestibular dos primeiros molares superiores esquerdos em área de tensão. Esta pesquisa espera colaborar com o conhecimento do cirurgião-dentista e o seu trabalho em relação a modelação óssea, bem como, trazer melhoria da qualidade de vida dos pacientes, indicando a melhor opção para dor durante a movimentação dentária.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

No tratamento ortodôntico, principalmente durante os primeiros dias após a ativação, é comum a sensação dolorosa. Esta sintomatologia pode gerar transtornos às atividades diárias dos pacientes (BROWN, MOERENHOUT, 1991; SERGL, KLAGES, ZENTNER, 1998), inclusive conduzir ao abandono do tratamento (OLIVER, KNAPMAN, 1985). Para evitar a sensação gerada pelo ajuste ortodôntico é importante a prescrição de medicamentos analgésicos (BERGIUS, KILIARIDIS, BERGGREN, 2000; BRADLEY et al., 2007; KIDD et al., 2013; ROCHA et al., 2003).

Sendo assim, a orientação é um passo importante após as consultas, pois esclarece a forma de uso dos fármacos, tanto em quantidade quanto frequência e as possíveis consequências para tentar minimizar os riscos referentes às intoxicações e ocorrências de eventos adversos (TIERLING et al., 2004), evitando que os pacientes realizem a automedicação, hábito que está presente na vida de cerca de 80 milhões de Brasileiros (IVANNISSEVICH, 1994). Ainda no Brasil, pode-se observar a má qualidade da oferta de medicamentos, o não cumprimento da obrigatoriedade da apresentação da receita médica e a carência de informação e instrução na população em geral (ARRAIS et al., 1997).

Normalmente são utilizados os anti-inflamatórios não esteroidais para o desconforto das primeiras horas após ativação do aparelho (LAW et al., 2000; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006). Estas drogas possuem venda livre, ou seja, são comercializadas sem a necessidade de prescrições (BRICKS, 1998; MEHALLO, DREZNER, BYTOMSKI, 2006; RIBEIRO, SEVALHO, CÉSAR, 2007).

Os anti-inflamatórios não esteroidais estão acessíveis em estabelecimentos farmacêuticos e postos de saúde, mas também podem ser encontrados em bares, supermercados e lojas de conveniência, contrariando as disposições legais. Além da existência à sistemática indução ao uso através de propagandas em rádio e televisão (TIERLING et al., 2004). Estas medicações diminuem ou eliminam a dor, porém podem prejudicar a movimentação dentária (WALKER, BURING, 2001).

2.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E SELETIVOS COX-2

Todos os AINEs são anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. O efeito anti-inflamatório reduz componentes da resposta inflamatória (vasodilatação, edema e dor) e imunológica em que as prostaglandinas, principalmente as derivadas da ciclooxigenase 2 (COX-2), desempenham um papel significativo. Os AINEs reduzem, mas não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; KIDD et al., 2013), portanto eles são responsáveis por suprimirem a dor, o edema e o aumento de fluxo sanguíneo associado à inflamação. No efeito analgésico tem-se redução da dor leve a moderada, especialmente aquelas que têm origem da inflamação ou lesão tecidual. O efeito antipirético causa a redução da febre ou temperatura corporal patologicamente elevada através da inibição da produção de prostaglandinas, enzimas conhecidas como ciclooxigenase ou COX, no hipotálamo (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012).

A ciclooxigenase apresenta três isoformas: COX-1, COX-2 e COX-3.

A COX-1 é encontrada na grande maioria das células na forma de enzima constitutiva (sempre presente), tanto na maioria dos tecidos quanto nas plaquetas do sangue, estando então envolvida na homeostasia dos tecidos e sendo responsável pela produção de prostaglandinas. Já a COX-2 é induzida em células inflamatórias (daí ser chamada de ciclooxigenase patogênica) por vários estímulos, como a presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais. E em relação a COX-3 ainda não se sabe realmente se ocorre no homem em forma funcional (RANG et al., 2012). Mas alguns autores, como Willoughby, Moore, Colville-Nash (2000), sugerem a existência da terceira isoforma em seres humanos, e destacam ainda, que a produção de prostaglandinas pela COX-3 possua uma ação anti-inflamatória, diferente da ação já conhecida das demais. Botting (2000) também acredita na existência desta enzima, e em outra pesquisa, com o colaborador Ayoub (2005), verificaram a possibilidade de existência de uma quarta isoformas, a COX-4.

O mecanismo de ação dos AINEs se deve a inibição da oxidação do ácido araquidônico (AA) pela COX, a qual possui o mecanismo de ação que consiste na formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos poli-insaturados (LI et al., 2006; MARNETT et al., 1999).

O AA consiste em um ácido graxo de 20 carbonos que apresenta um papel regulador-chave na fisiologia celular. É liberado a partir de fosfolipídios da membrana celular através da enzima fosfolipase A2, a qual pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático, mitogênico) que são convertidos pela prostaglandina (PG) G/H sintase citosólica ou COX, nos compostos intermediários PGG2 e PGH2 (Figura 1).

Figura 1 - Desenho esquemático com a simplificação da produção de prostanóides a partir do metabolismo do ácido araquidônico. Em destaque (flecha vermelha) via onde haverá a ação dos AINEs para a inibição das enzimas ciclooxigenase.

A enzima prostaglandina G/H sintase, apresenta dois sítios catalíticos: o sítio COX e o sítio peroxidase. O sítio COX converte o AA em PGG2, que por sua vez é reduzida ao intermediário instável, PGH2 pelo sítio peroxidase, o qual não é inibido pelos AINEs. A PGH2 é convertida pelas isomerases tissulares específicas em múltiplos prostanóides, como as tromboxanas, prostaglandinas e prostaciclina (BROOKS et al., 1999). Os AINEs em sua totalidade inibem ambas as enzimas (COX-1 e COX-2), quanto mais potente for a inibição exercida sobre COX-1 em relação a COX-2, maiores serão as reações adversas dos medicamentos, portanto estes efeitos estão relacionados à ação primária dos fármacos através da inibição da enzima COX (ANDRADE, 1999). Conforme se entende melhor o papel das prostaglandinas, torna-se cada vez mais evidente que a ativação da COX-1 também tem participação no início da resposta inflamatória e que a ativação da COX-2 nem sempre está associada a processos patológicos (ANDRADE, 1999).

Doses terapêuticas de AINEs reduzem a biossíntese de prostaglandinas em seres humanos e há uma boa correlação entre a potência desses fármacos como

inibidores da COX e suas atividades anti-inflamatórias (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012).

Após a ativação do aparelho ortodôntico ocorre a liberação de mediadores químicos, como as prostaglandinas, fenômeno decorrente da movimentação dentária induzida, assim é razoável esperar que inibidores de prostaglandinas como os AINEs, inibam ou retardem o movimento dos dentes. Como na Ortodontia é necessário aplicar uma força para gerar a movimentação dentária, os analgésicos tornam-se uma alternativa apropriada para tratar a dor resultante desse processo (LAW et al., 2000; POVEDA RODA et al., 2007; SARI, ÖLMEZ, GÜRTON, 2004; WALKER; BURING, 2001).

2.1.1 Paracetamol

O paracetamol ou acetaminofeno é uma alternativa eficaz ao ácido acetilsalicílico como analgésico-antipirético, porém seus efeitos anti-inflamatórios são muito mais fracos. Assim, não pode ser utilizado como um substituto adequado aos demais AINEs e salicilatos em condições inflamatórias crônicas. É bem tolerado e tem baixa incidência de efeitos colaterais gastrintestinais, estando disponível sem prescrição médica e sendo usado como analgésico caseiro comum (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012). Possui efeito protetor da mucosa gástrica contra lesões erosivas, acredita-se que ocorra devido ao aumento da síntese da prostaglandinas e por outros mecanismos através da eliminação de radicais livres (BOTTING, 2000). Entretanto a *overdose* aguda pode causar lesão hepática grave e o número de envenenamento acidental continua a crescer (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; FREY et al., 2015).

Possui excelente atividade analgésica e antipirética. Esta capacidade do paracetamol pode ser atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, efeito inibidor da COX no cérebro onde o conteúdo de peróxido é baixo. O fármaco também apresenta ação anti-inflamatória fraca, por inibir de forma insuficiente a COX na presença de altas concentrações de peróxidos encontrados nas lesões inflamatórias. Por não compartilhar os efeitos adversos gástricos ou plaquetários dos outros AINEs, algumas vezes não é classificado absolutamente como AINEs (MARSHALL, 1987; RANG et al., 2012).

Sabe-se que o paracetamol age, com sensibilidade variável de inibição, sobre a COX-1 e COX-2, mas pesquisas tem apontado a ação deste fármaco sobre uma terceira isoformas (BOTTING, 2000; BOTTING, AYOUB, 2005; WILLOUGHBY, MOORE, COLVILLE-NASH, 2000). Pesquisadores como Willoughby, Moore e Colville-Nash (2000), tem sugerido, que o paracetamol tenha a ação de inibir, principalmente, a COX-3, e ainda, que esta enzima demonstra menor sensibilidade para os outros AINEs. Acredita-se que este medicamento exerça uma ação no Sistema Nervoso Central, através da inibição de prostaglandinas via COX-3, removendo a febre sem atuar sobre as plaquetas e células inflamatórias no restante do organismo. Assim, o fármaco também não apresenta efeitos indesejáveis na mucosa gástrica, não alteram a coagulação sanguínea, não são nefrotóxicos e não inibem a ativação dos neutrófilos (ABRAMSON, WEISSMANN, 1989; BIANCHI, PANERAI, 1996; CHANDRASEKHARAN et al., 2002; CLISSOLD, 1986; SWIERKOSZ et al., 2002).

O paracetamol é um substituto adequado em casos de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Sua dose oral convencional é de 325 a 1.000mg, com as doses totais não devendo exceder 4.000 mg/dia. Doses únicas empregadas em crianças variam de 40 a 480mg, dependendo da idade e do peso, não se devendo administrar mais de cinco doses em 24 horas. A dose ideal pode ser calculada utilizando-se 10mg/kg de peso corporal. Doses muito altas podem resultar na completa inibição da COX e fazer o paracetamol aproximar-se do perfil de efeitos adversos dos outros AINEs. O medicamento mostra-se bem tolerado nas doses terapêuticas recomendadas, entretanto, ocasionalmente, pode apresentar reações de hipersensibilidade, tendo como risco na *overdose* um efeito adverso agudo mais sério, como a necrose hepática potencial fatal (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; FREY et al., 2015).

2.1.2 Ibuprofeno

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico, de principal efeito anti-inflamatório, além de antitérmico e analgésico, destacando-se como fármaco de escolha contra a febre e em pacientes com dengue. Em seu efeito antitérmico inibe a produção de prostaglandinas, por ação sobre as enzimas COX-1 e COX-2, no hipotálamo fazendo com que seu limiar volte aos patamares mais baixos com

consequente normalização da temperatura (MIGOWSKI, NORONHA, 2003). Encontra-se disponível em balcão na maioria dos países, geralmente como comprimidos de 200 a 800mg, apenas os comprimidos de 200mg estão disponíveis sem prescrição médica. A dose habitual para dor leve a moderada é de 400mg a cada 4 a 6 horas, conforme o necessário, não podendo ultrapassar 3.200mg/dia (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; DERRY et al., 2009).

O ibuprofeno é amplamente utilizado para o alívio da dor e inflamação em ambas as condições agudas e crônicas (DERRY et al., 2009), este fármaco tem apresentado preferência como analgésico para o desconforto ou dor causada pela movimentação ortodôntica após os ajustes periódicos, mas também pode ser utilizado em analgesias como cefaléias, dismenorréias e dor pós-operatória por um curto prazo (DERRY et al., 2009; GASKELL et al., 2009; NGAN et al., 1994; RANG et al., 2012). Apesar de este fármaco apresentar efeitos adversos, principalmente os gastrintestinais (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; DRIBAN et al., 2011), o mesmo é considerado melhor tolerado do que o ácido acetilsalicílico e a indometacina. Este medicamento é usado em pacientes com história de intolerância gastrintestinal aos outros AINEs, porém, cerca de 5 a 15% dos pacientes que fizeram uso do ibuprofeno já experimentaram efeitos colaterais gastrintestinais. Outros efeitos menos frequentes como a trombocitopenia, exantemas, cefaléia, tonturas, visão borrada e em poucos casos ambliopia tóxica (diminuição da acuidade visual de um ou de ambos os olhos), retenção de líquidos e edema também já foram observados. Em casos mais graves de desenvolvimento de distúrbios oculares, sugere-se a interrupção do uso da medicação (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012). Também se deve optar por cessar o uso do medicamento em casos de hipersensibilidade, já que o ibuprofeno apresenta mais comumente estas reações, seguido pelo paracetamol (CALADO et al., 2012; LOPES, GOMES, 2007).

O ibuprofeno pode ser usado ocasionalmente por gestantes, porém há preocupações quanto aos efeitos adversos durante o terceiro trimestre de gestação, os quais podem provocar atraso no parto. A excreção deste medicamento no leite materno durante a amamentação é mínima de modo que a sua administração pode ser feita com cautela (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012).

2.1.3 Nimesulida

A nimesulida é um seletivo COX-2, pois atua especificamente sobre a enzima COX-2, a qual é considerada indutível, pois tem sua produção aumentada em processos inflamatórios pela ação de citocinas e endotoxinas. E é expressa constitutivamente no cérebro, rim, ossos e provavelmente no sistema reprodutor feminino. Sua atividade é importante na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço hidroeletrólítico, possui também expressão inibida pelos glicocorticóides, o que explica os seus efeitos anti-inflamatórios (KLIPPEL et al., 2008; RANG et al., 2012; SOLOMON, 2007; VANE, BOTTING, 1995). Este fármaco tem potente ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. E é recomendado quando os AINEs convencionais causam uma probabilidade alta de efeitos adversos gastrintestinais (BENNET, VILLA, 2000; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; RAINSFORD, 1999, 2006; RANG et al., 2012). Embora o uso de seletivos COX-2, como nimesulida, ofereça uma menor probabilidade de efeitos secundários gastrintestinais, deve-se ter cuidado com o potencial hepatotóxico realizando o monitoramento do paciente, durante o período de tratamento, e das doses ministradas, além do conhecimento das reações adversas para as possíveis precauções (GELLER et al., 2010).

A maioria dos coxibes distribui-se amplamente por todo o corpo e todos são bem absorvidos. Mesmo com diferenças sutis entre os coxibes, todos alcançam concentrações cerebrais suficientes para exercer um efeito analgésico central e reduzirem a formação de prostaglandinas nas áreas inflamadas (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012). Pois estes fármacos agem inibindo a via de COX-2, a qual é a principal responsável pela liberação de PGE2 que é um mediador químico produzido frente a estímulos de forças aplicadas sobre os ossos, para o processo de formação óssea (FORWOOD, 1996; KIDD et al., 2013) e também em processos de reabsorção óssea (LI et al., 2006).

Gupta e colaboradores (2014), durante um estudo, buscaram avaliar a sintomatologia dolorosa dos pacientes após colocação do aparelho ortodôntico e analisar a eficácia comparativa da ação analgésica dos AINEs. O estudo teve uma amostra de 45 pacientes os quais relatavam a sintomatologia após a colocação do aparelho ortodôntico através de uma escala analógica graduada visual. A administração das drogas tinha início uma hora antes da instalação do dispositivo e

a sintomatologia avaliada após 2, 6, 24 e 48 horas da ativação. Os pesquisadores verificaram que a sensação dolorosa, durante o tratamento ortodôntico de rotina, tinha uma intensidade moderada, além de apresentar diferenças estatisticamente significativas no controle da dor entre os grupos de AINEs convencionais, AINEs seletivos COX-2 e controle. Com base nesta pesquisa, pode-se concluir que os AINEs seletivos COX-2 são altamente eficazes no controle da dor gerada pela ativação dos dispositivos ortodônticos.

Diante do desconforto gerado durante os tratamentos ortodônticos (BERGIUS, BERGGREN, KILIARIDIS, 2002; BROWN, MOERENHOUT, 1991; GUPTA et al., 2014), estudiosos têm buscado avaliar a influência de drogas que costumam ser utilizadas no alívio da sintomatologia dolorosa (CONSOLARO et al., 2010; BERTHOLD, FERREIRA, BERTHOLD, 2012; FUJIYAMA et al., 2008; GUPTA, 2014; HAMMADA, EL-HAWARY, EL-HAWARY, 2012; KRASNY, 2013; OSHINA et al., 2007; PATEL et al., 2011; XIAOTING et al., 2010; TUNÇER et al., 2014) Já que a ação destes fármacos tem atuação significativa na redução dos processos inflamatórios, consequentemente interferindo na movimentação dentária induzida e remodelação óssea (BERTHOLD, FERREIRA, BERTHOLD, 2012; GUPTA et al., 2014; KRASNY et al., 2013; SIMON, O'CONNOR, 2007).

Baseado nas informações relatadas até o presente momento, nota-se a importância de estudos para avaliar a frequência do uso de medicações em prescrições pelos profissionais durante a movimentação dentária induzida. E de verificar quais destes fármacos influenciam a formação óssea, do ponto de vista celular, durante a movimentação. Para que seja possível um entendimento e prevenção de possíveis danos às estruturas dentárias e ósseas, durante os processos de movimentações dentárias induzidas.

2.2 MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA

O dente está ligado ao osso através das fibras do ligamento periodontal (CONSOLARO, 2012), este ambiente possui uma espessura que varia normalmente entre 0,2 a 0,4mm. Além disso, é composto por tecido conjuntivo fibroso ricamente vascularizado com predomínio de vênulas e capilares (CONSOLARO, 2014), por alguns tipos celulares como os fibroblastos, além de feixes nervosos. Já na superfície radicular podemos observar os cementoblastos, estas células também têm

papel importante, pois produzem o cimento que é necessário para integração estrutural e organizacional de fibras colágenas periodontais com a raiz do dente. E na superfície do osso alveolar encontramos células denominadas de osteoblastos (CONSOLARO, 2012; CONSOLARO, 2014).

O deslocamento dentário, durante as movimentações ortodônticas, gera um estresse local pela compressão do ligamento periodontal sobre a superfície óssea alveolar no lado de pressão. Há consequente diminuição do volume de sangue por meio da redução do diâmetro do vaso, ou por deformação mecânica do citoesqueleto, contribuindo para o deslocamento dentário, capacidade esta denominada de deflexão (CONSOLARO, 2014; CUOGHI et al., 2014).

Sendo assim, durante os tratamentos ortodônticos, forças são incididas sobre os dentes, e estas são transmitidas ao osso alveolar através do ligamento periodontal (SHEN et al., 2014; McCORMACK et al., 2014), que é o tecido conjuntivo frouxo com áreas fibrosas específicas, que preenche o espaço entre a raiz dos dentes e do osso alveolar. É através das fibras do ligamento periodontal, que auxiliam na distribuição de cargas em todo o osso alveolar (McCORMACK et al., 2014). Desencadeando uma resposta inflamatória (CARVALHO-FILHO et al., 2012), diversos tipos de citocinas são gerados (KITAURA et al., 2014; THAMAMONGOOD et al., 2012), como o TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, os quais apresentam-se associados a remodelação óssea (MASELLA, MEISTER, 2006; THAMAMONGOOD et al., 2012).

Os mediadores químicos liberados durante o processo inflamatório são importantes para o recrutamento de células progenitoras de osteoclastos favorecendo as reabsorções e também para inibi-las (THAMAMONGOOD et al., 2012). Mas dentre os mediadores destaca-se as prostaglandinas, pois durante o processo de movimentação tem importante participação na atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos (SAITO et al., 1990; MEIKLE, 2006), mostrando assim, possibilidade de interferência no processo de remodelação (CARVALHO-FILHO et al., 2012).

Os processos de remodelação e de reabsorção óssea são controlados por osteoclastos e osteoblastos, este conjunto de células recebe o nome de unidade osteorremodeladora ou unidade de reabsorção de tecido mineralizado (BMU - *Bone Modelling Unit* ou *Basic Multicellular Unit*). Com a inflamação surge um microambiente susceptível à remodelação óssea devido à concentração local de mediadores da reabsorção óssea. Ocorre, portanto, a interação dos mesmos aos

receptores de superfície dos osteoblastos, favorecendo a instalação e funcionamento de BMUs sobre a face periodontal do osso alveolar e gerando um espaço para o deslocamento dentário. Em torno de dois dias após a aplicação da força, as modificações locais permitirão que os osteoclastos iniciem o processo de reabsorção na face de compressão, formando lacunas ou depressões denominadas de Lacunas de Howship (ATTAL et al., 2001; CHO, GARANT, 2000; JUNQUEIRA et al., 2001; KAKU et al., 2001; MABUCHI, 2002;). Ainda quando ativos os osteoclastos podem apresentar, no lado de atividade reabsortiva, um aspecto franjado ou também chamado de formato de escova, como observado na figura 2 (KIERSZENBAUM, TRES, 2015).

Os osteoclastos são derivados de monócitos originários de células hematopoiéticas da medula óssea. E tem seus precursores recrutados à medida que o processo de reabsorção é estimulado (KIERSZENBAUM, TRES, 2015; THAMAMONGOOD et al., 2012; YAMASHITA, TAKAHASHI, UDAGAWA, 2012).

Figura 2 - Desenho esquemático do lado de compressão durante a movimentação dentária induzida. (OC) Osteoclasto ativo (união de osteoclastos, formando uma única célula gigante multinucleada) com extremidades em formato de escova/franjada promovendo áreas de reabsorção óssea (formações de Lacunas de Howship); (OT) osteócitos em lacunas/osteoplastos.

Após a ativação do aparelho ortodôntico, logo nos primeiros dias, estruturas nociceptivas, ou seja, aquelas que captam os sinais de dor são ativadas mais intensamente, pois a ação das cininas sobre as terminações nervosas gera o desconforto e posteriormente torna-se potencializadas pelas prostaglandinas, eicosanoide com vida útil de um a três dias, que são produzidas pelas células estressadas em função da compressão, hipóxia, hiperfunção no local da agressão (CARVALHO-FILHO, 2012).

Nas áreas de compressão, podemos observar a alteração da microcirculação local resultando em hipóxia com consequente morte e fuga celular do local afetado. Concomitantemente, nesta área, a matriz extracelular (MEC) sofre alteração bioquímica e organizacional de seus componentes, desenvolvendo regiões com maior concentração proteica e união de densos feixes colagênicos, sendo estas denominadas como transformação hialina da matriz ou áreas hialinas da matriz, a qual apresenta aspecto eosinofílico homogêneo e são pobres em células. (CONSOLARO, 2014; TENÓRIO, CRUCHLEY, HUGHES, 1993).

As alterações, devido à aplicação de força, são percebidas no ligamento periodontal e também nas células do osso (DAVIDOVITCH et al., 1988; MEERAN, 2013). Esta área de pressão gera um estresse para os osteócitos com consequente liberação em cascatas em vários níveis de vias de transdução de sinal, como por exemplo, a de prostaglandina (DAVIDOVITCH et al., 1988; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2009), este eicosanoide é capazes de ativar os osteoclastos (YONEDA, MUNDY, 1979), que são células gigantes multinucleadas, que realizam reabsorção óssea (SPROGAR et al., 2008; NANJI, 2013; THAMAMONGOOD et al., 2012).

Os osteócitos são células colaboradoras para a movimentação dentária, já que estão associados a ativação de células como osteoclastos (MATSUMOTO et al., 2013) e osteoblastos (ROBLING et al., 2008).

Durante a movimentação dentária induzida alterações celulares são percebidas no lado de pressão, mas da mesma forma, podemos observar a influência deste mecanismo na área de tensão (KANZAKI et al., 2006). Pois as células mesenquimais presentes na região do ligamento periodontal, quando estimuladas, diferenciam-se em osteoblastos ou também em fibroblastos (MADAN, KRAMER, 2005). Além disso, o espaço periodontal se torna amplo e podemos observar figuras de mitose e aumento do número de células, estes fenômenos contribuem para a atividade osteoblástica na deposição de tecido osteóide com posterior mineralização e remodelação das fibras colágenas (CONSOLARO, 2014; HAMAYA et al., 2002; HELLER, NANDA, 1979; MACAPANPAN, WEINMANN, BRODIE, 1954). Com o aumento gradual da força aplicada durante os tratamentos ortodônticos, temos então a otimização do aumento no número de osteoblastos no lado de tensão, como observado na figura 3 (ALSWAFEERI, 2015; SHEN et al., 2014).

Figura 3 - Desenho esquemático do lado de tensão durante a movimentação dentária induzida. (OB) osteoblastos, dispostos uns ao lado dos outros, produzindo matriz osteóide; (OT) osteócitos, em lacunas/osteoplastos, inter-relacionados pelas junções tipo gap. No espaço do ligamento periodontal, em permeio ao tecido conjuntivo fibroso, as fibras se encontram distendidas (em amarelo). Observa-se ainda, alguns tipos de células como, por exemplo, as osteoprogenitoras e fibroblastos, além da presença de vasos sanguíneos.

O aumento do número de osteoblastos e fibroblastos tem contribuição importante para a formação óssea (KAKU et al., 2008; KARIYA et al., 2015). Já que estas células favorecem a angiogênese (KAKU et al., 2008).

Figura 4 - Representação esquemática do dente durante a movimentação ortodôntica. (A) Dente em repouso/sem ativação do aparelho ortodôntico. (B) Ativação do aparelho ortodôntico; o dente é deslocado no sentido da força incidida (flecha vermelha), gerando uma área de compressão do ligamento periodontal, otimizando a reabsorção óssea nesta região. O lado oposto gera-se uma área de tensão, favorecendo a formação óssea.

2.3 OSTEOLASTOS

A origem das células osteoblásticas vem de células progenitoras pluripotentes de linhagem mesenquimal (BYRJALSEN et al., 2008; MARTIN et al., 2015; MATSUSHIMA et al., 2011), que podem ser ativadas sob a influência da família de Proteínas Morfogenéticas Ósseas, conhecidas por BMP (do inglês *Bone Morphogenetic Proteins*) (FAN et al., 2007; GARTNER, HIATT, 2007; HE et al., 2013; ZHAO et al., 2009), e por Fator de Crescimento Transformante β , conhecido como TGF- β (do inglês *Transforming Growth Factor*) (FAN et al., 2007; GARTNER, HIATT, 2007). Microscopicamente é possível observar que os osteoblastos estão distribuídos por toda a superfície do osso e são responsáveis em produzir a matriz óssea a partir de proteínas colagenicas e não colagenicas (IZU et al., 2012; NANJI, 2013). Podemos verificar ainda, que estas células são mononucleares com aspecto arredondado, aplainado (NANJI, 2013) ou até mesmo cubóide quando em maior atividade metabólica em região de matriz osteóide recém-formada (IZU et al., 2012; NANJI, 2013; TWINE et al., 2014).

Os osteoblastos, durante o período em que se apresentam em atividade, ou seja, secretando a matriz, exibem normalmente um citoplasma abundante e basofílico (GARTNER, HIATT, 2007; IZU et al., 2012). Podemos notar ainda, que suas organelas são polarizadas, ou seja, o núcleo da célula fica localizado na região distante da área de síntese. A área de atividade secretora apresenta vesículas chamadas de grânulos de secreção (GARTNER, HIATT, 2007).

Até que se tornem células maduras, os osteoblastos compreendem três fases: a primeira fase é a de proliferação celular, a qual é acompanhada pela produção da matriz não mineralizada chamada de osteóide, pois sintetiza os componentes orgânicos proteicos e glicídios da matriz óssea, sendo esta ricamente composta por colágeno tipo I, além de glicopretinas e proteoglicanos. Posteriormente esta matriz osteóide receberá depósitos de cristais de hidroxiapatita para que gradualmente se torne um osso mineralizado; a segunda fase é a de maturação e organização da matriz, neste período não há ou é muito baixa a proliferação celular e a terceira fase é de mineralização da matriz (DENG et al., 2008; GARTNER, HIATT, 2007; HUANG et al., 2002; NANJI, 2013; TWINE et al., 2014).

Os osteoblastos expressam outras proteínas que são constitutivas do tecido ósseo e que tem participação no processo de mineralização como a fosfatase alcalina, osteopontina (BANERJEE et al., 1997; GARTNER, HIATT, 2007; TWINE et al., 2014) e a osteocalcina (BANERJEE et al., 1997; GARTNER, HIATT, 2007; HINOI et al., 2012; KIM et al., 2013; LI et al., 2008; THAMAMONGOOD et al., 2012; TWINE et al., 2014). E também produzem RANKL (Receptores de Ativação do Fator Kappa B Ligante), que se ligam aos receptores RANK de células precursoras de osteoclastos influenciando a diferenciação, ativação e fusão de osteoclastos (ANDRADE et al., 2008; BOYCE, XING, 2008; GARTNER, HIATT, 2007; MOROTE, PLANAS, 2011; THAMAMONGOOD et al., 2012; TYROVOLA et al., 2008).

O peptídeo RANK é um receptor da superfície celular que faz parte da família do TNF (do inglês *Tumor Necrosis Fator*) que pode ser encontrado em alguns tipos de células, como as precursoras de osteoclastos, fibroblastos e células dendríticas (KHOSLA, 2001). RANKL também é um peptídeo da família TNF, porém é expresso como uma citocina de membrana celular ou é liberado como fator solúvel por células como os osteoblastos (BOYCE, XING, 2008; TYROVOLA et al., 2008). Além disso, RANKL também é considerado um ligante de osteoprotegerina (OPGL), ODF ou citocina indutora de ativação relacionada ao TNF, atuando como um ligante da osteoprotegerina (OPG) (BAUD'HUIN et al., 2007; HOFBAUER, HEUFELDER, 2001; MOROTE, PLANAS, 2011). Estes peptídeos, RANKL e OPG, podem ser regulados por citocinas (exemplo: TNF α , IL1, IL4, IL6, IL11 e IL17), hormônios (exemplo: glicocorticóides e estrógeno) e fatores transcripcionais mesenquimais (exemplo: cbf-a) (BAUD'HUIN et al., 2007; HOFBAUER, HEUFELDER, 2001).

A osteoprotegerina (OPG) é um receptor solúvel (KHOSLA, 2001) que é produzido por algumas células, como os osteoblastos e células endoteliais. Este receptor pode ser considerado um osteoprotetor (BOYCE, XING, 2008) por agir inibindo RANKL e assim bloqueia a interação de RANK-RANKL, impedindo a influência da diferenciação osteoclástica com consequente diminuição das células que fazem a reabsorção óssea (BAUD'HUIN et al., 2007; HOFBAUER, HEUFELDER, 2001; MOROTE, PLANAS, 2011).

Sugere-se que as células osteoblásticas possuam pequenos prolongamentos que estão em contato com os osteoblastos adjacentes. Já os prolongamentos maiores se estendem e estão em contato com o osteócitos formando então as junções tipo *gap* (são junções de comunicação intercelular que

favorecem a comunicação e ligação entre as células) (GARTNER, HIATT, 2007; JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013; NANJI, 2013; TONG et al., 2015) com células denominadas de osteócitos, as quais foram um dia osteoblastos que ficaram retidos pela matriz óssea sintetizada, mineralizada ou não, os espaços onde estas ficam envolvidas são chamados de lacunas ou também osteoplastos (GARTNER, HIATT, 2007; NANJI, 2013).

Os osteócitos possuem ramificações que passam por dentro de pequenos canais que se conectam as lacunas/osteoplastos, através destes canalículos se faz as comunicações intercelulares, além da difusão de nutrientes, provenientes dos vasos sanguíneos. Observa-se, portanto, que os osteócitos têm sua vitalidade dependente do processo de difusão de nutrientes, assim como a matriz óssea tem sua vitalidade dependente dos osteócitos (KIERSZENBAUM, TRES, 2015). Essa rede de comunicação intercelular favorece a homeostasia mineral e vitalidade óssea (GARTNER, HIATT, 2007; NANJI, 2013).

Os osteoblastos são células importantes tanto para a formação óssea no lado de tensão, quanto para o lado de compressão durante o tratamento ortodôntico por favorecer a diferenciação, ativação e inativação de osteoclastos (GARTNER, HIATT, 2007; MOROTE, PLANAS, 2011; NANJI, 2013).

O uso de AINEs pode influenciar o processo de remodelação óssea (CARVALHO-FILHO et al., 2012). De acordo com os fenômenos celulares e as consequentes ações desencadeadas por mediadores químicos durante a movimentação dentária induzida, sugere-se que a ação destes fármacos interfira na liberação de mediadores como, por exemplo, os prostanoídes (tromboxanas, prostaglandinas e prostaciclina) oriundos da cascata do AA. Este fato pode prejudicar, não somente a reabsorção óssea, mas também o processo de formação afetando o equilíbrio do metabolismo ósseo.

O conhecimento sobre os fenômenos desenvolvidos no ligamento periodontal e osso alveolar, associados ao uso dos AINEs, podem auxiliar para a escolha de melhores tratamentos, amenizando o desconforto durante este período e evitando consequências desfavoráveis como as reabsorções radiculares e as perdas ósseas patológicas.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo propôs-se a avaliar o efeito a curto prazo do paracetamol, ibuprofeno e nimesulida, em doses terapêuticas, sobre áreas de formação óssea em *front* de tensão de cada raiz distovestibular dos primeiros molares superiores esquerdo submetidos a movimentação dentária induzida.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi realizado nas dependências do Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo. Foram utilizadas lâminas de um trabalho prévio nomeado Anti-inflamatório não esteroidais e sua interferência na movimentação dentária induzida em ratos (VILARDI, 2011), o qual obedece às recomendações éticas e legais especificadas pelo Comitê de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo sob o número 005/2010 (ver Anexo A).

4.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Para a realização da pesquisa, foram utilizados 80 ratos albinos machos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de vida, com massa corporal de aproximadamente 300g cada (Figura 5). Estes animais foram obtidos junto ao Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

Figura 5 – (A e B) Rato albino macho da linhagem Wistar com massa corporal com cerca de 300g.

A escolha destes animais se deve a padronização da técnica com pesquisas anteriores (CONSOLARO, 2005; HELLER; NANDA, 1979; KOHNO et al., 2002; MACAPANPAN, WEINMANN, BRODIE, 1954; MALDONADO, 2009; MARTINS-ORTIZ, 2004; OGAWA et al., 2002; SANTAMARIA, 2009; SILVEIRA, 2006; VERNA, ZAFFE, SICILIANI, 1999), por resultar em menor custo de manutenção quando comparados a primatas, gatos, cães, e possibilidade de emprego em larga escala,

devido ao curto período de procriação e ninhadas com vários filhotes (BLAKE, WOODSIDE, PHAROAH, 1995). Além de oferecer condições adequadas de instalação e manutenção do aparelho, obtenção de quantidades representativas de tecidos para inclusão e análise microscópica (PORTER, 1967; SCHOUR, MASSLER, 1963).

Durante o período experimental os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, em gaiolas plásticas específicas para este fim, forradas com raspas de madeira seca e esterilizada (maravalha de *pinus*), as quais eram substituídas periodicamente seguindo a programação do Biotério da FOB-USP de higiene necessária ao bem estar e saúde dos animais.

O controle da temperatura e iluminação também obedeceu os padrões do Biotério da FOB-USP. A sala onde os animais foram mantidos possui um sistema de exaustão do ar de 15 a 20 vezes por hora com temperatura em 22° C (podendo sofrer variação de mais ou menos 1 grau). Já o sistema de iluminação é estabelecido em 12 horas em 60Lm (Lúmen) e 12 horas sem iluminação.

A alimentação era constituída por ração Purina® (Evalis do Brasil Nutrição Animal Ltda.) para roedores mantidos em laboratório, e a mesma era moída quando da utilização dos dispositivos ortodônticos para evitar que os animais danificassem os mesmos durante a mastigação, e água potável *ad libitum*, garantiram o suprimento constante aos animais.

4.2 MEDICAMENTOS UTILIZADOS

A seleção dos medicamentos utilizados neste estudo, foi realizada através de uma pesquisa prévia por meio de um questionário (ver Apêndice A), no qual consta os anti-inflamatórios não esteroidais e seus respectivos nomes comerciais, desta forma os profissionais puderam selecionar os medicamentos que mais prescreviam aos seus pacientes, quando necessário, para aliviar a dor e o desconforto causado pelo dispositivo ortodôntico. Diante das alternativas, os mesmos deveriam enumerar os medicamentos de acordo com a frequência do uso em ordem decrescente (1- para o fármaco mais utilizado, 2- para o segundo mais utilizado e 3- para o fármaco menos utilizado).

Os fármacos selecionados pelos dentistas especialistas em Ortodontia, de acordo com a frequência de uso, foram o paracetamol (derivados de para-aminofenol) e o ibuprofeno (derivados de ácido propiônico) (ANVISA 2011), os quais agem inibindo a ciclooxigenase 1 (COX-1) encontrada na grande maioria das células na forma de enzima constitutiva (sempre presente), tanto na maioria dos tecidos quanto nas plaquetas do sangue (RANG et al., 2012). Optou-se por selecionar um terceiro fármaco, a nimesulida (ANVISA 2011) que é um anti-inflamatório não esteroide seletivo para ciclooxigenase 2 (COX-2). Este medicamento possui um alto grau de seletividade para inibir COX-2, a qual tem produção induzida por citocinas e mediadores inflamatórios que acompanham a inflamação. Além de apresentar tolerabilidade para 85% dos pacientes com intolerância aos AINES não seletivos (RANG et al., 2012; VALERO SANTIAGO, GONZALEZ-MORALES, MARTÍ GUADAÑO, GETNIA, 2003).

4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS ANIMAIS NOS GRUPOS EXPERIMENTAIS E CONTROLE

Neste estudo utilizou-se um total de 80 ratos machos, os quais foram divididos de forma aleatória em quatro grupos, contendo 20 animais cada um e cada grupo foi sub-dividido em três sub-grupos com cinco animais cada, para os períodos experimentais de três, cinco e sete dias.

4.3.1 Medicamentos: preparo e administração

Os medicamentos obtiveram suas doses calculadas de acordo com a equivalência do peso dos animais comparado ao peso médio de um humano adulto (70Kg).

O valor de troca metabólica e do metabolismo basal (em kcal/kg) do rato é aproximadamente três vezes maior que no homem. Em raciocínio linear e direto, a dose diária nestes animais deveria ser triplicada em relação à dose humana por quilograma de peso. Este método de cálculo por extrapolação alométrica visa adequar doses medicamentosas pré-determinadas, levando em consideração a taxa metabólica basal entre as diferentes espécies, o que possibilita a comparação entre animais de diferentes massas e grupos (FREITAS, CARREGARO, 2013; PACHALY,

2000; PACHALY, 2006; PICHOTKA, 1971; MAHMOOD, 1999; SEDGWICK, 1993; YASSEN, 2007). Esta técnica é aplicável de maneira prática e com maior confiabilidade para o cálculo das doses de medicamentos e frequências de administração de diferentes tipos de fármacos (FREITAS, CARREGARO, 2013).

Para obter melhor qualidade dos resultados, optou-se por padronizar as medicações através de manipulação das mesmas em sua forma pura e com posterior dissolução em água destilada. Cada fármaco foi fracionado para obtenção da dosagem compatível ao peso e metabolismo do rato (1mg/Kg) e administrados por via gavagem, acoplado a seringa a uma sonda uretral número seis cortada, com comprimento de sete centímetros, a qual era facilmente introduzida pelo trato gastrointestinal do animal, respeitando a quantidade de 0,2ml e evitando assim risco de regurgitação do medicamento.

Em um ser humano com peso médio de 70kg a dose limite diária de paracetamol é 3000mg, a de ibuprofeno é 3200mg e a de nimesulida é de 400mg. Mas para os animais deste experimento com peso médio de 300g a dose limite de prescrição do paracetamol é de 9000mg, a de ibuprofeno é 9600mg e a de nimesulida é 1200mg. Respeitando estes dados foi feito o cálculo da quantidade por dia, destes fármacos, necessária a cada animal, dissolvidos em 0,2ml de água destilada. Desta forma a administração medicamentosa foi realizada diariamente no mesmo período para os grupos de três, cinco e sete dias.

A partir da amostra de 80 animais, foi realizada a distribuição em quatro grupos (paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle) contendo 20 ratos em cada, os quais foram subdivididos de acordo com o período de movimentação dentária induzida. Sendo 5 animais para o período de: três, cinco e sete dias. Com administração em 0,2ml de água destilada para o grupo controle (para simular a medicação administrada aos outros animais). E para os grupos experimentais, baseado nos cálculos de extrapolação alométrica, foi administrados 0,2ml com diluição dos fármacos em 38,57mg para o grupo do paracetamol, de 41,14mg para o ibuprofeno e de 5,14mg para o grupo da nimesulida realizada a cada 24 horas com início 12 horas após a instalação e ativação do dispositivo de movimentação dentária.

Nas gaiolas de cada grupo experimental continham dados que os diferenciavam uns dos outros como data de instalação do dispositivo de movimentação, período de movimentação e medicamento utilizado.

O preparo dos fármacos, dosagens e a administração medicamentosa foram realizados com o auxílio, supervisão e incentivo do Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos e de funcionários do departamento de farmacologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo.

4.4 ANESTESIA

Para a realização da instalação do dispositivo ortodôntico os ratos (linha *Wistar*) foram anestesiados e manipulados cuidadosamente para evitar estresse. E anestesiados por via intramuscular com uma mistura do relaxante muscular cloridrato de xilazina - Anasedan® (Sespo Indústria e Comércio Ltda.) e anestésico cloridrato de ketamina - Dopalen® (Sespo Indústria e Comércio Ltda.) na dosagem de 1ml/kg com seringa de 1ml e agulha de 12,7mm estéril acoplada.

4.5 DISPOSITIVO PARA MOVIMENTAÇÃO

O dispositivo intrabucal utilizado para a movimentação dentária induzida foi idealizado e modificado a partir de Heller e Nanda 1979 (Figura 6). Este tipo de dispositivo onde a mola é distendida entre os incisivos e os molares com o objetivo de mesialização, atualmente representa o *design* predominante, o qual permite a quantificação e padronização das forças utilizadas no modelo experimental, conferindo maior credibilidade na extrapolação dos resultados obtidos (CONSOLARO, 2005; CONSOLARO, 2010; FRACALOSSI et al., 2009; SANTAMARIA, 2009).

Figura 6 - Dispositivo para movimentação ortodôntica. A mola de secção fechada se estende do primeiro molar superior até incisivos centrais superiores onde está ancorada.

O *design* do aparelho empregou uma mola de aço inoxidável fechada de 0,8 X 0,32 polegadas (Dental Morelli Ltda.) que sofreu dobra de dois helicóides de cada extremidade para amarrar no primeiro molar superior esquerdo com fio amarelo de 0,20 mm de diâmetro com distensão de 2mm.

O primeiro molar superior esquerdo recebeu a força de 75cN (Centinewtons) a qual foi medida e padronizada com dinamômetro (Dental Morelli Ltda.) e estabelecida através do tracionamento da mola com apreensão nos incisivos centrais superiores que serviram de ancoragem, desta forma, mesializando o primeiro molar. A ativação das molas de secção fechada foi realizada uma única vez, este padrão foi utilizado para todos os animais do experimento (CONSOLARO, 2005; FRACALOSI, 2009; MARTINS-ORTIZ, 2004; SANTAMARIA, 2009). Em seguida, a mola foi amarrada aos incisivos centrais superiores com fio de amarelo de 0,25mm de diâmetro. E os incisivos e o fio de amarelo foram protegidos com resina composta quimicamente ativada de uso ortodôntico 3M Concise® (3M do Brasil Ltda.).

Optou-se em não utilizar os molares inferiores, pois possuem menor tamanho, podendo gerar dificuldades de instalação do dispositivo ortodôntico. Além disso, as raízes dos incisivos centrais inferiores passam abaixo de suas raízes, favorecendo as interferências durante as análises e interpretações microscópicas. E os incisivos são utilizados para ancoragem o que pode desencadear alterações ósseas na região de molares (SCHOUR, MASSLER, 1963).

Os incisivos superiores foram utilizados como ancoragem durante o processo em função da sua boa base de implantação, a qual é conferida por características como: raiz longa curvada para trás, com ápice localizado, são monorradiculares e possuem rizogênese contínua (ATTAL et al., 2001; FARRIS, 1963).

4.6 INSTALAÇÃO E ATIVAÇÃO DO DISPOSITIVO ORTODÔNTICO

Após a anestesia do animal, o mesmo foi posicionado na mesa operatória, modificada a partir de Houston (1964), específica para trabalhos intrabuciais em animais de laboratório, sob a luz de refletor odontológico para facilitar a visualização do campo de trabalho, favorecendo assim a instalação do dispositivo preconizado por Heller e Nanda (1979). Para tanto foram utilizados:

- Uma mola de aço inoxidável fechada de 0,8 X 0,32 polegadas da marca Morelli.
- Fio de amarrilho 0,20mm da marca Morelli
- Fio de aço inoxidável de 0,25mm da marca Morelli
- Alicates de corte fino, para corte em amarrilhos
- Uma pinça de Mathieu
- Uma pinça clínica
- Um dobrador de amarrilho
- Resina composta, Concise ortodôntica da marca 3M
- Microbrush da marca Kg brush
- Um compressor, uma tríplice e um refletor odontológico
- Uma caneta de alta rotação
- Um compasso de Willis

Preparativos para a instalação do dispositivo ortodôntico:

- No rolo de mola de secção fechada foram feitas marcações com auxílio de um alicate de corte fino. A primeira marca dois helicoides a frente da segunda, há exatos 4mm da marca anterior, aferidos com compasso de pontas secas, previamente calibrados com o compasso de Willis .
 - A última marca dois helicoides após a segunda marca, região a qual a mola foi cortada, portanto cada mola possuía 4 mm de comprimento efetivos para a ativação e dois helicoides em cada extremidade, através dos quais foi feita a união aos dentes com fio de amarrilho.
 - Em seguida, dois seguimentos de fio de amarrilho de 0,25mm, com cerca de sete centímetros de comprimento foram amarrados em uma única extremidade da mola e cada segmento foi unido em suas pontas para que estes não soltassem da mola, possibilitando assim a união da mola ao primeiro molar superior esquerdo.
 - Com a ajuda de uma pinça clínica para promover o afastamento da mucosa jugal do animal, foi inserido inicialmente um dos seguimentos de fio de amarrilho de 0,20mm de diâmetro e sete centímetros de comprimento, utilizando-se uma pinça de Mathieu, por lingual e entre o
-

espaço interproximal do primeiro e segundo molares superiores esquerdos, procedimento este realizado cuidadosamente para evitar danos aos tecidos periodontais circundantes. Uma das pontas do segmento foi manipulada para que tomasse a forma de anzol.

- A extremidade em forma de anzol era apreendida por vestibular do espaço interproximal com a pinça de Mathieu e tracionada até a metade do comprimento do fio de amarrilho.
- A extremidade da porção lingual deste segmento era inserida à extremidade livre da mola, amarrando e posicionando a mola por mesial e o mais próximo possível da coroa do primeiro molar superior esquerdo. O fio de amarrilho, ao abraçar o primeiro molar superior esquerdo e fixar uma das extremidades da mola, foi um análogo a uma banda.
- Para realizar a ancoragem nos incisivos centrais superiores, confeccionou-se sulcos de retenção com ângulo vivo o mais cervical possível nas faces distais de cada dente, com o auxílio de uma broca diamantada, para evitar o deslocamento do fio para incisal e garantir maior apreensão do mesmo.
- Os segmentos do fio de amarrilho 0,25mm de diâmetro previamente amarrado à extremidade da mola foram unidos a cada incisivo central superior separadamente e em seguida esta foi distendida cerca de 2mm, este comprimento foi aferido com o uso do compasso de Willis com força despendida de 75cN. Desta forma, realizou-se o condicionamento ácido seguido pela manipulação da resina composta 3M Concise® (3M do Brasil Ltda.) a qual foi depositada sobre os incisivos centrais superiores para recobrir os fios de amarrilho e suas extremidades. Os excessos foram removidos para evitar transtornos durante a alimentação do animal.

A avaliação da integridade dos dispositivos ortodônticos era feita no momento da administração da medicação que ocorria diariamente.

Ao término do experimento os animais foram submetidos a doses letais da mistura de relaxante muscular cloridrato de xilazina - Anasedan® (Sespo Indústria e Comércio Ltda.) e anestésico cloridrato de ketamina - Dopalen® (Sespo Indústria e

Comércio Ltda.), por via intramuscular, com seringa de 1ml e agulha de 12,7mm estéril acoplada. Posteriormente os mesmos foram decapitados e realizou-se a remoção dos componentes epiteliais e musculares circunjacentes à maxila (Figura 7).

Figura 7 – Maxila do animal após decaptação com o dispositivo ainda instalado, ilustrando o primeiro, segundo e terceiro molares superiores.

As maxilas dos animais foram colocadas em recipientes rotulados contendo a solução de formol 10%, na proporção de 10 vezes o volume do tecido, para fixação dos mesmos. Cada frasco foi devidamente identificado com os dados referentes ao grupo a que pertencia e todas as peças removidas permaneceram nesta solução pelo mesmo período de tempo para que não houvesse interferências no estudo. Em seguida, com a ajuda de um alicate de corte fino utilizado em ortodontia e uma pinça clínica de ponta reta, foi removido o dispositivo cuidadosamente para que as peças fossem desmineralizadas em solução de Morse (mistura de proporções de igual volume de citrato de sódio e ácido fórmico). Assim as peças ficaram livres de sofrer qualquer dano.

A troca da solução de Morse era feita a cada 2 dias e os espécimes permaneceram por um período de 15 dias sob imersão, com verificação do ponto de desmineralização realizado todos os dias. Após a desmineralização das peças fez-se a macroscopia. Durante esta etapa o corte para delimitação da área de trabalho foi feito com navalhas, as mesmas utilizadas em micrótomo, devido ao seu alto desempenho de corte. As maxilas foram seccionadas na linha mediana, dividindo-as em 2 partes: o lado esquerdo, onde ocorreu a movimentação e o lado direito livre de movimentação para futura comparação. Em seguida, limitou-se a área de importância de ambos os lados, que se estendeu da distal do terceiro molar até a segunda prega palatina da mesial do primeiro molar.

As peças delimitadas depois da total desmineralização foram retiradas da solução de Morse, colocadas em cassetes identificados, lavadas em água corrente por cerca de quatro horas, de acordo com as normas técnicas do laboratório, e em seguida foram processadas.

O processamento das peças ocorreu em aparelho histotécnico automático (Leica TP 1010) o qual segue uma sequência de banhos a partir do álcool 70% até o álcool absoluto para desidratar, banhos de xilol (diafanização) e parafina para impregnação. As peças já impregnadas por parafina foram incluídas em posição de corte nas formas de papel as quais foram confeccionadas no próprio laboratório. As formas foram preenchidas por parafina líquida através de mesa aquecida (MBF MCI 2702A) que também armazenava e mantinha a parafina na temperatura de 60°C. Com o auxílio de um pinça clínica fez-se suave pressão do plano de corte transversal com o fundo da caixa que posteriormente recebiam sua identificação e eram resfriadas na mesa fria (MBF PRD 2701).

Após o resfriamento, os blocos foram desenformados e o excesso de parafina removido para facilitar o corte (microtomia). Os cortes dos tecidos foram confeccionados em micrótomo (Leica RM 2045) com espessura de 5µm no sentido transversal para favorecer a análise. A sequência de cortes obtida (em média de 5 cortes) foi levado em banho maria (EVLAB BM EV: 015) com temperatura em torno de 40°C e posteriormente removido já em lâmina devidamente codificada de acordo com o grupo e sub-grupo ao qual pertencia. Os cortes foram controlados através de análises em microscópio óptico (OLYMPUS CH-2), mesmo sem coloração, para orientação da região e posicionamento do bloco.

As lâminas com os cortes permaneceram em repouso na estufa a 56°C (FLANEN TDA. 310) para remoção de excessos de parafina e em seguida as lâminas foram coradas pelo método de hematoxilina e eosina (HE) de Harris e Lison e receberam as lamínulas de vidro fixadas a lâmina com resina. Após estes procedimentos, sofreram secagem e armazenamento em caixas apropriadas em ambiente seco.

Os procedimentos descritos foram realizados nas dependências do Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo.

4.7 ANÁLISE MICROSCÓPICA EM ÁREA DE TENSÃO

A avaliação foi realizada, através de um sistema de imagem digitalizada composto por um microscópio óptico de luz (LEICA DMLB) acoplado a uma câmera (JVC TK-138, DIGITAL 1/2 INCH CCD), a qual estava conectada a um microcomputador (HP Compaq LA1951g) contendo um programa para aquisição e análise de imagens para contagem de células (Leica QWin).

Figura 8 - (A) Visualização da lâmina na microscopia. (B) Uso do programa Leica Qwin para a captação da melhor imagem da área de tensão (aumento de 20X) e (C) determinação da área de contagem de osteoblastos através do *frame* (aumento de 10X).

Os cortes possuíam espessura de cinco micrômetros no sentido transversal para favorecer a análise e contagem do número de células na coloração de hematoxilina e eosina (HE) de Harris e Lison para melhor evidenciar os fenômenos na área de tensão durante o movimento dentário, induzidos no ligamento periodontal (XU et al., 2014).

O primeiro molar superior esquerdo de cada animal foi analisado na região cervical devido ao pleno vigor dos fenômenos da movimentação dentária induzida (CONSOLARO, 2014). Seguindo a linha de estudo de alguns trabalhos (CONSOLARO, 2005, MALDONADO, 2009; MARTINS-ORTIZ, 2004, SANTAMARIA, 2009; VILARDI, 2011), foi determinado que a raiz distovestibular seria utilizada para análise, já que durante o processo de movimentação dentária induzida esta apresentava intensas características dos fenômenos desenvolvidos, enquanto que na raiz mesial os fenômenos produzidos pela aplicação de força demonstravam uma característica suave (Figura 9).

Figura 9 – (A) Fotomicrografia em HE do corte transversal da maxila do rato, hemi-arco esquerdo na região cervical das raízes do primeiro molar superior (aumento de 2,5X). Sentido da força aplicada (F - flecha amarela), cortical óssea lingual, trabeculado ósseo (TO), mucosa bucal (MB), raiz distoveibular (DV - círculo vermelho), raiz intermediária (INT), raiz mesiovestibular (MV), raiz mesiolingual (ML), e raiz distolingual (DL). (B) Contagem do número de osteoblastos – os asteriscos em preto representam os osteoblastos na superfície óssea no lado de tensão durante a movimentação dentária induzida (aumento de 20X).

O método para análise das lâminas durante o estudo foi baseado no trabalho de LU et al, (1999) e dos pesquisadores Mabuchi, Matsuzaka, Shimono, (2002) para a quantificação histológica.

A contagem das células foi realizada no osso alveolar ao redor da raiz distoveibular em área de tensão do primeiro molar superior esquerdo de cada espécime em terço cervical, através da soma do número de osteoblastos em cinco diferentes campos em sequência.

A partir das fotomicrografias foi realizada a contagem manual do número de osteoblastos por dois examinadores (BMRV), em campos da área de tensão escolhidos de forma aleatória, para a determinação do erro.

4.7.1 Análise quantitativa pela coloração de Hematoxilina-Eosina

Inicialmente foi feita a captação de imagem através do sistema digitalizado, já citado, no aumento de 10x com o uso do *frame*, disponibilizado pelo programa de contagem, com área total referente a 28092,7mm². O posicionamento do mesmo realizava a divisão da raiz em área de compressão e de tensão, e ainda favorecia a determinação e padronização da região de contagem do número de osteoblastos.

A captação das imagens em área de tensão foi feita no aumento de 20X. Esta proporção permitia dividir todas estas áreas, demarcadas pelo *frame*, em cinco campos sequenciais, percorrendo a linha de formação óssea alveolar. Em cada um dos campos foi realizada a marcação das células manualmente e posteriormente contagem.

Os dados foram tabelados e armazenados em *excel* para posterior análise estatística.

Os resultados dos experimentos dessa pesquisa possibilitou avaliar a partir da contagem de osteoblastos, na coloração em hematoxilina e eosina, se o paracetamol, o ibuprofeno e nimesulida agiam sobre a formação óssea durante o reparo após movimentação dentária induzida.

4.7.2 Análise das principais características morfológicas do osteoblasto

Durante a análise de lâminas priorizou-se pelas células osteoblásticas localizadas em toda a superfície do osso alveolar (IZU et al., 2012; NANCI, 2013), mononuclear de aspecto arredondado ou cubóide (em função da sua atividade de síntese), por vezes podendo apresentar-se aplainadas (IZU et al., 2012; NANCI, 2013; TWINE et al., 2014). Além de apresentar citoplasma mais basofílico, núcleo localizado na região distante da área de síntese e evidências da presença dos grânulos de secreção (GARTNER, HIATT, 2007; IZU et al., 2012).

4.7.3 Análise estatística

Foi aplicado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para verificar a suposição de normalidade dos dados. Posteriormente optou-se em utilizar os testes de Análise de Variância a dois critérios para comparação em um mesmo grupo e teste de Tukey para comparação entre os grupos.

5 Resultados

5 RESULTADOS

Durante a realização da pesquisa com os ratos foi possível observar os transtornos gerados pelo uso do ibuprofeno, pois os animais pertencentes a este grupo apresentaram fezes amolecidas, embora não tenham se curvado ou lambido a região abdominal. A partir do segundo dia de uso da medicação e até o final de cada período de tempo, observou-se diminuição na quantidade de alimentação ingerida, comportamentos sugestivos do desconforto gastrointestinal ou dor nos animais, estes dados corroboram com JAIN e colaboradores (2014).

De acordo com os dados obtidos com as análises estatísticas, após três dias de exposição ao paracetamol, houve uma tendência de diminuição no número de osteoblastos quando comparado ao controle. Uma discreta tendência de aumento no número dessas células foi observada no mesmo período após a medicação com ibuprofeno e nimesulida em relação ao controle. Entretanto nenhum dado apresentou significância estatística (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Indicador do número de osteoblastos após os ratos serem medicados três dias com paracetamol, ibuprofeno e nimesulida. Os dados representam o número de osteoblastos para aumento ou diminuição em relação ao grupo controle (animais livres de medicamentos).

O período experimental de cinco dias (Gráfico 2) sob efeito do paracetamol mostrou uma inibição do número de osteoblastos, demonstrando uma diminuição significativa (0,004) na quantidade de células na linha de deposição óssea em comparação ao grupo controle. Uma tendência à diminuição, sem expressividade

estatística, do número dessas células foi observada no mesmo período de medicação com a nimesulida e uma tendência ao aumento com o ibuprofeno.

Gráfico 2- Indicador do número de osteoblastos após os ratos serem medicados cinco dias com paracetamol, ibuprofeno e nimesulida. Os dados representam o número de osteoblastos para aumento ou diminuição em relação ao grupo controle (animais livres de medicamentos). Os valores com asterisco representam $p < 0,05$.

No ensaio de sete dias (Gráfico 3) sugere-se uma discreta tendência a inibição do número de osteoblastos após a medicação com paracetamol e nimesulida quando comparados com o controle. Entretanto uma pequena tendência de aumento no número de osteoblastos foi notada após o efeito de sete dias de administração de Ibuprofeno. Não houve diferenças estatisticamente significantes.

Gráfico 3- Indicador do número de osteoblastos após os ratos serem medicados sete dias com paracetamol, ibuprofeno e nimesulida. Os dados representam o número de osteoblastos para aumento ou diminuição em relação ao grupo controle (animais livres de medicamentos).

5.1 Comparações do número de osteoblastos após uso de paracetamol, ibuprofeno e nimesulida

Em análise geral e comparativa entre os grupos experimentais de três, cinco e sete dias notou-se uma possível interferência do número de osteoblastos após administração dos três fármacos (paracetamol, ibuprofeno e nimesulida), quando comparadas aos seus respectivos controles.

A tabela 1 mostra os dados da análise estatística (teste de Tukey 5%) comparativa entre os grupos de medicamentos dentro dos diversos períodos e os valores numéricos (p). Os dados compilados e resumidos são observados no gráfico 4.

O gráfico 4, comparativo entre os grupos experimentais, de acordo com o Teste de Tukey 5%, no período de três dias observou-se uma tendência para menor inibição no número de osteoblastos após a administração de ibuprofeno em comparação ao paracetamol. E, também, notou-se uma menor tendência a diminuição dessas células quando houve efeito do nimesulida quando comparado ao paracetamol e ao ibuprofeno. Nenhum dado estatístico foi significativo.

Tabela 1- Comparação entre grupos experimentais em períodos de três, cinco e sete dias após a administração dos fármacos paracetamol, ibuprofeno e nimesulida.

Medicamento/ Tempo	C 3	C 5	C 7	P 3	P 5	P 7	I 3	I 5	I 7	N 3	N 5	N 7
	MOb 159,40	MOb 237,20	MOb 163,20	MOb 137,60	MOb 135,60	MOb 156,20	MOb 171,20	MOb 231,20	MOb 181,00	MOb 176,40	MOb 187,60	MOb 117,60
C 3		0,04*	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00	0,08	0,99	1,00	0,97	0,76
C 5	0,04*		0,06	0,003*	0,002*	0,02*	0,14	1,00	0,34	0,23	0,53	0,0002*
C 7	1,00	0,06		0,99	0,98	1,00	1,00	0,12	1,00	1,00	0,99	0,65
P 3	0,99	0,003*	0,99		1,00	0,99	0,92	0,004*	0,71	0,83	0,52	0,99
P 5	0,99	0,002*	0,98	1,00		0,99	0,89	0,006*	0,66	0,78	0,46	1,00
P 7	1,00	0,02*	1,00	0,99	0,99		1,00	0,05	0,99	0,99	0,95	0,84
I 3	1,00	0,14	1,00	0,92	0,89	1,00		0,25	1,00	1,00	1,00	0,41
I 5	0,08	1,00	0,12	0,006*	0,004*	0,05	0,25		0,51	0,38	0,71	0,0004*
I 7	0,99	0,34	1,00	0,71	0,66	0,99	1,00	0,51		1,00	1,00	0,19
N 3	1,00	0,23	1,00	0,83	0,78	0,99	1,00	0,38	1,00		1,00	0,28
N 5	0,97	0,53	0,99	0,52	0,46	0,95	1,00	0,71	1,00	1,00		0,09
N 7	0,76	0,0002*	0,65	0,99	1,00	0,84	0,41	0,0004*	0,19	0,28	0,09	

Os valores com asterisco representam $p < 0,05$, Teste de Tukey 5%. MOb = média do número de osteoblastos; C= grupo controle; P= grupo do paracetamol; I= grupo do ibuprofeno; N= grupo do nimesulida.

Os experimentos realizados no período de cinco dias demonstraram que o paracetamol quando comparado ao ibuprofeno, sugere maior potencial na inibição do número de células, pois diminuiu significativamente ($p < 0,004$) a quantidade de osteoblastos do *front* de formação óssea. Mas quando comparado com o nimesulida sugere uma tendência de inibição do número de osteoblastos. O ibuprofeno quando comparado ao nimesulida demonstrou menor interferência na quantidade destas células, sem dados estaticamente significantes, pois não houve diminuição da quantidade do número de osteoblastos.

Os dados demonstraram que a utilização de até cinco dias, o paracetamol parece ser a medicação de pior aplicação, quando comparada aos demais grupos experimentais e períodos de tempo, junto ao movimento ortodôntico, pois levou a inibição da quantidade de osteoblastos na região de reparo e formação óssea.

Sugere-se que o ibuprofeno foi a droga que menos interferiu na contagem do número de osteoblastos na condição da movimentação dentária, em geral no gráfico 4 este medicamento mostrou uma menor ação de inibição sobre os números de osteoblastos num período de uso de até sete dias. Sobre tudo quando comparado ao uso do paracetamol ($p < 0,006$) em três dias e do nimesulida em sete ($p < 0,0004$) dias com o ibuprofeno não interferiu no número de osteoblastos.

Gráfico 4 - Comparação entre grupos experimentais em períodos de três, cinco e sete dias: Controle (livre de medicamentos), e dos fármacos paracetamol (acet), ibuprofeno (Ibup) e nimesulida (Nime). Os valores com asterisco representam $p < 0,05$, Teste de Tukey 5%.

A tabela 1 e o gráfico 4 demonstram que na comparação entre os grupos experimentais que há, estatisticamente, uma menor inibição do número de osteoblastos por ação do ibuprofeno no período de cinco dias em relação ao acetaminofeno em três e cinco dias, e também quando comparado ao nimesulida em sete dias. Entretanto, as comparações em períodos diferentes não são relevantes. E ainda, o único dado significativamente estatístico quando comprado ao controle é a ação de inibição do número de osteoblastos pelo acetaminofeno no período de cinco dias.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Na atual pesquisa, o primeiro molar superior do rato foi o dente determinado para a movimentação devido às características: de rizogênese não contínua, por suas raízes não serem próximas às raízes dos incisivos centrais superiores, por possuir forma trapezoidal, contem de cinco a seis raízes, que completam a sua formação com cerca de 70 dias, apresenta desgaste lento possibilitando observar alterações nos processos de desenvolvimento dentário, mesmo que estejam em idade adulta. (FARRIS, 1963; FRACALOSSI, 2009). Além disso, o primeiro molar de ratos tem crescimento limitado, desenvolvimento e irrompimento similar ao humano (FARRIS, 1963). Este mesmo modelo de estudo tem sido aplicado em alguns trabalhos (CONSOLARO, 2005; CUOGHI et al., 2014; FRACALOSSI et al., 2009; HAMMADA, EL-HAWARY, EL-HAWARY, 2012; HELLER, NANDA, 1979; KOHNO et al., 2002; MACAPANPAN, WEINMANN, BRODIE, 1954; MALDONADO, 2009; SCHNEIDER et al., 2015; VILARDI, 2011; VERNA, ZAFFE, SICILIANI, 1999).

Os ratos, além de possuírem características ideais para esta linha de pesquisa, também são animais passíveis de extrapolação alométrica, a qual permite adequação das doses medicamentosas pré-determinadas, levando em consideração a taxa metabólica basal entre o homem e o animal, o que possibilita a comparação entre ambos, apesar das diferenças de massas (PACHALY, 2000; PACHALY, 2006; PICHOTKA, 1971; MAHMOOD, 1999; SEDGWICK, 1993; YASSEN, 2007). Ao considerar a dosagem medicamentosa para humanos, adequando a proporção com o animal, a metodologia conferiu uma aproximação das condições para melhores resultados, o que não se percebe em pesquisas similares de outros autores (ARIAS; MÁRQUEZ-OROZCO, 2006; GIUNTA et al., 1995; KEHOE et al., 1996; LAW, et al., 2000; SARI, ÖLMEZ, GÜRTON, 2004; WALKER, BURING, 2001; ZHOU, HUGHES, KING, 1997).

Os períodos de tempo de três, cinco e sete dias foram determinados através de avaliações que demonstraram um pico de dor após a ativação do aparelho ortodôntico, com variações a partir das primeiras 24 horas, podendo durar aproximadamente cinco a sete dias (BERGIUS, KILIARIDIS, BERGGREN, 2000; NGAN et al., 1994; POLAT, KARAMAN, DURMUS, 2005; SCHEURER et al., 1996).

A escolha dos anti-inflamatórios não esteroidais ocorreu após uma avaliação prévia entre Ortodontistas, que resultou na seleção dos medicamentos que mais

eram prescritos aos seus pacientes para alívio da dor e desconforto causado no tratamento ortodôntico. Desta forma ficou determinado, de acordo com a preferência dos profissionais: paracetamol (acetaminofeno), ibuprofeno e nimesulida, já que apresentam terapêutica ideal para dor, principalmente desencadeada pelo processo inflamatório periodontal, gerado após a ativação dos dispositivos ortodônticos. Além de apresentar facilidade de comercialização e venda livre, sem necessitar de prescrições medicamentosas (BRICKS, 1998; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006; MEHALLO, DREZNER, BYTOMSKI, 2006; OKESON, FALACE, 1997; RIBEIRO, SEVALHO, CÉSAR, 2007).

O paracetamol (acetaminofeno) apresenta boa ação analgésica e quase nenhum efeito sobre a coagulação sanguínea e não desencadeia distúrbios gastrintestinais, tornando-se assim uma opção para o tratamento da dor durante a movimentação ortodôntica (ARIAS, MARQUEZ-OROZCO, 2006; KARTHI et al., 2012; ROCHE, CISNEROS, 1997; WALKER, BURING, 2001). Este fármaco tem sido amplamente utilizado no combate das dores orofaciais agudas de intensidade leve a moderada e em processos crônicos. Quando a ação do paracetamol não é eficaz, a segunda opção é para o ibuprofeno, que apresenta melhor ação analgésica, porém possui maior toxicidade ao sistema digestivo (BEDWELL et al., 2014; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; DRIBAN et al., 2011; KARTHI et al., 2012; KEHOE et al., 1996; POLAT, KARAMAN, DURMUS, 2005; ROCHA et al., 2003; ROCHE, CISNEROS, 1997; SACHS, 2005). Dado à possibilidade de reações de hipersensibilidade, deve-se ter cuidado e observar sua administração, ou seja, redução de doses e tempo de uso, caso necessário cessar a ingestão do fármaco (BRICKS, 1998; CALADO et al., 2012; LOPES, GOMES, 2007; MELO et al., 2013).

A nimesulida é um AINE seletivo para COX-2, apresenta ação analgésica eficiente, boa tolerabilidade e quase nenhum efeito adverso, pois foram desenvolvidos na tentativa de substituir o uso de AINEs causadores de efeitos adversos (SACHS, 2005). Torna-se uma alternativa bastante segura em processos inflamatórios (VALERO SANTIAGO, GONZALEZ-MORALES, MARTÍ GUADAÑO, GETNIA, 2003).

Os AINEs seletivos COX-2 são recomendados, para melhor controle da dor, em tratamento ortodôntico, pois apresentam maior eficácia no controle da sintomatologia durante o tratamento. Acredita-se que estes fármacos não apresentem influência sobre o movimento do dente, durante tratamentos

ortodônticos, quando comparados aos AINEs convencionais (GUPTA et al., 2014). Mesmo assim, alguns pesquisadores observaram que o mecanismo de ação dos AINEs, seletivos e não seletivos, no alívio da sensação dolorosa interfere na movimentação dentária, pois agem inibindo a síntese das prostaglandinas, diminuem a função dos osteoclastos interferindo no processo de reabsorção e deposição óssea. E ainda, sugerem que estes fármacos reduzem a taxa de movimento dentário, dificultando o desenvolvimento do tratamento ortodôntico (BERTHOLD, FERREIRA, BERTHOLD, 2012; KIDD et al., 2013; KRASNY et al., 2013).

O uso dos fármacos evidenciados neste trabalho podem causar danos no mecanismo de formação óssea, já que o processo de remodelação é dependente de receptores, que os osteoblastos e macrófagos têm em sua membrana, para os mediadores químicos importantes para o gerenciamento da atividade destas células (AVERY, 2005; BERTHOLD, FERREIRA, BERTHOLD, 2012; CONSOLARO, 2007; CONSOLARO, 2014; YAMASHITA, TAKAHASHI, UDAGAWA, 2012). Estes mediadores químicos liberados no ligamento periodontal tem um papel importante na ativação de osteoclastos que irão reabsorver o osso e possibilitar a formação de espaços para o deslocamento dentário. Durante os tratamentos, AINEs e seletivos COX-2 podem atrapalhar a ação das substâncias inibindo a ativação destas células e formações de lacunas de Howship, limitando e atrasando o movimento dentário (BERTHOLD, FERREIRA, BERTHOLD, 2012; KARTHI et al., 2012; KITAURA et al, 2014; KNOP, 2011; MEERAN, 2013).

A falta de espaço para o movimento do dente pode predispor as reabsorções radiculares, como observado por Krasny et al. (2013) e por Vilardi (2011), que durante um estudo avaliou a influência de AINEs e seletivos COX-2 nas áreas de compressão do movimento dentário induzido, através de análises microscópicas, no terço cervical das raízes distovestibular dos primeiros molares superiores movimentados em períodos de três, cinco e sete dias sob uso. Pois os dados apresentados mostravam que os grupos experimentais apresentaram uma tendência ao aumento das reabsorções radiculares entre os tempos de três para o de sete dias. Já o grupo controle não apresentou nenhum dado relevante.

Conforme observado na literatura, os osteoblastos e osteoclastos têm papel fundamental na remodelação óssea na região de tensão e pressão, respectivamente, mas também no restabelecimento do volume do próprio ligamento periodontal ao longo de 30 dias, juntamente com os fibroblastos e por recrutamento

de monócitos, que se diferenciam em macrófagos, sinalizando o processo de repopulação celular no ligamento periodontal (AVERY, 2005; NANJI, 2013; YAMASHITA, TAKAHASHI, UDAGAWA, 2012).

Nanci (2013) refere que os osteoblastos e seus precursores secretam citocinas e fatores de crescimento que regulam a função celular e a formação óssea. Os fatores de crescimento e citocinas fazem parte da superfamília das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, *bone morphogenetic proteins*), como a BMP-2, BMP-7, TGF- β , fatores de crescimento semelhantes a interleucina (IGF-I e IGF- II), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O metabolismo ósseo também é dependente de ação hormonal para produção das citocinas e fatores de crescimento, tais como o paratormônio, a 1,25-di-hidroxivitamina D e a calcitonina, bem como estrógenos e glicocorticosteróides (AVERY, 2005). Interessante que o paratormônio e a 1,25-di-hidroxivitamina D em altas concentrações, por exemplo, por ação farmacológica, aumentam a reabsorção óssea, contudo em concentrações fisiológicas baixas promovem a formação de matriz óssea (NANJI, 2013). Outro ponto levantando por Nanci (2013) é que a leptina, hormônio que inibe a serotonina derivada do tronco encefálico e favorece o aumento da massa óssea, por atuação no hipotálamo, pode inibir a diferenciação de osteoclastos. Entretanto, pode atuar localmente induzindo a diferenciação de células osteoprogenitoras e estimulação dos osteoblastos para produção de novo osteóide. Estes conceitos são relevantes para entendimento da ação dos fármacos escolhidos e possível atuação frente aos resultados.

O paracetamol apresenta-se acessível por não necessitar da apresentação de prescrições ou qualquer tipo de documento para efetuar a sua compra, são facilmente encontrados, são bastante comuns nas residências (BRICKS, 1998; ACHAR, HOSAMANI, SEETHARAMAREDDY, 2010; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006; OKESON; FALACE, 1997) e tem custo mais baixo com relação aos medicamentos apresentados no atual estudo (LUZ et al., 2006). Este fármaco possui também boa tolerabilidade, em doses terapêuticas, sem trazer os efeitos indesejáveis comuns dos AINEs (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMAN, 2012; FREY et al., 2015). E acredita-se que possua efeito protetor da mucosa gástrica (BOTTING, 2000). Além disso, é o medicamento de primeira opção pelos ortodontistas em prescrições durante os tratamentos ortodônticos (VILARDI, 2011) por ser eficiente no combate a dor leve a moderada em função da sua ação

analgésica boa, porém a ação anti-inflamatória apresenta-se deficiente. Acredita-se que estes efeitos decorram da sua ação inibidora da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, e consequentemente da COX em nível cerebral (MARSHALL, 1987; RANG et al., 2012). Portanto, considerando-se que há um pico de sintomatologia dolorosa logo após a ativação do aparelho e nas primeiras 24 horas e segundo os resultados observados, em que houve, após três dias, com redução do número de osteoblastos, dados este que não apresentaram significância quando comparados ao grupo controle, poderia ser sugerido o seu uso somente no primeiro dia após a ativação, levando-se em consideração a contagem de osteoblastos e o declínio dos mesmos no período subsequente. Primeiramente, poder-se-ia entender que a área de tensão, gerada pela movimentação ortodôntica pode favorecer um rompimento vascular e linfático na região, bem como o rompimento de fibras colágenas. (AVERY, 2005). Isso poderia favorecer localmente a liberação inicial de PDGF e monócitos, com uma ação hormonal fisiológica que promova, em consequência, níveis de paratormônio, a 1,25-di-hidroxivitamina D, que favorecem a diferenciação de células osteoprogenitoras e estimulem, de início a organização do ligamento periodontal (NANCI, 2013).

A atividade osteoblástica é fundamental no período de renovação óssea, que inicia-se logo após a fase de hialinização, onde há no processo inflamatório, a liberação de fatores de crescimento e citocinas que atuam sobre suas funções de produção de osteóide. (CARVALHO-FILHO et al., 2001, KITAURA et al., 2014; THAMAMONGOOD et al., 2012). Fatores como o TNF- α IL-1, IL-6, IL-8, atuam não somente sobre os osteoclastos, mas também sobre os osteoblastos, e para tanto há uma interação de sinalização importante, mediada também por macrófagos da região (MASELLA, MEISTER, 2006; THAMAMONGOOD et al., 2012). O que se percebe com o resultado obtido e contagem de osteoblastos é que o paracetamol atua impedindo, possivelmente o recrutamento de células progenitoras, com consequente diminuição de formação óssea e inibição do reparo no período de cinco dias mais severamente. Isso sugere que esse medicamento não deve ser utilizado além das 24 horas iniciais, dados estes que corroboram com Gupta e colaboradores (2014). A vantagem de sua utilização é citada por Marshall (1987) e Rang et al. (2012).

Attal et al. (2001); Cho, Garant, (2000); Junqueira et al. (2001); Kaku et al., (2001) e Mabuchi (2002) afirmam que após dois dias da ativação os osteoclastos,

por sua vez iniciam suas atividades de remodelação na face de compressão óssea, onde o processo inflamatório favorece a ativação da unidade osteorremodeladora, que permite a modulação das atividade osteoblásticas e osteoclásticas. Neste período o recrutamento celular necessário provavelmente é desfavorecido pela ação do paracetamol, conforme observado no resultado e diminuição de células a partir do terceiro dia. Ou as citocinas e fatores de crescimento liberadas através de ação da calcitonina, sendo um fator coadjuvante para o efeito de redução da osteogênese pelos osteoblastos (NANCI, 2013).

Por outro lado, a nimesulida, com ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória é dependente da liberação de citocinas e endotoxinas e atua sobre a COX-2. Sua ação se torna expressiva na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e do balanço eletrolítico, e possivelmente no sistema reprodutor feminino, sendo inibida pelos glicocorticóides. Sua ação anti-inflamatória sugere influência hormonal, onde diversos fatores confluem para se pensar nessa possibilidade: a ação de força impingida localmente, o possível rompimento de vasos sanguíneos e linfáticos e a modulação do fluxo sanguíneo glomerular e do balanço eletrolítico. (AVERY, 2005; NANCI, 2013; RANG et al., 2012; SOLOMON, 2007; VANE, BOTTING, 1995). Dessa forma, poderia se explicar sua ação benéfica nos três primeiros dias após a ativação do aparelho ortodôntico, visto que a COX-2 está aumentada por atividade ligada ao cérebro, rins e ossos. A ação das cininas agindo sobre as terminações nervosas geram sintomatologia, principalmente pela ação das prostaglandinas. A situação de hipóxia e compressão, contudo, com hiperfunção tem expressividade no período de três dias (CARVALHO-FILHO, 2012). Considerando-se que a COX-2 é a principal responsável pela liberação de PGE₂, tem sua ação frente a forças aplicadas sobre tecido ósseo, sugere-se a possibilidade de interferência na remodelação deste, tanto na neoformação quanto reabsorção (FORWOOD, 1996; KIDD et al., 2013; LI et al., 2006). Isso é altamente favorável ao processo de remodelação inicial visto que promoveria a chegada de mesenquimatosas indiferenciadas e monócitos, para repopulação de osteoblastos e osteoclastos, respectivamente, auxiliada pela ação de macrófagos na região também, os quais são agentes sinalizadores não só para células progenitoras, mas também para diferenciação de fibroblastos, para reorganização inicial do ligamento periodontal (NANCI, 2013).

A partir do quinto dia, com o uso de nimesulida, não houve alteração significativa do número de osteoblastos, sugere-se, desta forma, que não haja

possíveis interferências no processo de remodelação. Isso poderia ser justificado talvez pela queda da ação destas citocinas e endotoxinas, reorganização de componentes sanguíneos e liberação de novos mediadores para a atividade osteoblástica (CARVALHO-FILHO, 2012). Outro ponto a ser observado e citado por Nanci (2013) é ação hormonal sobre os rins, e consequentemente indução com a liberação de calcitonina e uma menor atividade de expressão das proteínas morfogenéticas e, particularmente, ativar as funções do estrogênio, com diminuição de produção da 1,25-di-hidroxivitamina D pelos rins, no período de cinco a sete dias. Fatores estes inibitórios da ação osteoblástica e favorecedoras da atividade osteoclástica. A nimesulida deve ser administrada a cada 12 horas, este período é longo quando comparado com outros AINEs. Sendo assim, sugere-se que sua ação analgésica não seja tão eficiente quanto aos outros fármacos, além disso, a escolha desta medicação deve ser restrita, somente para os pacientes que não possam fazer o uso de paracetamol ou ibuprofeno, e a mesma deve ser ministrada em baixas doses por curtos períodos, pois acredita-se que possa exercer efeitos cardiovasculares adversos significantes (BATLOUNI, 2010).

O ibuprofeno tem boa ação no alívio da sintomatologia dolorosa, principalmente gerada durante o tratamento ortodôntico (DERRY et al., 2009; GASKELL et al., 2009; NGAN et al., 1994; RANG et al., 2012). Em sua função anti-inflamatória e em seu efeito antitérmico inibe a produção de prostaglandinas no hipotálamo, ou seja, efeito benéfico que impede a liberação da PGE2 no momento da instalação da força compressiva da movimentação ortodôntica, o que promove uma diminuição das cininas sobre as terminações nervosas. Assim percebe-se pelos resultados obtidos nesse trabalho que sua ação no estímulo à diferenciação celular de osteoblastos é relativa nos primeiros três dias. Isso comparativamente ao paracetamol e nimesulida quanto à analgesia e ação sobre os osteoblastos indicam que o ibuprofeno é um fármaco que controla bem a dor inicial, assim como a nimesulida e com efeito de menor estimulação à atividade e diferenciação dos osteoblastos que a nimesulida. No período de cinco dias, não há alterações do número de osteoblastos pelo ibuprofeno, comparativamente à nimesulida, esta tendência é revertida, ainda que discretamente no sétimo dia. Nesse caso, possivelmente já ocorreu um restabelecimento organizacional do ligamento periodontal e novos fatores de crescimento como as proteínas morfogenéticas ósseas, TGF- β e interleucinas estejam promovendo, juntamente com o fator de

crescimento de fibroblastos, uma angiogênese favorável à atuação do osteoblasto para formação do osteóide (NANCI, 2013).

Dessa forma o paracetamol, por sua ação inibitória do número de osteoblastos pode ser a droga eletiva para as primeiras 24 horas após a ativação dentária, porém o ibuprofeno, apesar de seus efeitos adversos serem mais severos que da nimesulida, é o que produz melhor resultado, já que sua ação não interfere no número dos osteoblastos no período de sete dias. Em casos de intolerância severa, com efeitos adversos gastrointestinais e outros como ambiopia, alteração renal, a nimesulida pode ser utilizada como terceira opção.

Os profissionais, durante o tratamento ortodôntico, devem ser mais cautelosos para diagnóstico e tratamento, além de realizar orientações adequadas ao paciente, na tentativa de prevenir automedicações ou o mau uso dos fármacos a fim de evitar consequências severas ou até mesmo irreversíveis à saúde. De acordo com a literatura estudada, os AINEs são os mais indicados para processos inflamatórios em que a dor, o edema e a disfunção trazem desconforto ao paciente. De forma geral, deve-se priorizar o uso de analgésicos de intensidade adequada para casos em que ocorre apenas a dor ou desconforto gerados em função da movimentação ortodôntica, estes fármacos possuem menor ação anti-inflamatória diminuindo o risco de interferência durante a movimentação dentária. A confiança do paciente em relação ao profissional pode ser tão importante para a eficácia geral de um analgésico quanto a sua atividade farmacológica.

Os dados apresentados no trabalho fornecem um esclarecimento das interações medicamentosas associadas ao movimento dentário induzido, favorecendo a melhora do conhecimento do profissional da Ortodontia e, desta forma, contribuindo para melhores tratamentos com possível desenvolvimento da eficiência e orientação de futuras pesquisas.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

O atual trabalho nos permitiu concluir que:

- A utilização de até cinco dias de paracetamol pode gerar possíveis interferências na formação óssea, pois levou a inibição do número de osteoblastos na região de reparo.
 - O ibuprofeno foi a droga que melhor agiu na condição da movimentação dentária ortodôntica por apresentar menor ação de inibição sobre os números de osteoblastos num período de uso de até sete dias.
 - O ideal para aliviar dor e/ou desconforto causada pela movimentação ortodôntica sem prejuízo ao reparo ósseo seria o uso da medicação associada: primeiro dia utilizar o paracetamol, a partir do segundo dia o ibuprofeno. Em casos de distúrbio sistêmicos com ibuprofeno, o medicamento de eleição é o nimesulida.
-

Referências

REFERÊNCIAS

- Abramson SB, Weissmann G. The mechanism the action of nonsteoridal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1989 Jan; 32(1):1-9.
- Achar KC, Hosamani KM, Seetharamareddy HR. In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010 May;45(5):2048-54.
- AlSwafeeri H, ElKenany W, Mowafy M, Helmy M. Crevicular alkaline phosphatase activity during the application of two patterns of orthodontic forces. *J Orthod.* 2015 Mar; 42(1):5-13.
- Andrade ED, Mattos Filho TR, Passeri LA. Prevenção da endocardite infecciosa. *Terapêutica medicamentosa em odontologia.* São Paulo, Artes Médicas. 1999; 10: 141-47.
- Andrade FR, Sousa DP, Mendonça EF, Silva TA, Lara VS, Batista AC. Expression of bone resorption regulators (RANK, RANKL, and OPG) in odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Oct; 106(4):548-55.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA - Lista DCB (Denominação Comum Brasileira) Brasil. 2006 - Princípios ativos. [acesso em 2015 maio 27]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/2006/especificas/ativo.pdf>
- Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2006; 130 (3): 364-70.
- Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Perfil da automedicação no Brasil. *Revista de Saude Publica.* 1997; 31 (1): 71-7.
- Attal U, Blaushild N, Brin I, Steigman S. Histomorphometric study of the periodontal vasculature during and after experimental tipping of the rat incisor. *Archives of Oral Biology.* 2001 Oct; 46(10):891-900.
- Avery JK. *Histologia Dental.* 3ª ed. São Paulo: Santos. 2005.
-

Batlouni M. Anti-inflamatório não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. *Arq Bra Cardiol*. 2010 Apr; 94 (4).

Baud'huin M, Lamoureux F, Duplomb L, Rédini F, Heymann D. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Sep; 64(18):2334-50.

Banerjee C, McCabe LR, Choi JY, Hiebert SW, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Runt homology domain proteins in osteoblast differentiation: AML3/CBFA1 is a major component of a bone-specific complex. *J Cell Biochem*. 1997 Jul; 66(1):1-8.

Bedwell JR, Pierce M, Levy M, Shah RK. Ibuprofen with acetaminophen for postoperative pain control following tonsillectomy does not increase emergency department utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec; 151(6):963-6.

Bennet A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2000; 1: 277–286.

Bergius M, Berggren U, Kiliaridis S. Experience of pain during an orthodontic procedure. *Eur J Oral Sci*. 2002 Apr; 110(2):92-8.

Bergius M, Kiliaridis S, Berggren U. Pain in Orthodontics: a review and discussion of the literature. *J Orofac Orthop Sweden*. 2000; 61 (2): 125-37.

Berthold TB, Ferreira P, Berthold RCB. A influência dos analgésicos não-opioides e antiinflamatórios não-esteróides no movimento ortodôntico. *R. Ci med biol, Salvador*. 2012 Set-Dez; 11(3); 334-337.

Bianchi M, Panerai AE. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *British Journal of Pharmac*. 1996 Jan; 117(1):130-2.

Blake M, Woodside DG, Pharoah MJ. A radiographic comparison of apical root resorption aided orthodontic treatment with the edgewise and Speed appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1995; 108:76-84.

Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31 Suppl 5:S202-10.

Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Feb;72(2):85-7.

Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008 May;473(2):139-46.

Bradley RL, Ellis PE, Thomas P, Bellis H, Ireland AJ, Sandye JR. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2007 Oct; 132(4):511-7.

Bricks LF. Analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não hormonais: Toxicidade - Parte I. *Pediatria (São Paulo)*. 1998; 20(2): 126-136.

Brooks P, Emery E, Evans F, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados M, Ehrich EW, Gijon-Baños J, Kvien TK, Van Rijswijk MH, Warner T, Zeidler H. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*. 1999; 38:779-788.

Brown DF, Moerenhout RG. The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents, and adults. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1991 Oct; 100(4):349-56.

Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. 959-1004.

Byrjalsen I, Leeming DJ, Qvist P, Christiansen C, Karsdal MA. Bone turnover and bone collagen maturation in osteoporosis: effects of antiresorptive therapies. *Osteoporos Int*. 2008 Mar; 19(3):339-48.

Calado G, Marques JG, Chambel M, Martins P, Pinto PL. Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides em doentes asmáticos com idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergologia* 2012; 20 (4): 273-280.

Carvalho-Filho EP, Stabile AC, Ervolino E, Stuari MB, Iyomasa MM, Rocha MJ. Celecoxib treatment does not alter recruitment and activation of osteoclasts in the initial phase of experimental tooth movement. *Eur J Histochem*. 2012 Oct 8;56(4):e43.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002 Oct 15; 99(21):13926-31.

Cho M, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontology*. 2000; 24: 9–27.

Clissold SP. Acetaminophen and phenacetin. *Drugs*. 1986; 32: 46-59.

Consolaro A. Force distribution is more important than its intensity! *Dental Press J Orthod*. 2014 Jan-Feb;19(1):5-7.

Consolaro A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. Dental Press, 3 ed; 2012.

Consolaro A. O conceito de reabsorções dentárias ou as reabsorções dentárias não são multifatoriais, nem complexas, controvertidas ou polêmicas! *Dental Press J Orthod*. 2011 July-Aug;16(4):19-24.

Consolaro A, Maldonado VB, Santamaria Júnior M, Consolaro MFO. Sources of controversies over analgesics prescribed after activation of orthodontic appliances Acetylsalicylic acid or acetaminophen? *Dental Press J Orthod*. 2010 Jan-Feb;15 (1): 16-24.

Consolaro RB. Análise do complexo dentinopulpar em dentes submetidos à movimentação dentária induzida em ratos [dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2005.

Cuoghi OA, Aiello CA, Consolaro A, Tondelli PM, Mendonça MR. Resorption of roots of different dimension induced by different types of forces. *Braz Oral Res*. 2014 Jan-Feb; 28(1).

Davidovitch Z, Nicolay OF, Nigan PW, Shanfield JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*. 1988; 32:411-35.

Deng CH, Sun XZ, Gao Y, Luo DS, Liu GH, Huang YP. An experimental study of the culture, isolation and biological characteristics of rat adipose tissue-derived stromal cells in vitro. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008 Feb; 14(2):99-105.

Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofeno forcute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD001548.

Dionne RA, Gordon SM. Nosteroidal Antiinflammatory drugs for acute pain control. *Dental Clinics of North America*. 1994; 38 (4): 645-665.

Driban JB, Barr AE, Amin M, Sitler MR, Barbe MF. Joint inflammation and early degeneration induced by high-force reaching are attenuated by ibuprofen in an animal model of work-related musculoskeletal disorder. *J Biomed Biotechnol*. 2011.

Fan VH, Tamama K, Au A, Littrell R, Richardson LB, Wright JW, Wells A, Griffith LG. Tethered epidermal growth factor provides a survival advantage to mesenchymal stem cell. *Stem Cells*. 2007; 25:1241-51.

Farris EJ. Breeding of the rat In: *The rat in laboratory investigation*. 2nd ed. New York: Hafner Publishing; 1963; 1-18.

Fleming PS, Dibiase AT, Sarri G, Lee RT. Pain Experience during Initial Alignment with a Self-Ligating and a Conventional Fixed Orthodontic Appliance System. *The Angle Orthodontist*. 2009 Jan; 79 (1): 46-50.

Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res*. 1996 Nov; 11(11):1688-93.

Fujiyama K, Deguchi T, Murakami T, Fujii A, Kushima K, Takano-Yamamoto T. Clinical effect of CO(2) laser in reducing pain in orthodontics. *Angle Orthod*. 2008 Mar;78(2):299-303.

Fracalossi ACC, Santamaria MJ, Martins-Ortiz MFC, Consolaro A. Movimentação dentária experimental em murinos: período de observação e plano dos cortes microscópicos, *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*, Maringá. 2009; 14 (1): 143-157.

Freitas GC, Carregaro AB. Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens. *Ciência Rural - Santa Maria*. 2013 Fev; 43 (2): 297-304.

Frey SM, Wiegand TJ, Green JL, Heard KJ, Wilkins DG, Gorodetsky RM, Dart RC. Confirming the Causative Role of Acetaminophen in Indeterminate Acute Liver Failure Using Acetaminophen-Cysteine Adducts. *J Med Toxicol*. 2015.

Gameiro GH, Nouer DF, Pereira-Neto JS, de Araújo Magnani MB, de Andrade ED, Novaes PD, de Arruda Veiga MC. Histological analysis of orthodontic root resorption in rats treated with the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor celecoxib. *Orthod Craniofac Res*. 2008 Aug;11(3):156-61.

Gartner LP, Hiatt JL. Tratado de histologia em cores. 3ª ed. Elsevier Editora LTDA. 2007.

Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3).

Geller M, Karl J, Meztis SGE, Steinbruch MA, Ribeiro MG, Oliveira L, Cardoso CAF, Fonseca AS, Rzetelna H, Darrigo Júnior LG. A comparison of the NSAIDs Diclofenac sodium and Nimesulide in clinical practice: therapeutic efficacy, pharmacology, and safety. Rev Bras Med. 2010 Jun; 67(6).

Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. Am J Orthod Dentofacial Orthop. St. Louis. 1995; 108 (4): 361-266.

Gupta M, Kandula S, Laxmikanth SM, Vyavahare SS, Reddy SBH, Ramachandra CS. Controlling pain during orthodontic fixed appliance therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID): a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. J Orofac Orthop. 2014, 75:471-476.

Hamaya M, Mizoguchi I, Sakakura Y, Yajima T, Abiko Y. Cell death of osteocytes occurs in rat alveolar bone during experimental tooth movement. Calcif Tissue Int. 2002 Feb; 70(2):117-26.

Hammada SM, El-Hawary YM, El-Hawary AK. The use of different analgesics in orthodontic tooth movements. Angle Orthodontist. 2012 Sep;82(5):820-6.

He J, Jiang B, Dai Y, Hao J, Zhou Z, Tian Z, Wu F, Gu Z. Regulation of the osteoblastic and chondrocytic differentiation of stem cells by the extracellular matrix and subsequent bone formation modes. Biomaterials. 2013 Sep;34(28):6580-8.

Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. An experimental study. Amer J Orthodont. 1979; 75 (3): 239-58.

Hinoi E, Nakatani E, Yamamoto T, Iezaki T, Takahata Y, Fujita H, et al. The transcription factor paired box-5 promotes osteoblastogenesis through direct induction of osterix and osteocalcin. J Bone Miner Res. 2012; 27:2526–34.

Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med (Berl). 2001 Jun; 79(5-6):243-53.

Houston WJB. A new desing of rat mouth prop. J Dent Res. 1964; 43 (3):458.

Huang JI, Beanes SR, Zhu M, Lorenz HP, Hedrick MH, Benhaim P. Rat extramedullary adipose tissue as a source of osteochondrogenic progenitor cells. Plast Reconstr Surg. 2002 Mar; 109(3):1033-41.

Ivannissevich A. Os perigos da automedicação. Jornal do Brasil. Rio de Janeiro. 1994; 23.

Izu Y, Ezura Y, Mizoguchi F, Kawamata A, Nakamoto T, Nakashima K, Hayata T, Hemmi H, Bonaldo P, Noda M. Type VI collagen deficiency induces osteopenia with distortion of osteoblastic cell morphology. Tissue Cell. 2012 Feb;44(1):1-6.

Jain NX, Barr-Gillespie AE, Clark BD, Kietrys DM, Wade CK, Litvin J, Popoff SN, Barbe MF. Bone loss from high repetitive high force loading is prevented by ibuprofeno treatment. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014 Mar;14(1):78-94.

Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica: texto e atlas. Guanabara Koogan 12ª ed. 2013.

Junqueira PAA, Fonseca AM, Bagnoli VR, Ariê WMY, Pinotti JA. Osteoporose Rev Ginec Obst. 2001; 12 (3): 142-56.

Kaku M, Kohno S, Kawata T, Fujita T, Tokimasa C, Tsutsui K, Tanne KI. Effects vascular endothelial growth factor on osteoclasts induction during tooth movement in mice. J Dent Res. 2001; 8 (10): 1880-3.

Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Tsuka N, Koseki H, Sunagawa H, Arturo Marquez Hernandez R, Ohtani J, Fujita T, Kawata T, Tanne K. VEGF and M-CSF levels in periodontal tissue during tooth movement. Biomed Res. 2008 Aug; 29 (4): 181-7.

Kanzaki H, Chiba M, Sato A, Miyagawa A, Arai K, Nukatsuka S, Mitani H. Cyclical tensile force on periodontal ligament cells inhibits osteoclastogenesis through OPG induction. J Dent Res. 2006 May; 85 (5): 457-62.

Kariya T, Tanabe N, Shionome C, Manaka S, Kawato T, Zhao N, Maeno M, Suzuki N, Shimizu N. Tension force-induced ATP promotes osteogenesis through P2X7 receptor in osteoblasts. J Cell Biochem. 2015 Jan;116(1):12-21.

Karthi M, Anbuslevan GJ, Senthilkumar KP, Tamizharsi S, Raja S, Prabhakar K. NSAIDs in orthodontic tooth movement. J Pharm Bioallied Sci. 2012 Aug;4 Suppl 2:S304-6.

Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 1996; 66 (5): 339-349.

Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001 Dec;142(12):5050- 5055.

Kidd LJ, Cowling NR, Wu AC, Kelly WL, Forwood MR. Selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors delay stress fracture healing in the rat ulna. *J Orthop Res*. 2013 Feb; 31(2):235-42.

Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Elsevier. 4^a ed. February. 2015.

Kim W, Bae S, Kim H, Kim Y, Choi J, Lim SY, Lee HJ, Lee J, Choi J, Jang M, Lee KE, Chung SG, Hwang YI, Kang JS, Lee WJ. Ascorbic acid insufficiency induces the severe defect on bone formation via the down-regulation of osteocalcin production. *Anat Cell Biol*. 2013 Dec; 46 (4):254-61.

Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T. Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. *Scientific World Journal*. 2014 Jan; 19:617032.

Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Springer: Arthritis Foundation; 2008; 583-91.

Knop L, Shintcovsk RL, Retamoso LB, Ribeiro JS, Tanaka OM. Non - steroidal and steroidal anti -inflammatory use in the context of orthodontic movement. *European Journal of Orthodontics*. 2011, 34: 531–535.

Kohno T, Matsumoto Y, Kanno Z, Warita H, Soma K. Experimental tooth movement under light orthodontic forces: rates of tooth movement and changes of the periodontium. *Journal of Orthodontics*. 2002; 29: 129 -135.

Krasny M, Zadurska M, Cessak G, Fiedor P. Analysis of effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on teeth and oral tissues during orthodontic treatment. report based on literature review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2013; 70 (3): 573-577.

Krischak GD, Augat P, Blakytyn R, Claes L, Klinz 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: 453-8.

Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2009; 88: 597-608.

Krishnan V, Davidovitch Z. The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2006; 9: 163–171.

Law SLS, Southard KA, Law AS, Logan AL, Jakobsen JR. An evolution of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000; 118 (6): 629-35.

Li H, Marijanovic I, Kronenberg MS, Erceg I, Stover ML, Velonis D, Mina M, Heinrich JG, Harris SE, Upholt WB, Kalajzic I, Lichtler AC. Expression and function of Dlx genes in the osteoblast lineage. *Dev Biol*. 2008 Apr 15; 316(2):458-70.

Li L, Pettit AR, Gregory LS, Forwood MR. Regulation of bone biology by prostaglandin endoperoxide H synthases (PGHS): a rose by any other name. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Jun;17(3):203-16.

Lopes C, Gomes E. Hipersensibilidade aos AINES na Criança: Aspectos Clínicos e Diagnóstico. *Nascer e Crescer*. 2007; 16(4): 225-229.

Lu LH, Lee K, Imoto S, Kyomen S, Tanne K. Histological and histochemical quantification of root resorption incident to the application of intrusive force to rat molars. *Eur J Orthod*. 1999 Feb; 21(1): 57-63.

Luz TCB, Rozenfeld S, Lopes CS, Faerstein E. Fatores associados ao uso de anti-inflamatórios não esteroides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2006 Dec; 9 (4).

Mabuchi R, Matsuzaka K, Shimono M. Cell proliferation and cell death in periodontal ligaments during orthodontic tooth movement. *J Periodont Res*. 2002; 37: 118 - 124.

Macapanpan LC, Weinmann JP, Brodie AG. Early tissue changes following tooth movement in rats. *Angle Orthodont*. 1954; 24 (2): 79-95.

Madan AK, Kramer B. Immunolocalization of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the developing root and supporting structures of the murine tooth. *J Mol Histol*. 2005 Mar; 36(3):171-8.

Mahmood I. Allometric issues in drug development. *J Pharm Sci*. 1999 Nov; 88 (11): 1101-1106.

Maldonado VB. Efeitos microscópicos do ácido acetilsalicílico (aspirina) e do acetaminofeno (tylenol) na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas [dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2009.

Marnett LJ, Rowlinson WS, Goodwin DC et al - Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2 - J Biol Chem. 1999;274:22903-22906.

Marshall PJ; Kulmacz RJ; Lands WE. Constraints on prostaglandins biosynthesis in tissues. J Biol Chem. 1987; 262 (35): 10-17.

Martin PJ, Haren N, Ghali O, Clabaut A, Chauveau C, Hardouin P, Broux O. Adipogenic RNAs are transferred in osteoblasts via bone marrow adipocytes-derived extracellular vesicles (EVs). BMC Cell Biol. 2015 Mar 18;16(1):10.

Martins-Ortiz MF. Influencia dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas [tese]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2004.

Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006;129:458-68.

Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A. The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement. J Dent Res. 2013 Apr; 92(4): 340-5.

Matsushima S, Isogai N, Jacquet R, Lowder E, Tokui T, Landis WJ. The nature and role of periosteum in bone and cartilage regeneration. Cells Tissues Organs 2011;194:320-5.

McCormack SW, Witzel U, Watson PJ, Fagan MJ, Gröning F. The biomechanical function of periodontal ligament fibres in orthodontic tooth movement. PLoS One. 2014 Jul; 18;9(7):102387.

Meeran NA. Cellular response within the periodontal ligament on application of orthodontic forces. J Indian Soc Periodontol. 2013 Jan;17(1):16-20.

Mehallo CJ, Drezner JA, Bytowski JR. Practical management: nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) use in athletic injuries. Clin J Sport Med. 2006;16:170–174.

Melo C, Almeida F, Lopes S, Teixeira P, Barbosa C, Sequeira A, Miguel C. Vestida de vermelho – um caso de reação medicamentosa. *Nascer e Crescer* 2013; 22(4): 244-247.

Meikle M.C. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod*. 2006 Jun; 28(3):221-40.

Migowski E, Noronha TG. SOMERJ - Sociedade Médica do Rio de Janeiro, Associação médica em revista. 2003; 12: 12.

Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp*. 2011 Abr; 35 (4).

Nanci A. Nanci: histologia oral – desenvolvimento, estrutura e função. Elsevier. 8ª ed; 2013.

Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1994 jul; 106(1):88-95.

Ogawa T, Ishiin N, Toda K, Soma K. Changes in response properties of periodontal mechanoreceptors during tooth movement in rats. *J Med Dent Sci*. 2002; 49 (3): 95-101.

Oliver RG, Knapman YM. Attitudes to orthodontic treatment. *Br J Orthod*. 1985; 12:179–188.

Okeson JP, Falace, DA. Nonodontogenic toothache. *Dent Clin North Am Philadelphia*. 1997; 41 (2): 367-383.

Oshina H, Sotome S, Yoshii T, Torigoe I, Sugata Y, Maehara H, Marukawa E, Omura K, Shinomiya K. Effect of continuous dexamethasone treatment on differentiation capabilities of bone marrow-derived mesenchymal cells. *Bone*. 2007 Oct; 41(4):575-83.

Pachaly JR, Brito HFV. Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens. *A hora veterinária*. 2000; 20 (118): 59-65.

Pachaly JR. Terapeutica por extrapolação alométrica. In: Cubas ZS, Silva JCR & Catão-Dias JL (Org). *Tratado de animais selvagens-Medicina Veterinária*. 1 ed. São Paulo: Roca; 2006: 1215-1223.

Patel S, McGorray SP, Yeziarski R, Fillingim R, Logan H, Wheeler TT. Effects of analgesics on orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011 Jan; 139(1):53-8.

Pichotka J. Funciones metabolicas de los organismos. In: Keidel, W. D. *Fisiologia*. Barcelona: Salvat. 1971; 154-207.

Polat O, Karaman AI, Durmus E. Effects of Preoperative Ibuprofen and Naproxen Sodium on Orthodontic Pain. *Angle Orthodontist*. 2005; 75 (5).

Porter G. The norway rat (*rattus norvergicus*). In: Lanne-Petter W. et al. *The UFAW handbook on the care and manegement of laboratory animals*. 3rd ed. London: Livingstone. 1967; 353-90.

Poveda Roda R, Bagán JV, Jiménez Soriano Y, Gallud Romero L. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Jan 1;12(1):E10-8.

Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinet. is: assessment of adverse reactions. *Rheumatology*. 1999; 38 (1): 4–10.

Rainsford KD. Nimesulide: a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22: 1161-1170.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale: Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

Retamoso LB, Montagner F, Camargo ES, Vitral RW, Tanaka OM. Polarized light microscopic analysis of bone formation after inhibition of cyclooxygenase 1 and 2. *Anat Rec (Hoboken)*. 2010 Feb;293(2):195-9.

Ribeiro AQ, Sevalho G, César CC. Utilização prévia de antiinflamatórios não-esteróide por pacientes encaminhados para endoscopia em um hospital universitário brasileiro. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. Belo Horizonte. 2007; 28 (1): 67-65.

Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008 Feb; 29, 283(9):5866-75.

Rocha RG, Tortamano N, Adde CA, Simone JL, Perez FEG. O controle da dor em odontologia através da terapêutica medicamentosa, Anais do 15º Conclave Odontológico Internacional de Campinas. 2003 Mar-Abr; (104).

Roche JJ, Cisneros GJ, George Acs. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *The Angle Orthodontist*. 1997; 67 (3): 231- 236.

Sachs CJ. Oral Analgesics for Acute Nonspecific Pain. *American Family Physician*. 2005; 71 (5).

Saito S, Rosol TJ, Saito M, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Bone-resorbing activity and prostaglandin E produced by human periodontal ligament cells in vitro. *J Bone Miner Res*. 1990 Oct; 5(10):1013-8.

Salari P, Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Jul; 8(3):169-75.

Santamaria MJ. Biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas. Influência do gênero e dos Bisfosfonatos [tese]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2009.

Sari E, Ölmez H, Gürton U. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, Turkey. 2004; 125 (3): 310-15.

Scheurer PA, Firestone AR, Burgin WB. Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod*. 1996; 18 (4): 349-57

Schneider DA, Smith SM, Campbell C, Hayami T, Kapila S, Hatch NE. Locally limited inhibition of bone resorption and orthodontic relapse by recombinant osteoprotegerin protein. *Orthod Craniofac Res*. 2015 Apr; 18 Suppl 1:187-95.

Schour I, Massler M. The teeth. In: Farris EJ, Griffith JQ. *The rat in laboratory investigation*. 2nd ed. New York: Hafner publishing Co. 1963; 104-65.

Sedgwick CJ. Allometric scaling and emergency care: the importance of body size. In: Fowler, M.E. *Zoo & wild animal medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 1993; 34-37.

Serfl H G, Klages U, Zentner A. Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1998; 114: 684-691.

Shen T, Qiu L, Chang H, Yang Y, Jian C, Xiong J, Zhou J, Dong S. Cyclic tension promotes osteogenic differentiation in human periodontal ligament stem cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Oct; 15;7(11):7872-80.

Silveira D, Franco F, Nascimento I, Salomão M, Araújo T. Alterações periodontais durante a movimentação dentária induzida em ratos, *Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS*. 2006; 21 (54).

Simon AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:500–511.

Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2002 Jun;17(6):963-76.

Solomon DH. NSAIDs: Mechanism of action. UpTo Date. 2007Jun.

Sprogar S, Vaupotic T, Cor A, Drevensek M, Drevensek G. The endothelin system mediates bone modeling in the late stage of orthodontic tooth movement in rats. *Bone*. 2008; 43:740-7.

Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit (BR)*. 2002; 8 (12): 496-503.

Tenorio T, Cruchley A, Hughes FJ. Immunocytochemical investigation of the rat cementoblast phenotype. *J. Periodontal Res., Copenhagen*. 1993 Nov; 28 (6): 411-419.

Thamamonggood TA, Furuya R, Fukuba S, Nakamura M, Suzuki N, Hattori A. Expression of osteoblastic and osteoclastic genes during spontaneous regeneration and autotransplantation of goldfish scale: a new tool to study intramembranous bone regeneration. *Bone*. 2012 Jun;50(6):1240-9.

Tierling VL, Paulino MA, Fernandes LC, Schenkel EP, Mengue SS. Level of knowledge of the compositions of analgesic medication containing aspirin. *Revista de Saúde Pública*. 2004 Apr; 38(2):223-7.

Tong XH, Gu YC, Jiao H, Yu L, Dong SY. Inhibition of gap junctional intercellular communication protects astrocytes from hypoxia/reoxygenation injury. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015 Jan;44(1):67-73.

Tunçer Z, Polat-Ozsoy O, Demirbilek M, Bostanoglu E. Effects of various analgesics on the level of prostaglandin E2 during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*. 2014 Jun;36(3):268-74.

Twine NA, Chen L, Pang CN, Wilkins MR, Kassem M. Identification of differentiation-stage specific markers that define the ex vivo osteoblastic phenotype. *Bone*. 2014 Oct;67:23-32.

Tyrovola JB, Spyropoulos MN, Makou M, Perrea D. Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci*. 2008 Dec;50(4):367-76.

Valero Santiago A, Gonzalez-Morales MA, Martí Guadaño E, (GETNIA) Grupo de Estudio de Tolerancia a Nimesulida en pacientes Intolerantes a AINEs. Tolerance of nimesulide in NSAID intolerant patients. *Allergy*. 2003 Apr; 58 (4):367–368.

Vane JR; Botting RM. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1995; 44: 1-10.

Verna C, Zaffe D, Siciliani G. Histomorphometric Study of Bone Reactions During Orthodontic Tooth Movement in Rats, *Bone*.1999; 24 (4): 371–379.

Vilardi TM. Anti-inflamatórios não esteroidais e sua interferência na movimentação dentária induzida em ratos [dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2011.

Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2 and the Bone Healing Process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Jan; 102 (1): 10-4.

Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother*. 2001 Jan; 35(1):113-5.

Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):646-8.

Xiaoting L, Yin T, Yangxi C. Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy. A systematic review. *Angle Orthodontist*. 2010; 80: 925-932.

Xu H, Han X, Meng Y, Gao L, Guo Y, Jing Y, Ba D. Favorable effect of myofibroblasts on collagen synthesis and osteocalcin production in the periodontal ligament. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014;145:469-79.

Yamashita T, Takahashi N, Udagawa N. New roles of osteoblasts involved in osteoclast differentiation. *World J Orthop*. 2012 Nov; 3(11):175-81.

Yoneda T, Mundy GR. Prostaglandins are necessary for osteoclast-activating factor production by activated peripheral blood leucocytes. *J Exp Med*. 1979;149: 279-83.

Young AN, Taylor RW, Taylor SE, Linnebur SA, Buschang PH. Evaluation of preemptive valdecoxib therapy on initial archwire placement discomfort in adults. *Angle Orthod*. 2006 Mar; 76: 251-259.

Yassen A, Olofsen E, Kan J, Dahan A, Danhof M. Animal-to-Human Extrapolation of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Buprenorphine, *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46 (5): 433-447.

Zhao JY, Shinkai M, Takezawa T, Ohba S, Chung U, Nagamune T. Bone regeneration using collagen type I vitrigel with bone morphogenetic protein-2. *J Biosci Bioeng*. 2009; 107:318-23.

Zhou D, Hughes B, King J. Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indomethacin inhibition. *Arch. Oral Biol., Oxford*. 1997; 42 (10/11): 717-726.

Apêndice

APÊNDICE-A

QUESTIONÁRIO

FÁRMACOS DE PREFERÊNCIA EM PRESCRIÇÃO MEDICAMENTOSA PARA DOR EM TRATAMENTOS ORTODONTICOS

Sou pesquisadora pelo CNPq da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP e venho por meio deste pedir a colaboração dos colegas Ortodontistas, tendo em vista futuramente beneficiar o trabalho dos mesmos, para a realização da pesquisa sobre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais na clínica de ortodontia. Agradeço desde já sua colaboração.

Responda quais os três medicamentos mais receitados a seus pacientes em caso de dor, se necessário, colocando entre parênteses o número de acordo com a ordem do mais utilizado (**1 = mais utilizado; 2 = o segundo mais utilizado; 3 = menos utilizado**):

- () salicilatos: AAS (ácido acetilsalicílico) e diflunisal
 - () nimesulida, sulfonilida
 - () derivados de para-aminofenol: paracetamol (TYLENOL®) e fenacetina (acetofenetidina)
 - () grupo naftilalcanonas: nabumetona
 - () derivados enólicos: piroxicam (Feldene®), tenoxicam (Tilatil®), meloxicam,
 - () derivados de ácido acético: indometacina, sulindaco e glucametacina
 - () derivados carboxílicos e pirrolpirrólicos: etodolaco e ketorolaco
 - () derivados de ácido fenilacético: tolmetina, fenclofenaco, diclofenaco de sódio (Voltaren®, Biofenac®, Dorgen®) e diclofenaco de potássio (Cataflan®)
 - () derivados de ácido fenilntranílico: ácido mefenâmico (Ponstan®) e ácido flufenâmico (Mobilisin®), niflumico, meclofenamico e clonixinato de lisina
 - () derivados de ácido propiônico: ibuprofeno (Motrin®), naproxeno (Naprosyn®), (Naprosyn®), flurbiprofeno, fenoprofeno (Algipron®), oxaprozina
 - () derivados pirazolônicos: dipirona (NOVALGINA®) , fenilbutazona (BUTAZONA®), oxifenilbutazona (TANDERIL®) e feprazona (Zepelan®)
-

Anexo

ANEXO-A

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru****Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais**

CFEPA-Proc. Nº 075/2012

Bauru, 20 de novembro de 2012.

Senhor Professor,

Em atenção à solicitação de Vossa Senhoria para nova análise metodológica, aproveitando o material histológico do projeto de pesquisa intitulado "Anti-inflamatórios não esteroidais e sua interferência na movimentação dentária induzida em ratos", em um novo trabalho denominado INFLUÊNCIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E SELETIVOS COX-2 EM OSTEÓBLASTOS DURANTE A MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA EM RATOS, de autoria de Talca Maria Rodrigues Vilardi, sob sua orientação, informamos que foi enviado ao relator para avaliação e considerado **APROVADO** em reunião desta Comissão realizada no dia 19 de novembro de 2012, considerando não haver impedimentos éticos.

Solicitamos que ao término da pesquisa seja enviado um relatório final com os resultados obtidos para análise e emissão de parecer, o qual poderá ser utilizado para publicação em revistas científicas.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Gustavo Pompeiano Garlet
Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em AnimaisProf. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira
Docente do Departamento de Estomatologia