UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

TAISA MARIA RODRIGUES VILARDI

**Anti-inflamatórios não esteroidais e sua interferência na
movimentação dentária induzida em ratos**

Bauru
2011

TAISA MARIA RODRIGUES VILARDI

**Anti-inflamatórios não esteroidais e sua interferência na
movimentação dentária induzida em ratos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências Odontológicas Aplicadas.

Área de concentração: Patologia Bucal.
Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira

Versão corrigida

BAURU
2011

Vilardi, Taisa Maria Rodrigues

V71a Anti-inflamatórios não-esteroidais e sua
interferência na movimentação dentária induzida em
ratos/ Taisa Maria Rodrigues Vilardi. – Bauru, 2011.

119p. : il. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia
de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira

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

Assinatura:

Comitê de Ética da FOB – USP
Protocolo nº: 005/10
Data: 26 de Março de 2010.

DADOS CURRICULARES

TAISA MARIA RODRIGUES VILARDI

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

O SENHOR é o meu pastor, nada me faltará.

Deitar-me faz em verdes pastos, guia-me mansamente a águas
tranquilas.

Refrigera a minha alma; guia-me pelas veredas da justiça, por amor
do seu nome.

Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal
algum, porque tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me
consolam.

Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos,
unges a minha cabeça com óleo, o meu cálice transborda.

Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias
da minha vida; e habitarei na casa do SENHOR por longos dias.

(Salmos, 23. 1-6)

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos os animais, os
quais tiveram suas vidas entregue a
pesquisa.*

*Se tornando fontes de colaboração para
melhorias e evolução da
saúde!*

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho as maiores riquezas
que tenho em minha vida, pessoas que amo,
que são a razão do meu viver, motivo de
força e para sorrir!*

A Deus

A meus pais, **Sandra e Sebastião (Tú)**

A **Maria Clara e Maria Eugênia**

A minhas irmãs, **Bruna e Larissa**

A minha avó, **Dirce**

A meus tios **Mara e Walter**

Ao meu namorado, **Felipe**

A minha amiga **Maria Carolina**

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por sua grandeza, perfeição, por ser meu amparo e fortaleza.

Aos meus pais, **Sandra e Tú** por todo amor incondicional e confiança em mim depositada. A minha mãe por me ensinar a sonhar, a voar! E ao meu pai por me ensinar a por os pés no chão, ser realista! Minha riqueza, o alicerce da minha vida. Amo vocês!

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

A minha irmã, **Larissa** por existir na minha vida, você é um presente enviado por Deus! Obrigada por dividir seu amor, por sua amizade, pelos momentos divertidos e difíceis. E principalmente pela paciência!

A **Bruna e Vinícius**, por toda amizade e confiança! Pela generosidade, preocupação, carinho, atenção e respeito! Por me ajudarem sempre e por dividirem suas vidas comigo!

A minha avó, **Dirce Bacaro Granada** 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, por me incentivar. Principalmente por estarem ao meu lado sempre (custe o que custar!!).

Ao meu namorado, **Felipe Fernades Koffler** por aumentar a minha família trazendo a **Cristina** e o **Natálio** que são pessoas maravilhosas. Por ser participante, companheiro e me ajudar nesta trajetória. Por ter um caráter admirável, um homem maravilhoso, por ser centrado, racional se tornando um exemplo, um porto seguro! Por ser meu cúmplice, pela paixão e o cuidado comigo!

A amada **Nancy**, por ter me orientado a um caminho lindo de fé e milagres! Por confiar em mim e mudar os caminhos da minha vida e por eu ter vencido mais este obstáculo, devo muito a você!

Ao meu orientador, ao meu mestre com muito carinho, **Prof. Dr. Luís Antônio de Assis Taveira** por me aceitar como integrante do seu grupo, por toda a confiança em mim depositada, pela orientação neste trabalho e por toda a paciência durante este processo de ensino. Por sua amizade, pelo respeito humano, carinho e principalmente por ter um coração tão grande (maior que você!) que te faz ser tão especial!

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

Em especial a **Profa. Dra. Denise Tostes Oliveira** por incentivar a pesquisa, pela confiança e por disponibilizar de sua sala individual e de seus equipamentos eletrônicos para confecção da minha dissertação. Por ser amiga, sincera e pela generosidade dividindo seu rico conhecimento ajudando a melhorar minha vida profissional

As funcionárias da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru

a **Maria Cristina Carrara Filippi (CRIS)** por todo carinho, amizade, apoio e pelo abraço gostoso

a **Fátima Aparecida Silveira (Fafá)** pela generosidade, amizade, 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, **Adriana Caetano, Ana Regina Cassaroto, Alexandre Garcia, Aroldo Almeida, Bruna Vilardi, Bruno Aiello Barbosa, Carine Oliveira, Cristiane Carvalho, Diego Maurício, Eloisa dos Anjos, Érika Pereira, Fernanda Pigatti, Helinton de Lima, Karen Pinke, Kellen Tjioe, Maria Carolina Mussi, Maria Carolina Vaz Goulart, Mariana Rates, Natália Galvão, Patrícia Freitas-Faria, Priscila Lie Toubouti, Roberta Domingues, Samira Salmeron, Simone Faustino, Sylvie Brener e Thais Biassi.**

Em especial aos três mosqueteiros,

a **Bruna Maria Rodrigues Vilardi** por ser minha irmã, amiga, companheira e parceira de vida e trabalho! Por me ajudar, sua fidelidade, por sua cumplicidade, por ser diferente de mim e desta forma me completar.

a **Maria Carolina Vaz Goulart (Preta/Prata)** por ser a minha mais nova irmã, por sua amizade, por permitir que eu fizesse parte da sua vida. Pelos momentos alegres, por sua dedicação em me ensinar sem limites, pela paciência, pela dedicação sem se quer pestanejar. Obrigado por acreditar em mim!

ao **Diego Maurício Bravo Calderón** por aceitar eu e minha família em sua vida e por dividir a sua família conosco! Por sua amizade, respeito, companheirismo, por toda atenção e por ajudar a melhorar meus conhecimento sempre.

Aos meus amigos **Sarah Miquelão e Maurício Spin**, pela amizade, por alegrarem os meus dias e por muitas vezes me lembrarem de que descontraír é preciso!

A toda a família **Back e Travi**, por toda a ajuda, por todo o carinho e amizade cultivada!

A equipe da farmacologia **Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos, Thiago José Dionízio, André Luís da Silva; Vera Lúcia Ruffino Rosa**, por serem solícitos em todos os momentos.

Ao **Dr. Prof. José Roberto Pereira Lauris** por me auxiliar com os dados estatísticos do trabalho

A **todos os funcionários da Secretaria de Pós-graduação** da Faculdade de Odontologia de Bauru.

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

Ao Dr. **Cleverson** e o técnico **Osmar**, por toda a ajuda para finalização de minha dissertação.

Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo, na pessoa do seu diretor, **Prof. Dr. José Carlos Pereira.**

À Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, na pessoa de seu presidente, **Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Conti.**

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.**

Ao CNPq, pelo auxílio pecuniário.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar quais os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mais prescritos entre 100 ortodontistas pesquisados, para alívio da dor durante o tratamento ortodôntico corretivo. E analisar a Influência do mecanismo de ação dos fármacos selecionados e do fármaco nimesulida (seletivo COX-2) durante a movimentação dentária induzida em ratos e nas reabsorções radiculares associadas do ponto de vista celular e tecidual ao microscópio óptico. Foi utilizada uma amostra de 80 ratos albinos da linhagem *Wistar* com cerca de 300g, os quais obtiveram a instalação do aparelho ortodôntico preconizado por Heller e Nanda que era constituído por uma mola de secção fechada ancorada aos incisivos centrais superiores, movimentando mesialmente o primeiro molar superior esquerdo. Os animais foram divididos em quatro grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle (livre de medicamentos) em cada um dos grupos havia 20 animais, os quais foram divididos em subgrupos de acordo com o tempo de tratamento da movimentação dentária induzida: três, cinco e sete dias, submetidos à medicação diariamente. 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 e submetido à análise microscópica por meio de cortes transversais dos molares. Os resultados mostraram que os fármacos de primeira opção na prescrição medicamentosa para dor durante o tratamento ortodôntico foi o paracetamol e a segunda opção o ibuprofeno. As análises microscópicas revelaram durante a movimentação dentária induzida que não houve diferença estatisticamente significativa para as reabsorções radiculares e áreas hialinas com relação ao uso do paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e grupo controle.

Palavras-chaves: Inibidores de ciclooxigenase. Movimentação dentária. Reabsorção da raiz.

ABSTRACT

Antiinflammatory drugs and their impact on tooth movement induced in rats

This aim of this study was to investigate which non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) the most prescribed for pain relief during orthodontic treatment among 100 surveyed orthodontists; also to analyze the influence of the mechanism of action of drugs selected and the drug nimesulide (selective COX-2) during induced tooth movement in rats and associated root resorption in terms of cellular and tissue under an optical microscope. We used a sample of 80 Wistar rats (*Rattus norvegicus, albinus*) weighting about 300g, which obtained the installation of braces recommended by Heller and Nanda who was constituted by a spring anchored to the closed section of the upper central incisors, moving mesially the first left molar. The animals were divided into four groups: paracetamol, ibuprofen, nimesulide and control (drug free). Each group had 20 animals, and they were divided into subgroups according to duration of treatment of induced tooth movement: three, five and seven days, subjected to daily medication. Posteriorly, the animals received lethal doses intramuscular of mixture of muscle relaxant and anesthetic, to collect the material, which was duly processed and subjected to microscopic analysis using transverse sections of the molars. The results showed that the first choice drug prescribed for pain during orthodontic treatment was paracetamol and second option was ibuprofen. Microscopic analysis revealed during induced tooth movement that there was no statistically significant difference in the root resorption and hyaline areas in relation to the usage of paracetamol, ibuprofen, nimesulide and control groups.

Key words: Cyclooxygenase inhibitors. Toothmovement. Root resorption.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Esquema simplificado da produção de prostanóide (tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclina) a partir do metabolismo do ácido araquidônico (AA), modificado a partir de Fitzgerald e Patrono 2001.....	37
Figura 2 -	Rato albino macho da linhagem <i>Wistar</i> com massa corporal com cerca de 300g.....	51
Figura 3 -	Administração de medicação por método de gavagem.....	54
Figura 4 -	Dispositivo para movimentação ortodôntica. A mola de secção fechada se estende do primeiro molar superior até incisivos centrais superiores onde está ancorada.....	56
Figura 5 -	(A) Mesa operatória modificada a partir de Houston (1964) específica para trabalhos intrabucais em ratos. (B) Dispositivo instalado no animal ainda anestesiado.....	59
Figura 6 -	(A) Maxila do animal após decaptação com o dispositivo ainda instalado. (B) Microtomografia de uma secção transversal da hemi-maxila do animal em estudo, ilustrando as raízes do primeiro molar superior, segundo molar superior e terceiro molar superior.....	60
Figura 7 -	Fotomicrografia em HE corte transversal da maxila do rato hemi-arco esquerdo na região cervical das raízes do primeiro molar superior. 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).....	62
Figura 8 -	Figura 8 – Fotomicrografia HE, objetiva 10X. Quantificação do percentual de áreas hialinas: contorno (linha verde clara) do limite mais externo do cemento (256460,6 μm^2) e delimitação (linha verde clara) do trabeculado ósseo na periferia do	

	ligamento periodontal (544040,17 μm^2) para calcular a área total do ligamento periodontal (LP). Osso alveolar (OA), polpa (P), cimento (C), dentina (D), área hialina (flechas vermelhas - AH), sentido da força (flecha amarela -F).....	64
Figura 9 -	Fotomicrografia em HE, objetiva 20X. Às áreas hialinas (flechas vermelhas) em região de pressão. Em destaque (quadrado pontilhado vermelho), objetiva 40X, contorno do limite mais externo das áreas hialinas (linha azul) com seus respectivos valores (azul) em micrômetros quadrados.....	65
Figura 10 -	Fotomicrografia HE, objetiva 10X. Delimitação da área mais externa da polpa (P) (linha verde escuro de valor 33063,14 μ^2) e contorno da área mais externa do cimento (C) (linha verde clara com valor de 320187,42 μ^2). Na área de reabsorção radicular (circulo pontilhado amarelo) fez-se a simulação do contorno mais externo da raiz (linha pontilhada verde). Dentina (D), osso alveolar (OA), ligamento periodontal (LP), sentido da força (seta amarela F).....	66
Figura 11 -	Raiz distovestibular do grupo controle (C) e nimesulida (N) para os períodos de três (A/D objetiva 10X), cinco (B/E objetiva 10X) e sete dias (C/F objetiva 40X/10X), reabsorções radiculares (pontilhado amarelo); sentido da força (flecha azul - F).....	75
Figura 12 -	Raiz distovestibular do grupo paracetamol (P) e ibuprofeno (I) para os períodos de três (A/D objetiva 10X), cinco B/E objetiva 20X (fig. E – reabsorção radicular associada a canal radicular) e sete dias (C/F objetiva 20X), reabsorções radiculares (pontilhado amarelo); sentido da força (flecha azul- F).....	77
Figura 13 -	Raiz distovestibular do grupo controle (C) e nimesulida (N) para os períodos de três (A/D objetiva 10X/40X), cinco (B/E objetiva 10X/40X) e sete dias (C/F objetiva 20X/40X). Sentido da força (flecha azul -F); áreas hialinas (flecha vermelha).....	83

- Figura 14 -** Raiz distovestibular do grupo paracetamol (P) e ibuprofeno (I) para os períodos de três (A/D objetiva 20X), cinco (B/E objetiva 20X/40X) e sete dias (C/F objetiva 20X/40X). Sentido da força (flecha azul -F); áreas hialinas (flecha vermelha)..... **85**
- Figura 15 -** Primeiro molar dos ratos em microscopia eletrônica de varredura, o dente apresenta forma trapezoidal e cinco a seis raízes..... **89**

- GRÁFICOS

- Gráfico 1 -** Fármaco (AINE) de primeira escolha para o alívio da dor durante o tratamento ortodôntico nas prescrições medicamentosas realizadas por cirurgiões-dentistas especialistas em ortodontia.... **70**
- Gráfico 2 -** Fármaco (AINE) de segunda escolha para o alívio da dor durante o tratamento ortodôntico nas prescrições medicamentosas realizadas por cirurgiões-dentistas especialistas em ortodontia..... **70**
- Gráfico 3 -** Comparação das médias dos percentuais de reabsorções radiculares em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária induzida de três, cinco e sete dias..... **73**
- Gráfico 4 -** Comparação das médias dos percentuais das áreas hialinas em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária de três, cinco, e sete dias..... **81**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Principais grupos químicos dos AINEs.....	38
Tabela 2 -	Efeitos colaterais mais comuns e frequentes dos AINEs.....	40
Tabela 3 -	Médias percentuais de reabsorções radiculares em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária induzida de três, cinco e sete dias.....	71
Tabela 4 -	Média percentual dos grupos, da interação entre estes e os tempos analisados.....	72
Tabela 5 -	Médias percentuais de reabsorções radiculares dos grupos experimentais e controle para os períodos de três, cinco e sete dias.....	72
Tabela 6 -	Médias percentuais de reabsorções radiculares através da comparação entre tempos de movimentação dentária induzida dos grupos experimentais e controle.....	72
Tabela 7 -	Médias dos percentuais das áreas hialinas em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária induzida de três, cinco e sete dias.....	79
Tabela 8 -	Média dos grupos, da interação entre grupos e tempos.....	80
Tabela 9 -	Comparação das médias dos percentuais de áreas hialinas entre grupo e seus respectivos período de movimentação dentária induzida.....	80
Tabela 10 -	Comparação das médias dos percentuais de áreas hialinas entre grupo e seus respectivos período de movimentação dentária induzida.....	81

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ASA	ácido acetilsalicílico
COX	Cicloxygenase
COX-1	Cicloxygenase 1
COX-2	Cicloxygenase 2
PGG 2	Prostaglandina tipo G 2
PGH 2	Prostaglandina 2
PGI 2	Prostaciclina 2
TBA	Tromboxana

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetros
Cn	Centinewtons
g	grama
mg	miligramas
ml	mililitro
ml/kg	mililitro por quilograma
mm	milímetros
h	hora
µm	micrómetro
µm²	micrómetro cuadrado
Lm	Lúmen

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA E REABSORÇÕES RADICULARES	31
2.2	MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA E O USO DOS ANTI- INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS	33
2.3	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS	35
2.4	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES MAIS UTILIZADOS NO ALÍVIO DA DOR DURANTE A MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA	40
2.4.1	paracetamol	41
2.4.2	ibuprofeno	42
2.4.3	nimesulida	43
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	56
4.5	DISPOSITIVO PARA A MOVIMENTAÇÃO	56
4.6	INSTALAÇÃO E ATIVAÇÃO DO DISPOSITIVO ORTODÔNTICO	57
4.7	ANÁLISE MICROSCÓPICA	62
4.8	ANÁLISE DOS RESULTADOS	63
4.8.1	Análise histomorfométrica	63

4.8.2	Quantificação do percentual de áreas hialinas	63
4.8.3	Quantificação do percentual de reabsorção radicular	65
4.8.4	Análise estatística	66
5	RESULTADOS	67
5.1	MEDICAÇÕES	69
5.2	REABSORÇÕES RADICULARES	71
5.3	ÁREAS HIALINAS	79
6	DISCUSSÃO	87
7	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES	113
	ANEXOS	117

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A Ortodontia é uma especialidade dentro da Odontologia que confere a seus pacientes a prevenção e correção das más oclusões, muitas vezes evitando problemas de saúde futuros, tornando a boca mais saudável e proporcionando uma aparência mais agradável. Além disso, com o aperfeiçoamento da estética, têm-se uma contribuição para a valorização do ego e consequente melhorias na qualidade de vida do indivíduo (ADACHI et al., 1994).

A busca do homem pela correção estética e sua curiosidade pelo saber, tem contribuído para o desenvolvimento e renovação nos mecanismos ortodônticos. Ao longo da história da Odontologia diversos desbravadores colaboraram para a construção do conhecimento que existe hoje, inclusive em relação aos aspectos materiais, o que tornou possível todas as invenções das quais desfrutamos atualmente e este processo continua.

A primeira recomendação documentada para o uso de forças por motivos ortodônticos data de um ano depois de Cristo (1 d.C.) por Celsus, que sugeriu a aplicação de pressão com os dedos na tentativa de alinhar os dentes (WEINBERGER, 1926). Após dezessete séculos, Fauchard foi o primeiro a publicar descrição e ilustração de um aparelho ortodôntico de forças geradas por ligaduras as quais eram utilizadas para amarrar os dentes a um arco rígido (WEINBERGER, 1926). Delabbare em 1815 observou dor e inchaço dos tecidos paradentários após a aplicação de forças ortodônticas nos dentes, a partir daí introduziu-se a noção de que inflamação é parte integrante do movimento ortodôntico e que o movimento do dente é devido, pelo menos em parte, à flexão de osso alveolar por forças aplicadas (FARRAR, 1888). Esta última hipótese foi apoiada em 1982 por Wolff o qual afirmou que a arquitetura interna do osso é ditada pelas forças mecânicas que agem sobre ele.

O primeiro relatório publicado por Sandstedt sobre histomorfologia dos tecidos ao redor dos dentes movimentados experimentalmente, foi por volta dos anos de 1904 e 1905, onde foi observado o crescimento de osso novo na área em que o ligamento periodontal era distendido e reabsorções ósseas na região de compressão do ligamento periodontal. A morte celular ocorreu quando a força aplicada foi excessiva e houve reabsorção do osso alveolar como resultado da

atividade osteoclástica nos espaços adjacentes a medula. Concluindo, portanto, que as alterações teciduais causadas por forças induzidas se restringia ao ligamento periodontal e sua margem de osso alveolar.

Reitan (1947 a 1971), durante cerca de 30 anos, teve como objeto de estudo a movimentação dentária induzida, que junto a sua equipe, direcionou seus trabalhos aos aspectos morfológicos do movimento dentário em humanos e em animais, para análise do ligamento periodontal em relação aos efeitos da idade, características do tecido ósseo, duração e direção das forças. Os autores atribuíram às respostas encontradas, as diferentes variáveis na composição estrutural do osso alveolar, como a densidade, distribuição dos espaços medulares, distribuição celular e constituição da matriz do ligamento periodontal.

Nanda e Heller em 1979 através de seu método experimental, utilizando força ortodôntica em ratos, aplicada no primeiro molar superior direito, ligado por uma mola ortodôntica distendida aos incisivos, influenciaram por anos pesquisas e o desenvolvimento científico, favorecendo a conscientização na prática ortodôntica (CONSOLARO 2005; HELLER; NANDA, 1979; KOHNO et al., 2002; MACAPANPAN; WEINMANN; BRODIE, 1954; MALDONADO, 2009; MARTINS-ORTIZ, 2004; OGAWA et al., 2002; RYGH, 1972, 1976, 1986; SANTAMARIA, 2009; SILVEIRA, 2006; VERNA; MELSEN, 2003; VERNA; ZAFFE; SICILIANI, 1999).

Durante o período de movimentação ortodôntica dores ou sensibilidade exacerbada ao menor toque podem surgir (MICHELOTTI; FARELLA; MARTINA, 1999).

A sintomatologia dolorosa é relativamente comum dentro da odontologia, mostrando-se como um sinal importante de alerta que algo não vai bem ao nosso sistema fisiológico (ROCHA, 2003).

A dor é um fenômeno multidimensional e possui componentes sensitivos, emocionais e cognitivos (FRUTOSO; CRUZ, 2004). Sua intensidade e frequência geram desconfortos físicos e psicológicos que dificultam o desenvolvimento das atividades cotidianas, trazendo sensações desagradáveis, muitas vezes temidas, e se desenvolvidas a intensidades e frequências além do suportável, pode exceder seu caráter de advertência e comprometer seriamente a qualidade de vida do indivíduo.

A Associação internacional de estudos da dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP) define a dor como uma experiência emocional,

sensitiva, de caráter desagradável, provocada ou não por lesão real ou em potencial dos tecidos do organismo (American Psychiatric Association, 1994). A intensidade pode variar de um indivíduo para outro, o que torna natural a busca pela tentativa de evitar ou eliminar a dor (ROCHA, 2003).

Na prática clínica, durante a aplicação da força ortodôntica, os pacientes podem apresentar ocorrência de dores locais, cefaléias e dores faciais (SCHEURER et al., 1996). Michelotti, Farella e Martina (1999) afirmam que além da dor causada devido ao tratamento ortodôntico e cefaléia, são relatados também dores musculares, principalmente em pacientes que usam casquete, elásticos intermaxilares ou separadores ortodônticos. Dentro deste contexto, a Ortodontia mostra-se bastante intensificadora, pois pesquisas revelam que quando realizado o ajuste do aparelho ortodôntico pode haver quadros dolorosos geralmente depois de 2 horas após a aplicação da força, e alcança o pico em 24 horas, podendo durar por aproximadamente 5 a 7 dias (BERGIUS; KILIARIDIS; BERGGREN, 2000; NGAN et al., 1989; POLAT; KARAMAN; DURMUS, 2005; SCHEURER et al., 1996;).

A dor percebida durante a movimentação dentária em Ortodontia tem sido atribuída a alterações no periodonto como pressão, isquemia, inflamação e edema, porém, existem evidências clínicas recentes sugerindo que os elementos da polpa dentária podem ter alguma associação com essa dor (LEAVITT et al., 2002).

Nos últimos anos, estudos (FRACALOSSI, 2009; MALDONADO, 2009; MARTINS-ORTIZ, 2004; SANTAMARIA, 2009) tem analisado os fenômenos da movimentação dentária induzida em ratos tornando possível a observação das alterações decorrente deste fenômeno no ligamento periodontal através da microscopia. Seguindo esta linha de trabalho, Maldonado (2009), associou o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como o ácido acetilsalicílico e o acetaminofeno em períodos de tempo curtos e longos. Pois os AINEs têm sido alvo para investigações em função da sua possível interferência durante a movimentação dentária induzida (ARIAS, 2006; KEHOE, 1995; KRISHNAN, 2006).

Baseado na linha de pesquisa de movimentação dentária induzida em ratos, o atual trabalho visou utilizar dados reais, aplicando questionários a ortodontistas para saber quais seriam os AINEs mais utilizados em prescrições medicamentosas no caso de dor durante os tratamentos ortodônticos. E realizou-se a administração destes fármacos e do nimesulida nos animais do estudo, por um período de tempo semelhante ao utilizado pelos pacientes durante o tratamento

ortodôntico. Na busca de resultados mais precisos, fez-se a padronização de todos os constituintes do trabalho para que assim pudéssemos colher dados significantes para a possível melhora da eficiência dos tratamentos clínicos ortodônticos.

Com todas estas informações torna-se notório que durante anos discussões e estudos sobre a movimentação dentária induzida foram realizados e estas pesquisas contribuíram para o conhecimento e para o fundamental papel do cirurgião-dentista, o qual objetiva realizar um trabalho bem sucedido e satisfatório ao paciente, além de orientar a forma de higienização e preservação da estrutura ortodôntica, auxiliando na adaptação quanto ao uso, e diversas formas do indivíduo lidar com a sensibilidade, pois, os cuidados devem ser de ambas as partes.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA E REABSORÇÕES RADICULARES

Considera-se movimento dentário induzido as movimentações dentárias provocadas e não somente as ortodônticas. Estas movimentações ocorrem como resultado da aplicação de forças nos dentes, levando a uma resposta adaptativa, ou seja, remodelação óssea na tentativa de adaptar a forma do osso às demandas funcionais e mecânicas exercidas sobre ele, processo este que caracteriza a homeostasia óssea (CUOGHI, 1997; MOSTAFA, 1983; REITAN, 1964; RODAN, 1998ab).

O movimento dentário induzido é desencadeado por outros estímulos normalmente oriundos de forças liberadas por dispositivos adaptados aos dentes, geralmente um processo mecânico, diferente do processo fisiológico, o qual ocorre durante o movimento de erupção dos dentes ou seus movimentos de deslocamento durante o crescimento (CONSOLARO, 2005).

A maior parte do processo de movimentação é mediada pelo ligamento periodontal, onde ocorre a inflamação. Esta inflamação se desenvolve devido à ativação de células inflamatória e consequente liberação de mediadores químicos, os quais apresentam importante função sobre os tecidos mineralizados (LARA, 2003; TØNDER, 1983). Esse processo é resultado da compressão de células do ligamento periodontal e extravasamento do fluido do periodonto para os espaços medulares, nesta área de compressão ocorrem à liberação de fatores químicos e elétricos das fibras nervosas que desencadeiam uma resposta inflamatória a qual modifica a microcirculação, promovendo o processo de vasodilatação e migração leucocitária a partir dos capilares sanguíneos (CONSOLARO, 2005; PERINETT et al., 2002; VANDEVSKA-RADUNOVIC; KVINNSLAND; KVINNSLAND, 1998;).

Os processos de remodelação e de reabsorção óssea são controlados por osteoclastos e osteoblastos, este conjunto de células recebe o nome de unidades osteorremodeladoras 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 e os osteoblastos iniciem o processo de reabsorção na face de compressão. As lacunas ou depressões causadas pela atividade osteoclástica são denominadas de Lacunas de Howship (ATTAL et al., 2001; CHO; GARANT, 2000; CONSOLARO, 2005; JUNQUEIRA et al., 2001; KAKU et al., 2001; MABUCHI, 2002;).

Na área de tração, o espaço periodontal se torna amplo com figuras de mitose e aumento do número de células, o que resulta em uma atividade osteoblástica com deposição de tecido osteóide e posterior mineralização, além da remodelação das fibras colágenas (CONSOLARO, 2005; HAMAYA et al., 2002; HELLER; NANDA, 1979; MACAPANPAN; WEINMANN; BRODIE; KUFTINEC, 1954; MC CULLOCH; MELCHER, 1983; RYGH, 1972, 1976, 1986).

Durante a movimentação dentária também pode ocorrer reabsorção cementária, embora os cementoblastos, células que ficam na superfície radicular, sejam mais resistentes por não possuírem em sua membrana receptores para os estimuladores da reabsorção óssea. Durante o processo de movimentação dentária induzida a área de compressão sofre alteração da microcirculação local resultando em hipóxia. Em função da hipóxia é desencadeado morte e fuga celular do local afetado. Desta forma a matriz extracelular (MEC) local sofre alteração bioquímica e organizacional de seus componentes e em consequência, áreas de maior concentração proteica com união de densos feixes colagênicos são formadas. Estas áreas são denominadas transformação hialina da matriz ou áreas hialinas da matriz, a qual apresenta aspecto eosinofílico homogêneo e são pobres em células. (CONSOLARO, 2005; TENÓRIO, 1993).

A remodelação do cemento esta associada com a remodelação do ligamento periodontal e do osso alveolar, pois ao mesmo tempo em que o ligamento se adapta (rapidamente) ao *turnover* ósseo as camadas adicionais de cemento são depositadas de acordo com a orientação das fibras de Sharpey (TENÓRIO, 1993).

A reabsorção radicular externa é o resultado de uma complexa combinação da biologia individual e dos efeitos das forças mecânicas, sendo

definida como um processo patológico ou fisiológico, resultando na perda de cimento e dentina (YOUNIS et al., 2008).

Nos processos de reabsorção a quantidade e severidade de material radicular perdido variam bastante, podendo atingir o cimento, a dentina e até mesmo a polpa nos casos mais graves. Quando a dentina é acometida, o processo torna-se irreversível (BREZNIAK; WASSERSTEIN, 1993; GANDA; MAZZIEIRO; BATISTA, 2009).

O uso do aparelho ortodôntico além de oferecer o desconforto após a ativação também pode trazer o risco de reabsorções radiculares externas, já que o fator etiológico mais frequente é a movimentação dentária induzida (GANDA; MAZZIEIRO; BATISTA, 2009). Estas reabsorções também podem ser chamadas de reabsorções radiculares inflamatórias induzidas ortodonticamente, devido ao processo inflamatório asséptico extremamente complexo (BREZNIAK; WASSERSTEIN, 2002).

2.2 MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA E O USO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

O dente está ligado ao osso através das fibras do ligamento periodontal. Entre as fibras estão fibroblastos, vasos, nervos e parte geleificada da matriz extracelular. Os cementoblastos e osteoblastos estão nas superfícies radiculares e ósseas. O deslocamento dentário se faz principalmente às custas da compressão do ligamento periodontal sobre a superfície óssea alveolar nas áreas de pressão. Também ocorre deformação da crista óssea alveolar a qual sede um pouco na porção cervical, contribuindo para o deslocamento dentário, capacidade esta denominada de deflexão (CONSOLARO, 2005).

Durante o tratamento ortodôntico, normalmente são utilizadas drogas anti-inflamatórias para o alívio das dores e para o desconforto das primeiras horas após ativação do aparelho (LAW et al., 2000). Estas medicações diminuem ou eliminam a dor, porém podem prejudicar a movimentação dentária (WALKER; BURING, 2001).

A assessoria de comunicação da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - FORP da Universidade de São Paulo - USP em 2006 mostrou a pesquisa de Magdalena et al., em que evidenciaram a relação entre os ajustes realizados nos aparelhos ortodônticos e as estruturas cerebrais. Quando era realizada a

manutenção do aparelho pelo cirurgião-dentista, as estruturas nociceptivas - aquelas que captam os sinais de dor eram ativadas mais intensamente nos dias que se seguem a esta manutenção. Quando a força imposta no ajuste se prolonga, há um aumento gradual da participação de estruturas antinociceptivas, ou seja, aquelas que filtram a dor. A ação das cininas sobre as terminações nervosas geram o desconforto e são potencializadas pelas prostaglandinas que são produzidas pelas células estressadas (compressão, hipóxia, hiperfunção) no local da agressão e têm uma vida útil de um a três dias.

A sensação gerada pelo ajuste ortodôntico traz algumas vezes a importância da prescrição de medicamentos analgésicos (BERGIUS; KILIARIDIS; BERGGREN, 2000; BRADLEY et al., 2007; ROCHA et al., 2003).

Os pacientes normalmente realizam a automedicação, e este hábito esta 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 (ARRAIAS et al., 1997).

Sendo assim, a orientação é necessária quanto ao 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).

Nos últimos anos, estudos têm associado movimentações dentárias induzidas a medicamentos na tentativa de buscar respostas às dúvidas presente no dia a dia de profissionais. Seguindo esta linha de pesquisa Martins-Ortiz, (2004) analisou a influência dos bisfosfonatos durante a movimentação dentária induzida em primeiro molar superior de ratos em períodos de três, cinco, sete e nove dias. Desta forma, verificou que administração do fármaco durante a odontogênese auxiliava no período de rizogênese favorecendo uma maior resistência do cimento e dentina à reabsorções radiculares, porém não alterava a movimentação dentária e as propriedades mecânicas do osso.

Fracalossi (2007) analisou a influência dos alendronatos durante a movimentação dentária induzida em primeiro molar superior de ratos em períodos de três, cinco, sete e nove dias, utilizando dispositivo ortodôntico ativado concluindo que as análises microscópicas são melhores em cortes transversais, o que possibilitou verificar que as áreas hialinas estavam bem evidentes ao quinto dia de

movimentação e as reabsorções radiculares estavam exuberantes ao nono dia. E os fenômenos da movimentação são melhor analisados na raiz distovestibular do primeiro molar, onde são mais intensos. Em 2009 Santamaria seguiu a mesma linha de estudo e metodologia e constatou que o alendronato não alterava morfológicamente a qualidade óssea alveolar.

Ainda no ano de 2009, Maldonado analisou a influência de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como o acetaminofeno e ácido acetilsalicílico durante a movimentação dentária induzida e verificou que os fármacos com uso por curtos e longos períodos de tempo não alteraram os percentuais de áreas hialinas e reabsorções radiculares, concluindo que estes fármacos não afetam a movimentação ortodôntica e nem influenciam na frequência e severidade das reabsorções dentárias associadas.

Normalmente os AINEs são comercializados sem a necessidade de prescrições. A venda livre e associações medicamentosas estão disponíveis no mercado farmacêutico (BRICKS, 1998; RIBEIRO; SEVALHO; CÉSAR, 2007). Também podem ser encontrados em ambientes fora de estabelecimentos farmacêuticos, como 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).

2.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

O grupo mais comum de medicamentos usados na Ortodontia para o controle da dor ou desconforto após a movimentação ortodôntica são os AINEs, (KRISHNAN; DAVIDOVITCH, 2006). Estes fármacos são bastante eficazes no alívio sintomático de dor e edema, além de terem fácil acesso em postos de saúde, amiúde são tomados sem prescrição para outros tipos de dores menores (BRICKS, 1998).

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 ciclooxygenase 2 (COX-2), desempenham um papel significativo. Os AINEs reduzem, mas não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios (HARDMAN, 1996), 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 (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

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 (RANG et al., 2008).

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 (RANG et al., 2001).

Em relação a COX-3 ainda não se sabe realmente se ocorre no homem em forma funcional (RANG et al., 2008).

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 (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 (BROOKS et al., 1999; FITZGERALD; PATRONO, 2001).

Figura 1 – Esquema simplificado da produção de prostanóide (tromboxanas, prostaglandinas e prostaciclina) a partir do metabolismo do ácido araquidônico (AA), modificado a partir de Fitzgerald e Patrono 2001

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, 1998). 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, 1998).

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 (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006). Os AINEs estão indicados em processos clinicamente relevantes em que edema e disfunção trazem desconforto ao paciente e não devem ser escolhidos quando o processo odontológico acarreta apenas dor, nesse caso optar por analgesia de intensidade adequada. Além disso, não se deve administrar anti-inflamatório em conjunto com antibióticos em processos infecciosos, pois mesmo potentes os anti-inflamatórios não inibem o crescimento bacteriano que determina a manutenção da irritação local, sendo ideal tratar com antimicrobianos (WANNMACHER, FERREIRA, 1999). Através dos dados da Tabela 1 é possível observar que o grupo químico dos AINEs é amplo.

Tabela 1 – Principais grupos químicos dos AINEs:

salicilatos	ASA (ácido acetilsalicílico), diflunisal
derivados pirazolonicos	aminofenazona, fenilbutazona, azapropazona
derivados de para-aminofenol	acetaminofeno
derivados de ácido acético	indometacina, sulindaco, glucametacina
derivados carboxílicos e pirrolopirrólicos	etodolaco, ketorolaco
derivados de ácido fenilacético	diclofenaco, aclofenaco, tolmetina, fenclofenaco
derivados de ácido n-acetilnitrílico	ácido mefenâmico, niflumico, meclofenamico, clonixinato de lisina
derivados de ácido propiônico	ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, oxaprozina
derivados enólicos	piroxicam, meloxicam, tenoxicam
nimesulida, sulfonamida	
grupo naftilcanonas	nabumetona

Os AINEs, em maior ou em menor grau, apresentam efeitos indesejáveis especialmente em idosos, embora os medicamentos mais modernos apresentem menos ações adversas. A idade em geral se correlaciona a probabilidade maior de desenvolver sérias reações adversas a estes fármacos, mostrando a necessidade de cuidado ao administrar uma menor dose inicial nestes casos (BURKE; SMYTH, 2006).

O uso prolongado desses fármacos pode causar distúrbios renais em pacientes que já tenham problemas de perfusão ou disfunção renal (RANG et al., 1998). Em alguns casos pode haver a intolerância aos AINEs com manifestações diversas como laringoespasma, broncoespasmo, dermatite, urticária, angioedema, hipotensão e choque anafilático. Estas reações acontecem pela inibição da ciclooxigenase com desvio da rota de degradação de ácido araquidônico para síntese de leucotriênos (Figura 1) (INSEL, 1996).

Indivíduos cardiopatas e hipertensos também devem manter alguns cuidados quanto ao uso destes fármacos, pois apresentam uma maior capacidade de reter líquidos. Além disso, os AINEs são antiagregantes plaquetários, e agem atravessando a barreira placentária, podendo ser teratogênico se utilizado em altas doses. Pode também prolongar o trabalho de parto (prostaglandina relacionadas à contração uterina) e se utilizados junto com outros medicamentos podem ter seus efeitos potencializados (anticoagulantes, fibrinolíticos e outros antiplaquetários) (DIONNE; GORDON, 1994). Os efeitos colaterais mais comuns e frequentes dos AINEs podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Efeitos colaterais mais comuns e frequentes dos AINEs

SISTEMA	MANIFESTAÇÕES
RENAL (por inibição da COX-1)	Retenção de sal e água, edema, piora da função renal em pacientes renais/cardiácos ou cirróticos, menor eficácia dos diuréticos, redução da excreção de uratos (especialmente com ácido acetilsalicílico), hiperpotassemia
SNC (por inibição da COX-1)	Cefaléia, vertigem, tonturas, confusão, depressão, redução do limiar convulsivo, hiperventilação (salicilatos)
PLAQUETAS (efeitos colaterais reduzidos com os fármacos seletivos para COX 2)	Inibição da ativação plaquetária, propensão a equimoses, maior risco de hemorragias
ÚTERO (por inibição da COX-1)	Prolongamento da gestação, inibição da parturição
HIPERSENSIBILIDADE (por inibição da COX-1)	Rinite vasomotora, edema angioneurótico, asma, urticária, rubor, hipotensão, choque anafilático
VASCULAR (por inibição da COX-1)	Fechamento do canal arterial

Fonte: Burke, A, Smyth, EM. & Fitzgerald, GA. Analgesics and antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edn. Eds Brunton, L.L., Lazo, J.S. & Darker, K.L., pp. 671–715. McGraw-Hill, New York; 2006.

2.4 ANTI-INFLAMTÓRIOS NÃO ESTERÓIDES MAIS UTILIZADOS NO ALÍVIO DA DOR DURANTE A MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA

As prostaglandinas são mediadores químicos decorrentes 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).

2.4.1 paracetamol

O paracetamol é uma alternativa eficaz ao ácido acetilsalicílico como analgésico-antipirético, seus efeitos anti-inflamatórios são muito mais fracos, no entanto não pode ser utilizado como um substituto adequado aos salicilatos e AINEs 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. Entretanto a *overdose* aguda pode causar lesão hepática grave e o número de envenenamento acidental continua a crescer (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

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 anti-inflamatórias. Por não compartilhar os efeitos adversos gástricos ou plaquetários dos outros AINEs, algumas vezes não é classificado absolutamente como AINEs (MARSHALL, 1987; RANG; DALE; RITTER, 2008).

Os AINEs agem bloqueando a COX-1 e COX-2, já o paracetamol acredita-se que iniba a COX-3. Sua ação é maior 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 adverso dos 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 (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

2.4.2 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 no hipotálamo fazendo com que seu limiar volte aos patamares mais baixos com consequente normalização da temperatura (MIGOWSKI; NORONHA, 2003). A venda deste medicamento é realizada em comprimidos contendo 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 (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

O ibuprofeno mostrou ser preferência como analgésico para o desconforto ou dor causada pela movimentação ortodôntica após os ajustes periódicos e em analgesias como cefaléias, dismenorréias, metástase óssea e dor pós-operatória por um curto prazo (NGAN et al., 1994; RANG; DALE; RITTER, 2006). Apesar de este fármaco apresentar efeitos adversos, principalmente os gastrintestinais, 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, retenção de líquidos e edema também já foram observados. Em casos mais graves de desenvolvimento de distúrbios oculares, sugere-se o interrompimento do uso da medicação (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

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 pode ser feita com cautela.

2.4.3 nimesulida

A nimesulida é um seletivo COX-2. A enzima COX-2 é indutível, pois sua produção é induzida nos locais de inflamação pelas citocinas e endotoxinas, geralmente indetectável na maioria dos tecidos sob condições fisiológicas normais. Sua expressão é aumentada em processos inflamatórios e 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; WEYAND; WORTAMANN, 2001; RANG; DALE; RITTER, 2008; 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 (BENNETT, 1999; BENNET; VILLA, 2000; BURKE et al., 2006; RAINSFORD, 1999, 2006; RANG; DALE; RITTER, 2008). Quando comparada com os outros AINEs mostra boa segurança e tolerabilidade, além de possuir um modo de ação multifatorial no tratamento da dor, com ação analgésica rápida, inflamação e febre (BENNETT, 1999; HELSINN, 2007).

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 reduzir a formação de prostaglandinas nas áreas inflamadas (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006).

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

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo propôs-se a:

- Analisar quais são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mais utilizados por profissionais em Ortodontia na prescrição medicamentosa para dor durante a movimentação ortodôntica.
- Verificar a influência dos fármacos selecionados (paracetamol/ibuprofeno), do fármaco pré-determinado nimesulida e do grupo controle durante a movimentação dentária induzida em ratos e nas reabsorções radiculares associadas, do ponto de vista celular e tecidual ao microscópio óptico.
- Com os dados adquiridos comparar microscopicamente os efeitos biológicos dos grupos experimentais.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos realizados durante este trabalho obedecem 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*), com 90 dias de vida, com massa corporal de aproximadamente 300g cada (Figura 2). Estes animais foram obtidos junto ao Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

Figura 2– 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; RYGH, 1972, 1976, 1986; SANTAMARIA, 2009; SILVEIRA, 2006; VERNÁ; MELSEN, 2003; VERNÁ; 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 ocorreu de acordo com 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® (Evisalis 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 esses dispositivos 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 por meio de um questionário (ver Apêndice 1), 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 menos utilizado e 3- para o fármaco dificilmente utilizado).

Os fármacos selecionados pelos dentistas especialistas em Ortodontia, de acordo com a intensidade de uso, foram o paracetamol (derivados de para-aminofenol) e o ibuprofeno (derivados de ácido propiônico) (ANVISA 2011), os quais agem inibindo a ciclooxygenase 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., 2008). Optou-se por selecionar um terceiro fármaco, a nimesulida (ANVISA 2011) que é um anti-inflamatório não esteroide seletivo para ciclooxygenase 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., 2001; VALERO; 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. Os outros cinco animais restantes em cada um dos sub-grupos serviram de reserva em caso de incidente com os demais animais

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 (PACHALY, 2000; PACHALY, 2006; PICHOTKA, 1971; MAHMOOD, 2007; SEDGWICK, 1993; YASSEN, 2007).

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 (Figura 3), acoplando 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.

Figura 3 – Administração de medicação por método de gavagem

Fonte: http://www.ulbrajp.edu.br/site/index.php?option=com_content&view=article&id=1514:15122010-biomedicina-realiza-experimentos-em-ratos&catid=101:noticias&Itemid=293.

O paracetamol, para um ser humano com peso médio de 70kg a dose limite diária é de 3000mg, mas para os animais deste experimento com peso médio de 300g a dose limite de prescrição é de 9000mg. Respeitando estes dados foi feito o calculo da quantidade por dia de paracetamol 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.

O ibuprofeno, para um ser humano com peso médio de 70kg a dose limite de prescrição é de 3200mg, mas para os animais deste experimento com peso médio de 300g a dose limite diária foi de 9600mg. Respeitando estes dados foi feito o calculo da quantidade de ibuprofeno necessária por dia 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 nimesulida, para um ser humano com peso médio de 70kg a dose limite de prescrição é de 400mg, mas para os animais deste experimento com peso médio de 300g a dose limite diária foi de 1200mg. Respeitando estes dados foi feito o cálculo da quantidade de nimesulida necessária por dia 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.

- **Grupo controle:**

Grupo contendo um total de 20 animais: cinco para cada período de movimentação dentária induzida com três, cinco e sete dias. Com administração de 0,2ml de água destilada para cada animal, realizada a cada 24 horas com início 12 horas após a instalação e ativação do dispositivo de movimentação dentária. A água destilada foi utilizada para simular a medicação administrada aos outros animais.

- **Grupo experimental paracetamol:**

Grupo contendo um total de 20 animais: cinco para cada período de movimentação dentária induzida com três, cinco e sete dias. Com administração de 38,57mg do fármaco para cada animal, realizada a cada 24 horas, com início 12 horas após a instalação e ativação do dispositivo de movimentação dentária.

- **Grupo experimental ibuprofeno:**

Grupo contendo um total de 20 animais: cinco para cada período de movimentação dentária induzida com três, cinco e sete dias. Com administração de 41,14mg do fármaco para cada animal, realizada a cada 24 horas, com início 12 horas após a instalação e ativação do dispositivo de movimentação dentária.

- **Grupo experimental nimesulida:**

Grupo contendo um total de 20 animais: cinco para cada período de movimentação dentária induzida com três, cinco e sete dias. Com administração de 5,14mg do fármaco para cada animal, 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.

4.4 ANESTESIA

Para a realização da instalação do dispositivo ortodôntico os ratos (linhagem *Wistar*) foram manuseados cuidadosamente e anestesiados na tentativa de evitar ansiedade e/ou dor aos animais. 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 4). 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; MARTINS-ORTIZ, 2004; SANTAMARIA, 2009).

Figura 4 - Dispositivo para movimentação ortodôntica. A mola de secção fechada se estende do primeiro molar superior até incisivos centrais superiores onde está ancorada

Fonte: Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. An experimental study. Amer. J. Orthodont., v. 75, n. 3, Mar., p. 239-58, 1979.

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. Este padrão foi utilizado para todos os animais do experimento (CONSOLARO, 2005; BRUDVIK; RYGH, 1993; FRACALOSSO, 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.). Após a ativação inicial do dispositivo não foi realizado outra ativação.

4.6 INSTALAÇÃO E ATIVAÇÃO DO DISPOSITIVO ORTODÔNTICO

Após a anestesia e a perda dos sentidos do animal, o mesmo foi posicionado na mesa operatória, modificada a partir de Houston (1964) específica para trabalhos intrabucais em animais de laboratório (Figura 5A), sob a luz de refletor odontológico para facilitar a visualização do campo de trabalho, favorecendo assim a instalação do dispositivo preconizado por Nanda e Heller (1979). Para tanto foram utilizados:

- Uma mola de aço inoxidável fechada de 0,8 X 0,32 polegadas da marca Morelli.
- Fio de amarelo 0,20mm da marca Morelli
- Fio de aço inoxidável de 0,25mm da marca Morelli
- Alicates de corte fino, para corte em amarelos
- Uma pinça de Mathieu
- Uma pinça clínica
- Um dobrador de amarelo
- 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 foi feita marcações com auxílio de um alicate de corte fino, a primeira marca dois helicóides 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 helicóides 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 helicóides em cada extremidade através dos quais seria feito 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 tomassem 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 (Figura 5B). 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.

Figura 5 – (A) Mesa operatória modificada a partir de Houston (1964) específica para trabalhos intrabucais em ratos. (B) Dispositivo instalado no animal ainda anestesiado

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

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 a maxila (Figura 6A). A figura 6B mostra uma microtomografia, onde podemos observar a disposição das raízes do primeiro, segundo e terceiro molar.

Figura 6 – (A) Maxila do animal após decaptação com o dispositivo ainda instalado. (B) Microtomografia de uma secção transversal da hemi-maxila do animal em estudo, ilustrando as raízes do primeiro molar superior, segundo molar superior e terceiro molar superior

Fonte: (B) Verna, Zaffe, Siciliani. Histomorphometric Study of Bone Reactions During Orthodontic Tooth Movement in Rats, Bone, v. 24, n. 4, April, p. 371–379, 1999.

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 os tecidos permaneceram nesta solução até a obtenção de todos os espécimes do experimento. 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 dois dias, já a verificação do ponto de desmineralização era feita todos os dias. Com as peças desmineralizadas 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 duas 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 cinco micrômetros (5µm) no sentido transversal para favorecer a análise. A sequência de cortes obtida (em média de cinco 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 eosina-hematoxilina (HE) de Harris e Lison e receberam as lamínulas de vidro grudadas a lâmina por resina. Após estes procedimentos, sofreram secagem e armazenamento em caixas apropriadas em ambiente seco.

4.7 ANÁLISE MICROSCÓPICA

A análise das lâminas foi realizada em microscópio óptico de luz contendo câmera acoplada (LEICA DMLS). Dos cortes seriados, seguiu-se a sequência de cinco cortes para análise, intercalados por intervalos de cinco cortes. O primeiro molar superior esquerdo de cada animal foi analisado na região cervical, porém a região cervical foi a mais enfatizada devido ao pleno vigor dos fenômenos da movimentação dentária induzida. Seguindo a linha de estudo de alguns trabalhos (CONSOLARO, 2005, MALDONADO, 2009; MARTINS-ORTIZ, 2004, SANTAMARIA, 2009), 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 7).

Figura 7 – Fotomicrografia em HE corte transversal da maxila do rato hemi-arco esquerdo na região cervical das raízes do primeiro molar superior. 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)

4.8 ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.8.1 Análise histomorfométrica

A análise histomorfométrica quantitativa foi aplicada em todas as raízes distovestibulares do primeiro molar superior esquerdo de cada animal, através de um sistema de imagem digitalizada o qual era composto por uma câmera digital de alta resolução (AxioCAM MRC, ZEISS) acoplada a um microscópio binocular (Axioskop 2 Plus, ZEISS). A câmera apresentava-se conectada a um microcomputador (Pentium IV, INTEL) contendo um programa de aquisição e análise de imagens (Axiovision 4.5, ZEISS). E com o método de avaliação realizado por Fracalossi (2007) observar:

- ✓ A quantificação do percentual de áreas hialinas no ligamento periodontal
- ✓ A quantificação do percentual de reabsorção radicular no lado de pressão em cada raiz, nos diferentes grupos e períodos analisados.

Após quantificação do percentual das áreas de formações hialinas e das áreas de reabsorções radiculares, seguiu-se a repetição de três vezes para o mesmo procedimento para garantir fidelidade.

4.8.2 Quantificação do percentual de áreas hialinas

Foi realizado o contorno do maior perímetro da raiz com o desenho de uma linha coincidente com o limite mais externo do cimento, posteriormente foi feito o desenho de uma segunda linha, a qual contornava o trabeculado ósseo na periferia do ligamento periodontal. Permitindo desta forma, calcular a área total do ligamento periodontal em micrômetros quadrados (μm^2) (Figura 8).

Figura 8 – Fotomicrografia HE, objetiva 10X. Quantificação do percentual de áreas hialinas: contorno (linha verde clara) do limite mais externo do cemento ($256460,6 \mu\text{m}^2$) e delimitação (linha verde clara) do trabeculado ósseo na periferia do ligamento periodontal ($544040,17 \mu\text{m}^2$) para calcular a área total do ligamento periodontal (LP). Osso alveolar (OA), polpa (P), cemento (C), dentina (D), área hialina (flechas vermelhas - AH), sentido da força (flecha amarela - F)

As áreas hialinas do ligamento periodontal também eram contornadas externamente e posteriormente estas áreas delimitadas eram somadas para a obtenção o valor total em micrômetros quadrados (μm^2) (Figura 9).

Assim foi possível calcular o percentual de área comprometida, pois a soma das áreas hialinas encontradas no ligamento periodontal dividida pela área total de ligamento periodontal permitiu o calculo da dimensão das áreas hialinas encontradas durante o processo de avaliação de cada raiz distovestibular (Figura 8).

Figura 9 – Fotomicrografia em HE, objetiva 20X. Às áreas hialinas (flechas vermelhas) em região de pressão. Em destaque (quadrado pontilhado vermelho), objetiva 40X, contorno do limite mais externo das áreas hialinas (linha azul) com seus respectivos valores (azul) em micrômetros quadrados

4.8.3 Quantificação do percentual de reabsorção radicular

Foi determinado o maior perímetro radicular, desenhando uma linha coincidente com o limite mais externo do cimento. Regiões onde havia reabsorções radiculares era feito o contorno de todo o perímetro e na região externa da raiz, traçava-se uma linha virtual para que fosse simulado o mais próximo possível do que seria o contorno original da raiz. Após este procedimento foi feito a delimitação do menor perímetro, no limite mais interno da dentina para circunscrever a polpa externamente, permitindo assim calcular a área total de dentina e cimento radicular (área radicular) em micrômetros quadrados (μm^2). Assim, foi possível o cálculo das áreas de reabsorções radiculares nos lados de pressão, pois cada uma destas áreas era delimitada internamente por uma linha que coincidia com o limite mais externo da parede radicular reabsorvida, e externamente por uma linha virtual, a qual simulava a circunferência normal da raiz. Com estas informações calculou-se o percentual de reabsorção radicular no lado de pressão, através da divisão das áreas de reabsorção radicular pela área radicular total (Figura 10).

Figura 10 – Fotomicrografia HE, objetiva 10X. Delimitação da área mais externa da polpa (P) (linha verde escuro de valor 33063,14 μ^2) e contorno da área mais externa do cimento (C) (linha verde clara com valor de 320187,42 μ^2). Na área de reabsorção radicular (circulo pontilhado amarelo) fez-se a simulação do contorno mais externo da raiz (linha pontilhada verde). Dentina (D), osso alveolar (OA), ligamento periodontal (LP), sentido da força (seta amarela- F)

4.8.4 Análise estatística

Análise estatística foi feita utilizando-se os testes de Análise de Variância a dois critérios para comparação em um mesmo grupo e teste de Tukey para comparação entre os grupos, possibilitando desta forma o fornecimento do nível de significância levando em consideração a média percentual de áreas hialinas do ligamento periodontal e das áreas de reabsorções radiculares no lado de pressão da raiz distovestibular de acordo com o grupo e período de movimentação dentária induzida.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 MEDICAÇÕES

Para este experimento foram utilizados três tipos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Uma das medicações já estava pré-determinada, a nimesulida, que é um AINE seletivo COX-2 utilizado por ser eficiente em reações inflamatórias e no alívio da dor. Além disso, não desencadeia efeitos gastrintestinais (BENNETT, 1999; BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006; HELSINN, 2007). Os demais fármacos foram determinados após o preenchimento de um questionário (ver Apêndice 1) aplicado a 100 cirurgiões-dentistas especialistas em Ortodontia, o qual levava em consideração quais seriam os AINEs mais utilizados para prescrição medicamentosa no alívio da dor durante o tratamento ortodôntico.

Os questionários revelaram que dos 100 ortodontistas 33 afirmaram realizar a prescrição medicamentosa, sendo que cada profissional teria três opções dos 11 grupos químicos dos AINEs determinados no questionário. Diante das alternativas, os mesmos deveriam enumerar de acordo com o uso, em ordem decrescente (1- para o fármaco mais utilizado, 2- para o menos utilizado e 3- para o fármaco dificilmente utilizado). Destas opções a escolha foi para os fármacos preferenciais (1- mais utilizadas) e para as medicações de segunda opção (2 - menos utilizadas). Portanto destes 33 profissionais, verificou-se que o fármaco mais utilizado foi o paracetamol com 26 votos (Gráfico 1). E o de segunda opção foi o ibuprofeno (Gráfico 2).

Fármaco de 1ª opção

Gráfico 1 – Fármaco (AINE) de primeira escolha para o alívio da dor durante o tratamento ortodôntico nas prescrições medicamentosas realizadas por cirurgiões-dentistas especialistas em Ortodontia

Dentre os 33 profissionais, verificou-se que os fármacos mais votados em segunda opção foi o ibuprofeno com nove votos e a nimesulida com sete votos, mostrando uma (Gráfico 2).

Fármaco de 2ª opção

Gráfico 2 – Fármaco (AINE) de segunda escolha para o alívio da dor durante o tratamento ortodôntico nas prescrições medicamentosas realizadas por cirurgiões-dentistas especialistas em Ortodontia

5.2 REABSORÇÕES RADICULARES

A partir da seleção dos fármacos foram feitas as distribuições dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle. Com os resultados adquiridos durante o estudo e com a utilização de análises estatísticas (Análise de Variância a dois critérios e Teste de Tukey), avaliou-se as médias percentuais de reabsorções radiculares associadas no terço cervical das raízes distovestibular em região de pressão nos grupos experimentais e controle durante a movimentação dentária induzida nos ratos em períodos de três, cinco e sete dias (Tabela 3).

Tabela 3 – Médias percentuais de reabsorções radiculares em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária induzida de três, cinco e sete dias

GRUPO	TEMPO	MÉDIA	DP	SIGNIFICÂNCIA
PARACETAMOL (P)	3	0,39	0,55	a
PARACETAMOL (P)	5	0,49	0,51	ab
PARACETAMOL (P)	7	2,01	2,61	b
IBUPROFENO (I)	3	0,00	0,00	a
IBUPROFENO (I)	5	0,33	0,57	ab
IBUPROFENO (I)	7	1,77	1,62	b
NIMESULIDA (N)	3	0,00	0,00	a
NIMESULIDA (N)	5	1,28	1,85	ab
NIMESULIDA (N)	7	1,86	1,72	b
CONTROLE (C)	3	0,00	0,00	a
CONTROLE (C)	5	0,28	0,49	ab
CONTROLE (C)	7	0,80	0,70	b

DP = Desvio Padrão; Grupos com a mesma letra não possuem diferença estatisticamente significativa entre si; Tempo = quantidade de dias.

De acordo com a Tabela 3 não houve diferença significativa em cada um dos grupos e quando feito à interação entre os mesmos. A diferença estatisticamente significativa ficou evidente entre os tempos de três e sete dias para cada um dos grupos. Portanto, estas diferenças foram determinadas para o critério de tempo (Tabela 4).

Tabela 4 – Média percentual dos grupos, da interação entre estes e os tempos analisados

EFEITO	GL EFEITO	QM EFEITO	GL ERRO	QM ERRO	F	p
GRUPO	3	9,16	24	14,0	0,65	0,58 ns
TEMPO	2	83,5	24	14,0	5,96	0,007*
INTERAÇÃO	6	3,43	24	14,0	0,24	0,95 ns

GL - graus de liberdade; QM - quadrado médio; ns - estatisticamente não significativo; * - estatisticamente significativo;

Na tabela 5, observou-se quais são as médias percentuais das reabsorções radiculares para cada um dos grupos experimentais e controle durante a movimentação dentária induzida para os respectivos períodos de tempo (três, cinco e sete dias).

Tabela 5 – Médias percentuais de reabsorções radiculares dos grupos experimentais e controle para os períodos de três, cinco e sete dias

TEMPO	GRUPOS EXPERIMENTAIS /CONTROLE	
	MÉDIA	DP
3	0,10	0,29
5	0,60	0,98
7	1,61	1,61

Na Tabela 6 evidenciou-se as diferenças estatísticas significativas encontradas durante a comparação entre tempo para os períodos entre três e sete dias para o grupo do paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle. Os dados relatados estão ilustrado no Gráfico 3.

Tabela 6 – Médias percentuais de reabsorções radiculares através da comparação entre tempos de movimentação dentária induzida dos grupos experimentais e controle

TEMPO	3	5	7
3		0,32	0,005*
5	0,32		0,14
7	0,005*	0,14	

* - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

C = controle; **P** = paracetamol; **I** = ibuprofeno; **N** = nimesulida; 3 = três dias; 5 = cinco dias; 7 = sete dias.

Gráfico 3 – Comparação das médias dos percentuais de reabsorções radiculares em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária induzida de três, cinco e sete dias

Figura 11 – Raiz distovestibular do grupo controle (C) e nimesulida (N) para os períodos de três (A/D objetiva 10X), cinco (B/E objetiva 10X) e sete dias (C/F objetiva 40X/10X), reabsorções radiculares (pontilhado amarelo); sentido da força (flecha azul - F)

Figura 12 – Raiz distovestibular do grupo paracetamol (P) e ibuprofeno (I) para os períodos de três (A/D objetiva 10X), cinco B/E objetiva 20X (fig. E – reabsorção radicular associada a canal radicular) e sete dias (C/F objetiva 20X), reabsorções radiculares (pontilhado amarelo); sentido da força (flecha azul- F)

5.3 ÁREAS HIALINAS

A análise de Variância a dois critérios e teste de Tukey, também possibilitou observar em cada um dos grupos experimentais e controle as médias percentuais de áreas hialinas em região de pressão durante a movimentação dentária induzida para os períodos de três, cinco e sete dias. Houve diferença estatisticamente significativa somente no grupo controle em relação aos períodos de três dias e sete dias (Tabela 7).

Tabela 7 – Médias dos percentuais das áreas hialinas em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária induzida de três, cinco e sete dias

GRUPO	TEMPO	MÉDIA	DP	SIGNIFICÂNCIA
PARACETAMOL (P)	3	1,15	1,32	ab
PARACETAMOL (P)	5	2,74	0,94	ab
PARACETAMOL (P)	7	1,70	1,48	ab
IBUPROFENO (I)	3	3,43	3,78	ab
IBUPROFENO (I)	5	2,93	2,15	ab
IBUPROFENO (I)	7	1,48	2,57	ab
NIMESULIDA (N)	3	2,57	1,88	ab
NIMESULIDA (N)	5	2,05	1,25	ab
NIMESULIDA (N)	7	2,16	1,28	ab
CONTROLE (C)	3	0,00	0,00	a
CONTROLE (C)	5	0,80	1,14	ab
CONTROLE (C)	7	5,28	2,85	b

DP = Desvio Padrão; Grupos com a mesma letra não possuem diferença estatisticamente significativa entre si; Tempo = quantidade de dias.

Nas Tabelas 8, 9 e 10, destacou esta diferença significativa do grupo controle com os períodos de três e sete dias, que foi determinada durante a interação entre as médias percentuais de áreas hialinas dos grupos experimentais e controle. Ao fazer as comparações entre o critério tempo e os grupos não houve uma diferença estatística significativa. Os dados descritos estão ilustrados no Gráfico 4.

Tabela 8 – Média dos grupos, da interação entre grupos e tempos

EFEITO	GL EFEITO	QM EFEITO	GL ERRO	QM EFEITO	F	P
GRUPO	3	12,4	24	17,0	0,72	0,54
TEMPO	2	14,3	24	17,0	0,84	0,44
INTERAÇÃO	6	55,7	24	17,0	3,26	0,01*

GL - graus de liberdade; QM - quadrado médio; ns - estatisticamente não significativo; * - estatisticamente significativo. ; Grupo = paracetamol (P), ibuprofeno, nimesulida e controle; Tempo = períodos de três, cinco, sete dias.

Tabela 9 – Comparação das médias dos percentuais de áreas hialinas entre grupo e seus respectivos período de movimentação dentária induzida

GRUPO/ TEMPO	C3	C5	C7	P3	P5	P7
C3		0,98	0,02*	0,94	0,24	0,79
C5	0,98		0,27	1	0,86	0,99
C7	0,02*	0,27		0,43	0,99	0,66
P3	0,94	1	0,43		0,96	1
P5	0,24	0,86	0,99	0,96		0,99
P7	0,79	0,99	0,66	1	0,99	
I3	0,21	0,83	0,99	0,94	1	0,99
I5	0,24	0,86	0,99	0,96	1	0,99
I7	0,98	1	0,30	1	0,89	0,99
N3	0,32	0,92	0,98	0,98	1	0,99
N5	0,48	0,98	0,92	0,99	1	0,99
N7	0,43	0,97	0,94	0,99	1	1

* - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). C = controle; P = paracetamol; I = ibuprofeno; N = nimesulida; 3 = três dias; 5 = cinco dias; 7 = sete dias.

Tabela 10 – Comparação das médias dos percentuais de áreas hialinas entre grupo e seus respectivos período de movimentação dentária induzida

GRUPO/ TEMPO	I3	I5	I7	N3	N5	N7
C3	0,21	0,24	0,98	0,32	0,48	0,43
C5	0,83	0,86	1	0,92	0,98	0,97
C7	0,99	0,99	0,30	0,98	0,92	0,94
P3	0,94	0,96	1	0,98	0,99	0,99
P5	1	1	0,89	1	1	1
P7	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	
I3		1	0,86	1	0,99	1
I5	1		0,89	1	1	1
I7	0,86	0,89		0,94	0,98	0,98
N3	1	1	0,94		1	1
N5	0,99	1	0,98	1		1
N7	1	1	0,98	1	1

C = controle; P = paracetamol; I = ibuprofeno; N = nimesulida; 3 = três dias; 5 = cinco dias; 7 = sete dias.

Gráfico 4 – Comparação das médias dos percentuais das áreas hialinas em região de pressão da raiz distovestibular dos animais dos grupos: paracetamol, ibuprofeno, nimesulida e controle durante o período de movimentação dentária de três, cinco, e sete dias

Figura 13 – Raiz distovestibular do grupo controle (C) e nimesulida (N) para os períodos de três (A/D objetiva 10X/40X), cinco (B/E objetiva 10X/40X) e sete dias (C/F objetiva 20X/40X). Sentido da força (flecha azul -F); áreas hialinas (flecha vermelha)

Figura 14 - Raiz distovestibular do grupo paracetamol (P) e ibuprofeno (I) para os períodos de três (A/D objetiva 20X), cinco (B/E objetiva 20X/40X) e sete dias (C/F objetiva 20X/40X). Sentido da força (flecha azul -F); áreas hialinas (flecha vermelha)

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Durante este estudo, procurou-se obter resultados mais precisos através da padronização de seus constituintes. Realizamos a instalação do aparelho ortodôntico em cada animal como descrito anteriormente e o primeiro molar superior esquerdo sofreu movimentação por ativação da mola de secção fechada ancorada aos incisivos centrais.

Os incisivos superiores foram determinados para ancoragem durante o processo de movimentação dentária induzida por 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).

A escolha para movimentar o primeiro molar superior, também ocorreu devido a suas características como: a rizogênese não continua, por suas raízes não serem próximas às raízes dos incisivos centrais superiores, possuem forma trapezoidal e contem de cinco a seis raízes (Figura 15) que completam a sua formação com cerca de 70 dias. Os primeiros molares sofrem um lento desgaste possibilitando observar alterações nos processos de desenvolvimento dentário, mesmo que estejam em idade adulta. (FARRIS, 1963; FRACALOSSI, 2009).

Figura 15 – Primeiro molar dos ratos em microscopia eletrônica de varredura, o dente apresenta forma trapezoidal e cinco a seis raízes

Fonte: Alati-Kut I, Hultenby K, Hammarström L. Disturbances of cementum formation induced by single infection of 1-hydroxyethylidene-1, 1-bisphosphonate (HEBP) in rats: light and scanning electron microscopic studies. Scand J Dent Res, v. 102, n. 5, p. 260-8, 1994

Além das características já citadas, o primeiro molar de ratos apresenta crescimento limitado, desenvolvimento e irrompimento similar ao humano

(FARRIS,1963). Com base nas características apresentadas verificou-se que diversos trabalhos têm utilizado o mesmo modelo de estudos (CONSOLARO, 2005; FRACALOSSI et al., 2009; HELLER; NANDA, 1979; KOHNO et al., 2002; MACAPANPAN; WEINMANN; BRODIE, 1954; MALDONADO, 2009; VERNA; MELSEN, 2003; VERNA; ZAFFE; SICILIANI, 1999).

Os molares inferiores não são utilizados para estudo devido ao seu menor tamanho, o que oferece dificuldades de instalação do dispositivo ortodôntico. Além disso, abaixo de suas raízes passam as raízes dos incisivos centrais inferiores, as quais podem interferir nas análises e interpretações microscópicas, já que os incisivos são utilizados para ancoragem causando possíveis deformações ósseas na região de molares (SCHOUR; MASSLER, 1963).

Os ratos além de possuírem características ideais para esta linha de estudo, também são animais passíveis de extrapolação alométrica, a qual adéqua as doses medicamentosas pré-determinadas levando em consideração a taxa metabólica basal entre o homem e o animal, possibilitando a comparação entre eles mesmo que possuam diferentes massas (PACHALY, 2000; PACHALY, 2006; PICHOTKA, 1971; MAHMOOD, 2007; SEDGWICK, 1993; YASSEN, 2007). Ao considerar importante a dosagem medicamentosa do humano em proporção ao animal diferiu o atual estudo de alguns outros autores (ARIAS; MÁRQUEZ-OROZCO, 2006; GIUNTA et al., 1995; KEHOE et al., 1995; LAW et al., 2000; SARI; OLMEZ; GURTON, 2004; WALKER; BURING, 2001; ZHOU; HUGHES; KING, 1997), os quais não tiveram esta mesma preocupação.

Os períodos de tempo de três, cinco e sete dias foram determinados através de estudos, os quais mostraram que o pico de dor após a ativação do aparelho ortodôntico, obtinha variação a partir das primeiras 24 horas, podendo durar aproximadamente cinco a sete dias (BERGIUS; KILIARIDIS; BERGGREN, 2000; NGAN et al., 1989; POLAT; KARAMAN; DURMUS, 2005; SCHEURER et al., 1996).

O suposto uso de medicações em tratamentos ortodônticos normalmente geram discussões e dúvidas sobre seus efeitos e/ou interferência durante a movimentação dentária. Este modelo experimental nos permitiu através de um raciocínio hipotético analisar a influência da ação dos fármacos (paracetamol, ibuprofeno e nimesulida) e verificar, durante a movimentação dentária induzida, os

fenômenos e possíveis reabsorções radiculares decorrentes, do ponto de vista celular e tecidual através de microscópio óptico.

A escolha dos anti-inflamatórios não esteroidais para este estudo ocorreu devido ao fato destes fármacos apresentarem terapêutica ideal para dor, principalmente desencadeada por processo inflamatório periodontal causado por tratamentos ortodônticos, também por serem os medicamentos de escolha dos ortodontistas pesquisados. Além disso, estes apresentam facilidade de comercialização e normalmente não necessitam de prescrições medicamentosas (BRICKS, 1998; KAVITHA; KALLAPPA; HARISHA, 2010; KRISHNAN, DAVIDOVITCH, 2006; OKESON; FALACE, 1997).

O fármaco paracetamol, devido ao seu mecanismo de ação, possui boa analgesia, apresenta 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 ortodôntico (ARIAS; MARQUEZ-OROZCO, 2006; ROCHE; CISNEROS, 1997; WALKER; BURING, 2001).

O paracetamol é amplamente utilizado no combate as dores orofaciais agudas de leve a moderada intensidade e até mesmo em processos crônicos. Caso a ação do fármaco não seja eficaz, segue a preferência para o ibuprofeno, o qual apresenta melhor ação no combate a dor, porem possui maior toxicidade ao sistema digestivo (KEHOE et al., 1995; POLAT; KARAMAN; DURMUS, 2005; ROCHA et al., 2006; ROCHE; CISNEROS, 1997; SACHS, 2005).

Além disso, o ibuprofeno também pode desencadear reações de hipersensibilidade. Desta forma, esses medicamentos devem ser utilizados com muita cautela e na menor dose e tempo possíveis, especialmente quando houver antecedentes (BRICKS, 1998).

Os efeitos descritos puderam ser observados durante o estudo, pois os animais que faziam parte do grupo ibuprofeno apresentaram fezes amolecidas a partir do segundo dia do uso da medicação e ao terceiro dia houve diminuição na quantidade de alimentação ingerida.

A nimesulida é um AINE seletivo para COX-2 que apresenta boa tolerabilidade e quase nenhum efeito adverso, tornando-se uma alternativa bastante segura em processos inflamatórios (VALERO SANTIAGO; GONZALEZ-MORALES; MARTÍ GUADAÑO; GETNIA, 2003).

Os fármacos seletivos para COX-2, como a nimesulida, apresentam ação analgésica eficiente. E foram desenvolvidos na tentativa de substituir o uso de AINEs causadores de efeitos colaterais (SACHS, 2005).

As análises estatísticas mostraram que para todos os grupos do estudo padronizou-se a mesma intensidade de força, 75cN, para a ativação do dispositivo. Porém, ao analisarmos o critério de reabsorções radiculares, observou-se nos grupos experimentais (paracetamol, ibuprofeno e nimesulida) uma tendência ao aumento da média percentual discretamente maior de reabsorção radicular quando comparados às médias percentuais do grupo controle, porém estes dados não foram estatisticamente significantes. De fato não houve diferenças estatisticamente significativas nos grupos experimentais e controle para as reabsorções radiculares, porém ao analisarmos o critério de tempo, ficou evidente uma tendência ao aumento destas reabsorções no período de tempo de três dias para o período de sete dias para cada um dos grupos. Sendo que no período de três dias a média porcentual entre os grupos numa totalidade foi praticamente nula e o período de sete dias houve um aumento gradativo em cerca de 0,8 a 2% .

Notou-se também, na periferia da cortical óssea, a formação de lacunas (lacunas de Howship), as quais se originaram em função da osteoclasia local. Nestes ambientes verificamos a presença ora de células clásticas multinucleadas, ora de células clásticas mononucleadas, conforme relatado por Fracalossi et al. em 2009.

Apesar de não termos realizado variação de forças aplicadas no tratamento realizado neste experimento, sabe-se que as lacunas formadas pelo processo de reabsorção estão relacionadas com a quantidade de força na superfície radicular, e a velocidade de desenvolvimento dessas lacunas é mais rápida com o aumento das forças aplicadas, embora essa relação não seja diretamente proporcional (HARRY; SIMS, 1982).

Nas regiões de tensão, observamos áreas de reabsorções radicular consideradas insignificantes devido a sua proporção, estas alterações foram também notadas por Fracalossi, (2009), a qual afirmou que estas formações ocorreriam devido a forças excessivas que levariam ao rompimento das fibras do ligamento periodontal, em consequência os níveis de mediadores locais relacionados ao processo inflamatório aumentariam levando a processos reabsortivos.

Baseada nas informações obtidas neste estudo e com os resultados apresentados no trabalho de Maldonado (2009), ainda não se tem evidências da inibição da movimentação dentária induzida causada pelos AINEs, mesmo que as alterações teciduais decorrentes das prostaglandinas estejam presentes durante essa movimentação dentária, pois os AINEs atuam como moduladores da produção de prostaglandinas e não como inibidores totais da sua síntese no local do estresse celular e de inflamação. As prostaglandinas não são os únicos mediadores locais da reabsorção óssea, existem também citocinas, fatores de crescimento e os demais derivados do ácido araquidônico (WALKER; BURING, 2001).

A administração de medicamentos quando realizada em curtos períodos de tempo (cerca de três, cinco até mesmo sete dias), causa a redução transitória de prostaglandinas, as quais já possuem tempo de vida molecular curto (segundos ou até mesmo poucos minutos) e em consequência, a dor gerada pela movimentação dentária induzida é reduzida. Caso a administração destes fármacos seja realizada de forma regular, ocorre uma redução prolongada das prostaglandinas com consequente redução do edema e da reação inflamatória (CONSOLARO, 2007).

No atual estudo, também foi avaliado as áreas de hialinização durante a movimentação dentária induzida em diferentes períodos de tempo, tema este observado por poucos trabalhos (KOHNO et al., 2002; IINO et al., 2007; TOMIZUKA et al., 2007; VON BÖHL et al., 2004 ab; VON BÖHL; KUIJPERS-JAGTMAN, 2009).

Durante o processo de movimentação dentária induzida, notou-se nas análises microscópicas que nas regiões de pressão houve uma variação na quantidade de formação das áreas hialinas nos grupos experimentais, independente do período de tempo (três, cinco e sete dias). E estas apresentavam médias percentuais maiores das áreas de formações hialinas quando comparadas as médias percentuais com grupo controle, mesmo assim estes dados não tiveram significância estatística. Porém, quando realizado a interação em cada um dos grupos, somente o grupo controle apresentou uma tendência ao aumento das áreas de formações hialinas no período de três dias para o período de sete dias, sendo então considerado um dado estatístico significativo. No grupo controle, estes dados significantes ficaram evidentes quando analisamos seus gráficos, os quais demonstravam que para o período de três dias a média percentual foi nula, e para o período de sete dias a média percentual teve um aumento gradativo de até 5,28%. Na região de pressão do ligamento periodontal, as áreas hialinas, podem apresentar

extensões variáveis e mostrarem-se associadas a todos os níveis de força aplicada o que também sugeriu que o desenvolvimento e a remoção do tecido necrosado é um processo contínuo durante o deslocamento do dente (KUROL; OWMAN-MOLL, 1998; VON BÖHL; KUIJPERS-JAGTMAN, 2004 a; VON BÖHL; KUIJPERS-JAGTMAN, 2009).

Verificou-se também durante o estudo que a aplicação de força ortodôntica provoca modificações no ligamento periodontal e no osso alveolar, induzindo a fenômenos de neoformação no lado de tração e de reabsorção no lado de pressão. Ao analisarmos os períodos de tempo do experimento, os osteoclastos e áreas hialinas mostram-se evidentes a partir do terceiro dia e o surgimento de novos vasos sanguíneos mostrou-se mais expressivo por volta do sétimo dia de movimentação, de acordo com Silveira et al., 2006. Estas observações também foram realizadas por Martins-Ortiz, (2004), além disso, a mesma relatou outras informações as quais foram igualmente identificadas no atual estudo como as áreas hialinas mais exuberantes, a presença de inúmeras células clásticas, a perda de cemento e formações das lacunas de Howship por volta do quinto dia de movimentação dentária induzida. Já no sétimo dia, as áreas hialinas apresentavam-se ora exuberantes, ora com presença de células fagocitárias de permeio, diversas lacunas de Howship e Unidades Osteorremodeladoras (*BMUs*).

O trabalho realizado por Maldonado em 2009, o qual teve o uso de movimentação dentária induzida em ratos associado à administração de AINEs, com análises microscópicas e avaliações estatísticas dos percentuais de reabsorções radiculares e formações hialinas na região de pressão, obteve conclusões coincidentes com as do atual estudo, pois não apresentou diferenças estatísticas significativas nas médias percentuais das áreas hialinas nos grupos experimentais para seus determinados períodos de tempo. Mesmo que o atual trabalho tenha evidenciado uma tendência ao aumento das formações de áreas hialinas somente para o grupo controle no período de três dias para o período de sete dias, estes dados não foram estatisticamente significantes. Da mesma forma, não houve diferenças estatísticas significantes com relação às reabsorções radiculares nos grupos experimentais e controle, mesmo sendo evidenciada, durante a análise do critério de tempo, uma tendência ao aumento das reabsorções radiculares nos períodos de tempo de três dias para o período de sete dias para os grupos experimentais e controle.

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 para 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 um possível desenvolvimento da eficiência do tratamento clínico ortodôntico.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

As análises microscópicas da movimentação dentária induzida do primeiro molar superior esquerdo em ratos nos permitiu concluir que:

- Os AINEs mais utilizados em prescrições medicamentosas pelos ortodontistas no alívio da dor durante o tratamento ortodôntico é o paracetamol. E o fármaco de segunda opção é o ibuprofeno.
- Estatisticamente não foram significantes para as reabsorções radiculares quanto ao uso dos AINEs (paracetamol, ibuprofeno e nimesulida) durante a movimentação dentária induzida.
- Estatisticamente não houve significância nas formações de áreas hialinas durante o experimento com o uso dos AINEs (paracetamol, ibuprofeno e nimesulida) durante a movimentação dentária induzida.

Referências

REFERÊNCIAS

- Abramson SB; Weissmann G. The mechanism the action of nonsteoridal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.*1989; 32: 1-9.
- Adachi H; Igarashi K; Mitani H; Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedromate) on orthodontic tooth movements in rats . *J Dent Res.* 1994; 73: 1478 -1484.
- Andrade ED; Mattos Filho TR; Passeri LA. Prevenção da endocardite infecciosa. Terapêutica medicamentosa em odontologia. São Paulo, Artes Médicas, 1998.
- Alatli-Kut I; Hultenby K; Hammarström L. Disturbances of cementum formation induced by single infection of 1-hydroxyethylidene-1, 1-bisphosphonate (HEBP) in rats: light and scanning electron microscopic studies. *Scand J Dent Res.* 1994; 102 (5): 260-8.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-4). Washington American Psychiatric Association 1994.
- 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; 46: 891–900.
- 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; Kiliaridis S; Berggen U. Pain in Orthodontics: a review and discussion of the literature. *J Orofac Orthop, Sweden.* 2000; 61 (2): 125-37.
- Bianchi M; Panerai AE. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *British Journal of Pharmac.* 1996; 117: 130-132.
- Blake M; Woodside DG; Pharoah MJ. A radiographic comparison of apical root resorption ailer orthodontic treatment with the edgewise and Speed appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995; 108:76-84.
- Burke A; Smyth EM & FitzGerald GA. Analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia da gota. In: Brunton LL, Lazo JS e Parker KL. Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed; 2006. p. 601 - 637.

Burke A; Smyth EM & Fitzgerald GA. Analgesics and antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In: Eds Brunton, L.L., Lazo, J.S. & Darker, K.L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 671–715.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA - Lista DCB (Denominação Comum Brasileira) Brasil. 2006 - Princípios ativos. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/2006/especificas/ativo.pdf>. Acessado em 30 de março de 2011.

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; 132: 511-7.

Brezniak N; Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 1. Literature review. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1993; 103 (1).

Brezniak N; Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: the clinical aspects. Angle Orthod. 2002; 72(2): 180-4.

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 et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology. 1999; 38:779-788.

Brudvik P; Rygh P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. Eur J Orthod. 1993; 15: 249-263.

Chandrasekharan NV; Dai H; Roos KL; Evanson NK; Tomsik J; Elton TS et al. COX-3, a cyclooxygenase 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc. Natl. Acad. Sci. 2002; 99: 13916-31.

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

Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Princípios éticos na experimentação animal. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. São Paulo. 1991.

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

Consolaro A; Maldonado VB; Santamaria MJ; Martins-Ortiz MFC. Origem das controvérsias sobre os analgésicos após a ativação dos aparelhos ortodônticos: ácido acetilsalicílico ou acetaminofeno?, Dental Press J. Orthod, Maringá. 2010; 15 (1).

Consolaro A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. Dental Press, 2 ed; 2005. p. 313 - 35.

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

Cuoghi OA. Avaliação macro e microscópica do primeiros momentos da movimentação dentária induzida em macacos da espécie Cebus apela. [Tese]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 1997.

Delabarre CF. Odontologie or Observations sansles Dents Humaines, Paris. 1815.

Delivery Reviews, v.59, n.11, p.1177-1192, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T3R-4PF6B2K-B&_user=686176&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1012921291&_rerunOrigin=google&_acct=C000037169&_version=1&_urlVersion=0&_userid=686176&md5=e7ca58f692144b4dfe794a658327a91e>. Acesso em: 15 set. 2009.

Dionne RA; Gordon SM. Nosteroidal Antiinflammatory drugs for acute pain control. Dental clinics of north America. Philadelphia. 1994; 38 (4): 645-665.

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

Fitzgerald GA; Patrono C - The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. N Engl J Méd. 2001; 345:433-442.

Fracalossi ACC. Análise da movimentação dentária induzida em ratos. [Dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2007.

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.

Frutuoso JT; Cruz RM. Relato verbal na avaliação psicológica da dor. Aval Psicol. 2004; 3:107-14.

Ganda AMF; Mazzeiro ET; Batista CHT. Mecânicas ortodônticas e reabsorções radiculares, Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo. 2009; 21(2): 169-78.

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.

Harry MR; Sims MR. Root resorption in bicuspid intrusion: a scanning electromicroscopy study. Angle Orthod. 1982; 52:235-58.

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.

Helsinn HSA. Licensing Is Our Core Business. Technology & Services Section. *European Musculoskeletal Review* 2007.

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

Insel PA. Analgesic-antipiretic and anti-inflamtory agents and drugs imployed in the treatment of gout In: Hardman JG et al. Goodman & Gilman The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: MacGraw-Hill; 1996. p. 617-58.

Insel PA. Substâncias analgésicas antipiréticas e antiinflamatórias: drogas empregadas no tratamento da artrite reumatóide e da gota. In: Gilman, A. G. et al. Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 421-448.

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

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.

Kehoe MJ et al. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostanglandin E2 synthesis and the de-gree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* Appleton. 1995; 66: 339-350.

Klippel JH; Weyand CM, Wortamann RL. Primer in the rheumatic diseases. Georgia: Ed Arthritis Foudation; 2001. p. 583-91.

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.

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

Kurol J; Owman-Moll P. Hyalinization and root resorption during early orthodontic tooth movement in adolescents. *The Angle Orthodontist.* 1998; 68 (2): 161-166.

Lara VS; Figueiredo F; Silva TA; Cunha FQ. Denti n-induced in vivo Inflammatory Response and in vitro Activation of Murine Macrophages. *J Dent Res.* 2003; 82 (6): 460-465.

-
- 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.
- Leavitt AH; King GJ; Ramsay DS; Jackson DL. A longitudinal evaluation of pulpal pain during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.*, Washington. 2002; 5: 29-37.
- Iino S; Sakoda S; Ito G; Nishimori T; Ikeda T; Miyawaki S. Acceleration of orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2007; 131: 448 and 1 – 448-8.
- Macapanpan LC; Weinmann JP, Brodie AG. Early tissue changes following tooth movement in rats. *Angle Ortodont.* 1954; 24 (2): 79-95.
- Magdalena CM, Navarro VP, Park DM, Stuaní MBS, Rocha MJA. c-fos expression in rat brain nuclei following incisor tooth movement. *J Dent Res.* 2004; 83(1):50-54.
- Mahmood, I. Allometric issues in drug development. *J. Pharm. Sci.*, New York. 1999; 88: 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.
- Marshall PJ; Kulmacz RJ; Lands WE. Constraints on prostaglandin biosynthesis in tissues. *J Biol Chem.* 1987; 262 (35): 10-17.
- Martins-Ortiz MF. Influência 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.
- Michelotti A; Farella M; Martina R. Sensory and motor changes of the human jaw muscles during induced orthodontic pain. *European Journal of Orthodontics*, Italy. 1999; 21: 397-404.
- Migowski E; Noronha TG. SOMERJ Sociedade Médica do Rio de Janeiro, Associação médica em revista. 2003; 12: 12.
- Mostafa Y; Weeks-Dybvig M, Osdoby P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod.* 1983; 83 (3): 245-50.
- Ngan P; Kess B; Wilson S. Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989; 96 (1): 47-53.
- 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; 106:88-95.

-
- 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.
- Okeson JP; Falace, DA. Nonodontogenic toothache. Dent Clin North Am, Philadelphia. 1997; 41 (2): 367-383.
- 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. p. 1215-1223.
- Perinetti G; Paolantonio M; D'Attilio M, D'Archivio D; Tripodi D; Femminella B; Festa F et al. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2002; 122:548-56.
- Pichotka J. Funciones metabolicas de los organismos. In: Keidel, W. D. Fisiologia. Barcelona: Salvat; 1971. p. 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. p. 353-90.
- Poveda Roda R; Bagán JV; Jiménez Soriano Y; Gallud Romero L. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review, 1. 2007; 12(1): 10-8.
- Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinet. ics: 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. Rang e Dale - Farmacologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Rang HP; Dale MM; Ritter JM. Rang e Dale - Farmacologia. 6 ed. R.J: Flwoer; 2008.
- Rang HP; Dale MM; Ritter JM; Moore PK. Farmacologia. Eicosanóides. 5th ed. Elsevier; 2003. p. 263-66.
- Reitan K. Continuous bodily tooth movement and this histological significance. Acta Odont Scand. 1947; 7: 115-44.

-
- Reitan K. The initial tissue reaction incident to orthodontic tooth movement as related to the influence of function, *Acta Odont Scand*, Suppl. 6. 1951.
- Reitan K. Tissue reaction as related to the age factor. *Dent. Rec.* 1954; 74: 271.
- Reitan K. Experiments of rotation of teeth and their subsequent retention, *Trans. Eur. Orthodont. Soc.* 1958; 34: 124.
- Reitan K. Behavior of Malassez' epithelial rests during orthodontic tooth movement, *Acta Odont Scand.* 1961; 19: 425.
- Reitan K. Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types, *Angle Orthodont.* 1964; 34 (4): 244-55.
- Reitan K. Initial tissue response behavior during apical tooth resorption, *Angle Orthodont.* 1974; 44: 68.
- Reitan K; Kvam E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement, *Angle Orthodont.* 1971; 11 (1).
- 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: Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences.* Belo Horizonte. 2007; 28 (1): 67-65.
- Rygh P, Bowling K, Hovlandsdal L, Williams S. Activation of the vascular system: a main mediator of periodontal fiber remodelin in orthodontic tooth movement, *Am J Orthod.* 1986; 89 (6): 453-68.
- Rygh P. Ultrastuctural cellular reactions in pressure zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement, *Acta Odontol Scand.* 1972; 30 (5): 575-93.
- Rygh P. Ultrastuctural changes in tension zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement, *Am J Orthod.* 1976; 70 (3): 269-81.
- Rocha RG; Tortamano N; Adde CA; Simone JL; Perez FEG. O controle da dor em odontologia através da terapeutica medicamentosa, *Anais do 15° Conclave Odontológico Internacional de Campinas.* 2003; (104).
- Roche JJ; Cisneros GJ; George Acs. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *The Angle Orthodontist.* 1997; 67 (3): 231-236.
- Rodan GA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr. Rev.* 1998 a; 19 (1): 80-100.
- Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates . *Annu. Rev.Pharmacol. Toxicol.* 1998 b; 38: 375-88.
- Ruiz AAP; Mantecón AML; León IG. *Rev Cubana Estomato.* Ciudad de La Habana. 2002; 39 (2).

-
- Sandstedt C. Einige beitrage zur theori der zahnregulierung, Nord. Tandlaeg, Tidskr. 1904; 5: 236.
- Sandstedt C., Einige beitrage zur theori der zahnregulierung, Nord. Tandlaeg, Tidskr. 1905; 6 (1).
- 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.
- Sachs CJ. Oral Analgesics for Acute Nonspecific Pain. American Family Physician. 2005; 71 (5).
- 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.
- Schour I; Massler M. The teeth. In: Farris EJ, Griffith JQ. The rat in laboratory investigation. 2nd ed. New York: Hafner publishing Co., 1963. p.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.
- 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).
- Solomon DH. NSAIDs: Mechanism of action. UpToDate. 2007.
- 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.
- Tenório D; Cruchley A; Hughes FJ. Immunocytochemical investigation of the rat cementoblast phenotype. J Periodontal Res.1993; 28 (6 Pt 1):411-9.
- Tierling VL et al. Nível de conhecimento sobre a composição de analgésicos com ácido acetilsalicílico. Revista de Saúde Pública. São Paulo. 2004; 38 (2): 223-227.
- Tønder KJH. Vascular reactions in the dental pulp during inflammation. Acta Odontol Scand. 1983; 41: 247-256.
- Tomizuka R; Shimizu Y; Kanetaka H; Suzuki A; Urayama S; Kikuchi M et al. Histological evaluation of the effects of initially light and gradually increasing force on orthodontic tooth movement. Angle Orthodontist. 2007; 77: 410 – 416.

Valero Santiago A; Gonzalez-Morales MA; Martí Guadaño E & GETNIA. Allergy. 2003; 58:367–369.

Vandevska-Radunovic V; Kvinnsland IH; Kvinnsland S. Effect of inferior alveolar nerve axotomy on periodontal and pulpal blood flow subsequent to experimental tooth movement in rats. Acta Odontol Scand. 1998; 56:57- 64.

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.

Von Böhl M; Maltha JC; Von den Hoff JW; Kuijpers-Jagtman AM. Changes in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low continuous forces in beagle dogs. Angle Orthodontist. 2004 a; 74: 16 – 25.

Von Böhl M; Maltha JC, Von den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM. Focal hyalinisation during experimental tooth movement in beagle dogs. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2004 b; 125: 615 – 623.

Von Böhl M; Kuijpers-Jagtman AM. Hyalinization during orthodontic tooth movement: a systematic review on tissue reactions. European Journal of Orthodontics. 2009; 31: 30–36.

Walker JB; Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. Ann Pharmacother. 2001; 35:113-5.

Wannmacher L; Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

Weinberger BW. Orthodontics, An Historical. Review of its Origin and Evolution, C. V. Mosby, St. Louis. 1926; 54.

Weinberger BW. Orthodontics, An Historical. Review of its Origin and Evolution, C. V. Mosby, St. Louis. 1926; 138.

Wolff JD. Das Gesetz der Transformation der Knochen, Hirshwald, Berlin. 1982.

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.

Younis M; Irala LED; Soares RG; Salles AA. Ortodontia frente às reabsorções apicais e periapicais prévias ou posteriores ao tratamento. Revista de Endodontia Pesquisa e Ensino On Line - Ano 4. 2008; (8).

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.

Apêndices

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO

FÁRMACOS DE PREFERENCIA 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 antiinflamatórios 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: ASA (ácido acetilsalicílico) e diflunisal
- () nimesulida, sulfonanilida
- () derivados de para-aminofenol: paracetamol (TYLENOL®) e fenacetina (acetofenetidina)
- () grupo naftilalcanonas: nabumetona
- () derivados enólicos: piroxican (Feldene®), tenoxican (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 fenilantranílico: 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®)

Anexos

ANEXO A

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais
Fone: (14)3235-8356
e-mail: mferrari@fob.usp.br

CEEPA-Proc. Nº 005/2010

Bauru, 26 de março de 2010.

Senhor Professor,

Informamos que após o envio da documentação solicitada referente ao projeto de pesquisa encaminhado a esta Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais **“Três anti-inflamatórios mais utilizados em prescrições por ortodontistas durante o tratamento ortodôntico e sua interferência na movimentação dentária induzida em ratos”, de autoria de Taisa Maria Rodrigues Vilardi** foi novamente analisado e considerado **APROVADO “ad referendum”** deste Colegiado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodrigo Cardoso de Oliveira

Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Prof. Dr. Luis Antônio de Assis Taveira
Docente do Departamento de Estomatologia