

A UTILIZAÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E SUA INFLUÊNCIA NA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA ORTODÔNTICA: UMA REVISÃO

THE USE OF ANTI-INFLAMMATORY NON-STEROIDAL AND THEIR INFLUENCE ON ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT: A REVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v7.e2.a2019.pp305-317

Recebido em: 07.02.2019 | Aceito em: 27.08.2019

Samia Jéssica da Silva Tavares^a, Álefe Brito Monteiro^{b*}

Universidade Regional do Cariri^a
Universidade Federal da Paraíba^b
*E-mail: alefebmg@gmail.com

RESUMO

Em ortodontia entende-se que a inflamação é parte integrante para a movimentação dentária, através da reabsorção controlada e consequente aposição óssea. O processo reabsortivo é altamente dependente de eventos vasculares conduzidos por mediadores pró-inflamatórios. Assim, esse processo é frequentemente acompanhado de desconforto, como dor oromiofascial que são passíveis de tratamento por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Todavia diante do mecanismo de ação desta classe, possivelmente, estes fármacos podem interferir no movimento dentário. O presente estudo objetivou revisar artigos de pesquisa (não-clínicos e clínicos) acerca da utilização dos AINES e sua influência sobre a movimentação dentária em Ortodontia. Para este fim, foram consultados os bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo e Pubmed, e selecionado artigos de pesquisa experimental e de revisão de literatura, entre 2000 e 2018, utilizando os descritores: anti-inflamatório, movimentação dentária e remodelação óssea. Durante este levantamento, foram revisados nove estudos não-clínicos in vivo e quatro ensaios clínicos. Destes, cinco mostram que os AINES (celecoxibe, loxoprofeno, meloxicam, paracetamol e parecoxibe) não interferiram significativamente na movimentação, enquanto, que três estudos mostraram efeitos contraditórios para a aspirina, celecoxibe, ibuprofeno e meloxicam. Em relação à síntese de prostaglandinas (PGs) três estudos reportaram não haver diminuição de PGs, por outro lado um estudo observou a redução deste mediador. Em conclusão, esta revisão relata resultados conflitantes que não permitem mensurar, se há ou não, a influência ou interferência dos AINES sobre a movimentação dentária ou que indiquem um medicamento ideal para pacientes em tratamento ortodôntico.

Palavras chave: Anti-inflamatório; Movimentação dentária; Remodelação óssea.

ABSTRACT

In orthodontics, it is understood that inflammation is an integral part of tooth movement through controlled resorption and consequent bone apposition. The resorptive process is highly dependent on vascular events driven by proinflammatory mediators. Thus, this process is often accompanied by discomfort, such as oromiofascial pain that is amenable to treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, due to the mechanism of action of this class, these drugs may possibly interfere with tooth movement. The present study aimed to review research articles (non-clinical and clinical) about the use of NSAIDs and their influence on dental movement in orthodontics. We searched the databases of the Virtual Health Library, Scielo and Pubmed, and selected experimental research and literature review articles, between 2000 and 2018, using the keywords: anti-inflammatory, tooth movement and bone remodeling. During this survey, we reviewed nine non-clinical studies in vivo and four clinical trials. Of these, five showed that NSAIDs (celecoxib, loxoprofen, meloxicam, acetaminophen and parecoxib) did not interfere significantly in the movement, whereas three studies showed contradictory effects for aspirin, celecoxib, ibuprofen and Meloxicam. Regarding the synthesis of prostaglandins (PGs), three studies reported no decrease in PGs, on the other hand a study observed the reduction of this mediator. In conclusion, this review reports conflicting results that do not allow to measure, whether or not, the influence or interference of NSAIDs on tooth movement or to indicate an ideal drug for patients undergoing orthodontic treatment.

Keywords: Anti-inflammatory; Tooth movement; Bone remodeling.

INTRODUÇÃO

A movimentação dentária ortodôntica (MDO) é basicamente uma resposta às forças ortodônticas aplicadas sobre o periodonto de suporte, decorrente de uma reabsorção óssea na zona de compressão (ZC) e formação óssea na zona de tensão (ZT), onde o saldo líquido final é o movimento dentário, devido ao desencadeamento do processo inflamatório com consequente remodelação óssea alveolar (JIANG et al., 2016).

Em geral, este processo remodelativo induz de forma direta e/ou indireta a liberação de moléculas sinalizadoras específicas, como, por exemplo, citocinas, interleucinas (ILs), prostaglandinas (PGs), neurotransmissores, metaloproteinases de matriz (MMPs), fatores de crescimento e proteínas ósseas, e ainda fator de necrose tumoral- α (TNF- α), ligante do receptor do fator nuclear κ B (RANKL), osteoprotegerina (OPG), fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), dentre outros. Infere-se que estas moléculas são produzidas por uma variedade de células (fibroblastos, macrófagos, osteoblastos, osteoclastos, etc) e são capazes de estimular a resposta inflamatória periodontal e o metabolismo ósseo (D'APUZZO et al., 2013; FELLER et al., 2015).

O processo inflamatório do periodonto é comumente acompanhado por dor e/ou desconforto, experiências, estas, relatadas com pico algíco durante as primeiras 24 horas após a aplicação de uma força ortodôntica, decrescendo para os níveis basais em sete dias. Neste sentido, a sensibilização da inflamação no ligamento periodontal (LP) é mediada por múltiplos receptores, como, por exemplo, células de Merkel e terminações nervosas livres de fibras A δ e C, bem como as terminações de Ruffini. Destaca-se que citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α) são capazes de mediar a hiperalgesia inflamatória, através da indução de produção da ciclooxigenase-2 (COX-2), promovendo a liberação de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores nas fibras C; havendo ainda a sensibilização mediada pela bradicinina, histamina e serotonina (KOBAYASHI; HORINUKI, 2017).

Desse modo, a classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) é bastante utilizada em odontologia para o controle das sintomatologias dolorosas uma vez que a grande maioria das odontalgias estão relacionadas a processos inflamatórios agudos (BARRETO et al., 2017). Sabe-se que os efeitos terapêuticos dos AINES se baseiam em sua capacidade de inibir a ação das ciclooxigenases (COX), diminuindo a produção das PGs e consequentemente o processo inflamatório (LEE et al.,

2005).

Portanto, entendendo que a movimentação dentária em Ortodontia é um processo decorrente da remodelação óssea do periodonto de suporte, induzido por um processo inflamatório controlado que acarreta em uma reação tecidual capaz de alterar o posicionamento dentário, e, que os AINES possuem a capacidade de inibir a ação das COXs, diminuindo consequentemente a produção das PGs, e, por conseguinte o processo inflamatório, sendo notoriamente uma classe bastante utilizada, deve-se entender, se estes medicamentos de fato podem interferir na qualidade do tratamento ortodôntico. Logo, o presente estudo trata-se de uma revisão de literatura que objetiva apresentar aspectos atuais relacionados a utilização dos AINES e sua influência sobre a movimentação dentária em estudos não-clínicos e clínicos.

MÉTODO

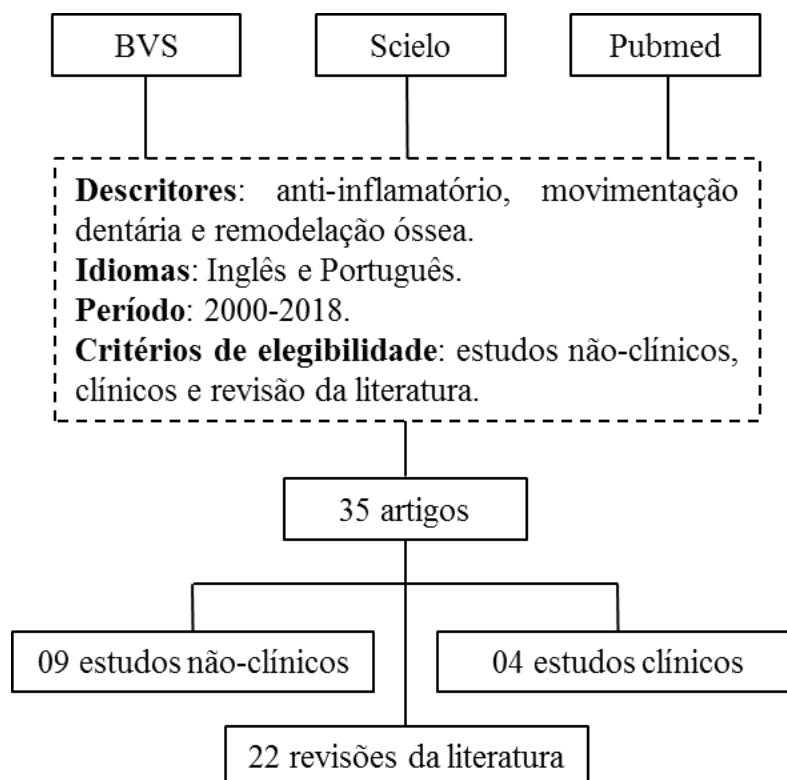
Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa realizada através de buscas e análise crítica de artigos da literatura disponíveis nos periódicos Scielo, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram: anti-inflamatório (Anti-inflammatory), movimentação dentária (Tooth movement) e remodelação óssea (Bone remodeling). Foram incluídos artigos publicados em português ou inglês entre 2000 a 2018, que descrevessem estudos não-clínicos in vivo, ensaios clínicos e/ou revisões da literatura sobre a temática em questão. Para os estudos clínicos mais um critério foi incluído: aqueles que apresentem no mínimo 08 pontos, baseado na checklist STROBE (MALTA et al., 2010; VANDENBROUCKE et al., 2007). Foram excluídos artigos que abordassem a utilização dos AINES apenas para a avaliação da reabsorção radicular, sem a mensuração da movimentação ortodôntica.

Os dados coletados foram analisados através da confecção de uma síntese reflexiva englobando os aspectos chaves dentro de cada artigo selecionado.

RESULTADOS DA BUSCA

Um total de 35 trabalhos científicos foram incluídos, sendo 09 estudos não-clínicos in vivo, 04 ensaios clínicos e 22 artigos de revisão da literatura (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de busca e resultados



Legenda: BVS = Biblioteca Virtual em Saúde.

Os artigos clínicos foram classificados segundo a checklist STROBE (MALTA et al., 2010; VANDENBROUCKE et al., 2007), buscando observar a qualidade dos estudos selecionados. Infere-se que

apenas dois dos quatro estudos clínicos incluídos apresentaram a descrição exata do desenho metodológico da pesquisa. A checklist STROBE dos estudos clínicos selecionados encontra-se descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação dos ensaios clínicos segundo a *checklist* STROBE.

Item	Sari et al. (2004)	Arantes et al. (2009)	Shetty et al. (2013)	Tunçer et al. (2013)
1 Título e Resumo	x	x	x	x
Introdução				
2 Contexto/Justificativa	x	x	x	x
3 Objetivos	x	x	x	x
Métodos				
4 Desenho do estudo		x		x
5 Contexto (setting)				
6 Participantes	x	x	x	x
7 Variáveis				
8 Fontes de dados mensuração				
9 Viés				
10 Tamanho de estudo				
11 Variáveis quantitativas				x
12 Métodos estatísticos	x	x	x	x
Resultados				
13 Participantes				
14 Dados descritivos				
15 Desfecho	x	x	x	x
16 Resultados principais	x	x	x	x
17 Outras análises				
Discussão				
18 Resultados principais	x	x		x
19 Limitações				
20 Interpretação	x	x	x	x
21 Generalização				
22 Outras informações		x		x

Fonte: Baseado na ferramenta STROBE (MALTA et al., 2010; VANDENBROUCKE et al., 2007).

REVISÃO DE LITERATURA

MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA ORTODÔNTICA (MDO)

Para que haja a movimentação dentária são necessárias que sejam aplicadas forças mecânicas ortodônticas controladas, estas que por sua vez são capazes de gerar uma inflamação nos tecidos periodontais de suporte, culminando em um processo simultâneo de reabsorção dentária na ZC e aposição óssea na ZT. Infe-

se que a dinâmica para o movimento dentário em Ortodontia é dependente de uma série de variáveis, tais como: tipo de força (contínua, intermediária ou interrompida), direção e frequência; angulações e posicionamento dentário, dentre outras. Pode-se então deduzir que o deslocamento dentário se dá no sentido da força aplicada, através de um estresse localizado pela compressão das células do LP, sobre o tecido ósseo alveolar na ZC (CONSOLARO, 2014; FELLER et al., 2015).

A saber, o LP é uma estrutura responsável pela

ligação do elemento dentário ao osso alveolar, onde durante o tratamento ortodôntico possui a capacidade de auxiliar na distribuição das cargas incididas sobre o dente, transferindo-as para o osso alveolar. Já o osso alveolar, é um tecido composto por osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, sendo esta, a região que sofrerá a remodelação necessária para o movimento dentário (CONSOLARO, 2014).

Entende-se então que o movimento dentário em Ortodontia se baseia no princípio biológico de que a pressão prolongada nos dentes resulta em remodelação das estruturas periodontais, incluindo o osso alveolar e o ligamento periodontal. Assim, inicialmente ocorre uma resposta inflamatória aguda caracterizada por vasodilatação periodontal, e posterior envolvimento de atividades osteoclásticas e osteoblásticas (JIANG et al., 2016; FELLER et al., 2015).

Assim, a movimentação dentária é dependente do recrutamento e diferenciação de osteoclastos. Esse processo é regulado por eventos vasculares; produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e PGs, bem como a ação das MMPs, fatores de crescimento; fatores de transformação e neurotransmissores, dentre outros processos (D'APUZZO et al., 2013; FELLER et al., 2015; JIANG et al., 2016). É importante destacar que esses mediadores participam ativamente do processo de remodelação óssea. Neste sentido, pode-se inferir que a partir do processo inflamatório desenvolve-se um ambiente propício a remodelação, devido a presença dos mediadores químicos da inflamação indutores desse processo (FELLER et al., 2015; CARVALHO-FILHO et al., 2012).

Já a aposição óssea que ocorre na ZT é estimulada em decorrência da síntese e liberação de citocinas com caráter anti-inflamatório, como a IL-10, por exemplo. Havendo uma regulação negativa na expressão de mediadores pró-inflamatórios. Pode-se destacar, ainda, que a produção de OPG atua como um importante antagonista do processo de reabsorção (JIANG et al., 2016; FELLER et al., 2015).

Em resumo, com a instalação do aparelho ortodôntico ocorre a indução de uma inflamação localizada e controlada que é percebida pelo LP e células ósseas na ZC, esta região gera um estresse aos osteócitos que começam o processo de transdução de sinais, para a ativação de células clásticas, que iniciam a reabsorção óssea. Já no sítio de tensão ocorre uma indução de proliferação de osteoblastos e fibroblastos, à medida que se aumenta a força ortodôntica (CONSOLARO, 2014).

Assim, as forças aplicadas aos dentes durante a

terapêutica ortodôntica, é responsável pelo seu deslocamento, através do processo simultâneo de reabsorção e aposição óssea, estando este processo associado, a algias. Logo, a administração de AINES para o controle da dor ortodôntica é muitas vezes aplicada. Já foi documentando na literatura que o uso dos AINES pode diminuir a MDO devido a supressão do componente inflamatório; e ainda parece ser possível após o uso destes fármacos, a possibilidade de reabsorção radicular dos dentes envolvidos, o que pode ser danoso a qualidade do tratamento ortodôntico, limitando a sua eficácia corretiva (CORRÊA et al., 2017; FANG et al., 2016; GAMEIRO et al., 2007).

AINES (ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS)

Os AINES são considerados a principal classe medicamentosa que se relaciona a inibição da síntese dos prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos). Estes fármacos possuem ação analgésica, antipirética, anti-inflamatória e antitrombótica. Logo, os mesmos são prescritos para diversas condições inflamatórias na clínica médica e odontológica, sejam elas de caráter agudo ou crônico. Sabe-se que os AINES não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios, todavia, reduzem de modo satisfatório as respostas associadas à inflamação (BACCHI et al., 2012; MEDZHITOV, 2010; MURI et al., 2009).

MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES

As ciclooxigenases (também conhecidas como prostaglandina H sintases) são enzimas glicosiladas, homodiméricas, ligadas à membrana. Nos seres humanos, são encontradas três isoformas da ciclooxigenase (COX-1, COX-2 e COX-3). A COX-1 é tida como constitutiva, sendo expressa em quase todos os tecidos; a COX-2 é predominantemente induzida em células inflamatórias e constitutivamente expressa em um número limitado de tecidos, tais como: medula renal, próstata, cérebro e endotélio (LEE et al., 2005), a COX-3 é encontrada no córtex cerebral e tecido cardíaco, sendo considerada como uma derivação da COX-1 (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

Essas enzimas estão intrinsecamente envolvidas no metabolismo do ácido araquidônico (AA) proveniente das membranas celulares. Cada ciclooxigenase catalisa duas reações sequenciais. A primeira reação (da ciclooxigenase) é a ciclização dependente de oxigênio do ácido araquidônico à prostaglandina G₂ (PGG₂); a segunda

reação (da peroxidase) consiste na redução da PGG2 à prostaglandina H2 (PGH2). A partir desta, se dará, por enzimas específicas, a síntese dos prostanóides. Logo, a ação anti-inflamatória dos AINES é mediada pela redução da síntese de prostanóides por inibição do sítio das isoformas que realiza a etapa de cicloxigenase (ciclização dependente de oxigênio do AA para PGG2) (GUNAYDIN; BILGE, 2018; KUMMER; COELHO, 2002).

EFEITOS ADVERSOS

A ação anti-inflamatória eficaz dos AINES está relacionada especificamente a inibição da COX-2, todavia, a inibição não seletiva e concomitante inativação da isoforma COX-1 (constitutiva), é responsável pelos efeitos indesejáveis (MURI et al., 2009). Os efeitos adversos gastrointestinais são os mais frequentes. A ação dos AINES sobre a COX-1, portanto, é responsável por manifestações como náuseas, erosões e úlceras gástricas, ambas com grande potencial de morbidade e mortalidade (BJARNASON et al., 2018; DERRY et al., 2001). Os AINES exibem ainda grande potencial de causar danos cardiovasculares, tais como: infarto do miocárdio e hipertensão arterial (GROSSER et al., 2017). Ressalta-se que esses efeitos são proporcionais as doses e ao tempo de uso do fármaco (GUNAYDIN; BILGE, 2018; MURI et al., 2009).

Em odontologia os riscos de efeitos adversos com o uso de AINES são baixos. A terapia convencional apresenta duração máxima de 48 a 72 horas, utilizando-se fármacos que possuem meia vida curta, como, por exemplo, o ibuprofeno, sendo o uso oral a principal via de escolha. Assim, na clínica odontológica essa classe medicamentosa visa apenas diminuir a intensidade e duração da dor, hiperemia e edema (BARRETO et al., 2017).

AINES E A MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA

Entendendo que durante os procedimentos ortodônticos é esperado sensações desagradáveis, principalmente algias de diversas intensidades com pico de 48 horas após a instalação do aparelho ortodôntico ou manutenções. Pode-se inferir que dor é tida como o principal fator responsável pelo abandono do tratamento. Logo, a prescrição de fármacos com ação analgésica e/ou anti-inflamatória é uma estratégia bastante utilizada objetivando solucionar essa problemática (KRISHNAN, 2007).

Neste contexto, foi demonstrado que substâncias

que reduzem ou inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias são capazes de interferir no processo de remodelação óssea e consequentemente na MDO (SHETTY et al., 2013). Assim, os AINES ao atuarem inibindo as COXs, podem interferir na taxa de movimentação ortodôntica uma vez que essa classe medicamentosa modula a síntese de prostaglandinas, estas, que por sua vez são necessárias para a remodelação óssea, devido sua capacidade de alterar a quantidade e atividade de osteoclastos (FANG et al., 2016). Todavia a utilização destes fármacos em Odontologia é apenas coadjuvante e seu esquema terapêutico é inferior se comparado a prescrição na clínica médica (BARRETO et al., 2017).

Neste sentido, estudos demonstram que utilização de AINES para o controle da dor em Ortodontia, pode interferir na movimentação dentária, através de uma alteração no perfil reabsortivo, sendo este ponto, alvo de bastante discussão na literatura uma vez que não há um consenso quanto das possíveis repercussões destes fármacos sobre a dinâmica do tecido ósseo (GAMEIRO et al., 2007).

Assim, uma variedade de pesquisas científicas não-clínicas in vivo e ensaios clínicos vem sendo realizadas objetivando verificar a ação dos AINES sobre a MDO, onde se reportam que os mesmos podem atuar de modo a reduzir ou até mesmo impedir a movimentação em decorrência da supressão da síntese de prostanóides e consequentemente, inflamação.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS (IN VIVO)

Os estudos não-clínicos tratam-se de modelos experimentais em animais onde são instalados dispositivos ortodônticos antes ou após a administração sistêmica ou local dos fármacos.

Nos estudos descritos a seguir, verifica-se que há notórias diferenças entre os modelos experimentais empregados e resultados obtidos, impossibilitando uma comparação e discussão precisa dos resultados demonstrados. Nota-se, então, que os distintos efeitos obtidos com o emprego desses fármacos, podem estar relacionadas a algumas variáveis, tais como: via de administração, concentração, meia-vida, biodisponibilidade do fármaco, tipo de aparelho aplicado, quantidade de força ortodôntica aplicada, tempo de período experimental e por fim, métodos de avaliação empregados.

Arias e Marquez-Orozco (2006), avaliaram os efeitos do ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e paracetamol

sobre o MDO. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=36$), onde foi instalado aparelho nos incisivos superiores, sobre uma força de 35 g, durante 10 dias. Os animais receberam ácido acetilsalicílico (100 mg/kg); ibuprofeno (30 mg/kg) e paracetamol (200 mg/kg), por gavagem gástrica. As amostras passaram por análises histológicas e a mensuração do movimento dentário foi através de paquímetro. Foi vista diferenças acerca das concentrações de osteoclastos nas áreas de pressão entre o grupo controle e paracetamol, se comparado aos grupos aspirina e ibuprofeno; a movimentação dentária foi menor no grupo aspirina e ibuprofeno se comprado ao grupo de controle; o grupo paracetamol e controle foi semelhante. Assim, de acordo com esse estudo o paracetamol seria o mais seguro para o tratamento da dor associada ao tratamento ortodôntico.

Gameiro et al. (2008) avaliaram o efeito do celecoxibe (curto e longo prazo) sobre a MDO e mostrou que o tratamento com este coxibe afeta a movimentação dentária induzida. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=32$), onde foi instalado aparelho fixo aplicado nos molares superiores esquerdos durante 14 dias, sob uma força de 50 g. Os animais foram submetidos à administração de celecoxibe (10 mg/kg - nos dias 1, 2 e 3) curto prazo e celecoxibe (10 mg/kg) longo prazo (14 dias), por via intraperitoneal. As amostras passaram por análises histomorfométricas e histoquímica para fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) e o movimento dentário foi mensurado através de um paquímetro eletrônico. Foi visto que a quantidade de movimento dentário foi significativamente reduzida em ratos submetidos à administração de celecoxibe a curto e longo prazo, enquanto, que o número de osteoclastos no osso alveolar não diferiu entre os grupos.

Contrariamente Carlos et al. (2007), avaliaram o efeito dos inibidores seletivos COX-2 sobre o MDO e apenas o rofecoxibe afetou a movimentação. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=28$), onde foi instalado dispositivo entre o incisivo e o primeiro molar superior esquerdo, sobre uma força de 50 g, durante 10 dias. Os animais foram submetidos a injeções de rofecoxibe (0,5 mg/kg), celecoxibe (8 mg/kg) e parecoxibe (25 mg/kg) na região da gengiva maxilar, no primeiro dia e após 3 e 5 dias. As amostras passaram por análises de teleradiografias cranianas para quantificação da movimentação dentária. Foi visto que no grupo controle, celecoxibe e parecoxibe não houve interferência no deslocamento dentário, enquanto que nenhum movimento foi encontrado em ratos tratados com o rofecoxibe. Assim, em suma os autores reportam que o rofecoxibe interfere na movimentação

dentária, enquanto o celecoxibe e parecoxibe parecem ser adequados para a terapêutica do desconforto e alívio da dor em Ortodontia.

Stabile et al. (2009) avaliaram o efeito do tratamento a curto prazo com paracetamol ou celecoxibe na movimentação dentária, bem como na ativação neuronal do núcleo espinal do nervo trigêmeo. Para tal, foi instalado um aparelho nos incisivos superiores de ratos ($n=30$), sobre uma força de 30 g. Os animais foram pré-tratados com paracetamol (200 mg/kg) e celecoxibe (50 mg/kg), por gavagem oral e após 30 minutos receberam o dispositivo ortodôntico; o tratamento deu-se por 2 dias. As amostras passaram por análises histoquímica de c-fos e para a mensuração da movimentação dentária foram realizadas fotografias e radiografias. Foi visto que o tratamento com ambas as drogas não afetou a MDO, mas reduziu a expressão de c-fos no subnúcleo caudalis. Logo, esse estudo reforça que a terapêutica com o celecoxibe e paracetamol por 2 dias, é segura e não afeta a MDO.

Olteanu et al. (2015) avaliaram o efeito da aspirina e Metamizol sobre a MDO. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=24$), onde foi instalado um dispositivo com uma mola fechada entre o incisivo e primeiro molar inferior esquerdo, sobre uma força de 25 g. Foram administrados por gavagem gástrica aspirina (30 mg/kg) e Metamizol (6 mg/kg) a cada dois dias, por 10 dias. As amostras passaram por análises histológicas e a mensuração do deslocamento dentário foi através de um micrômetro digital. Foi visto que após 28 dias da aplicação do dispositivo o grupo controle, aspirina e Metamizol apresentaram deslocamento médio e o exame histológico revelou a presença de grandes arteríolas ósseas no grupo controle, todavia, reduzida nos demais grupos. Assim, o tratamento com Aspirina e Metamizol resultou em uma diminuição na taxa de deslocamento dentário.

No que se refere a reabsorção radicular e a movimentação dentária um estudo realizado por Gonzales et al. (2009), avaliaram o efeito da aspirina, paracetamol, meloxicam, celecoxibe e prednisolona sobre a reabsorção radicular e a movimentação dentária. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=60$), onde foi instalado aparelho de mola fechada no molar superior esquerdo, sob uma força de 50 g, durante 14 dias. Os ratos foram submetidos à administração de aspirina (300 e 60 mg/kg), paracetamol (100 e 20 mg/kg), meloxicam (67 e 13 mg/kg), celecoxibe (16 e 3,2 mg/kg) e prednisolona (0,67 e 0,13 mg/kg), por via oral. Foram realizadas radiografias cefalométricas laterais digitalizadas, microscópio de varredura eletrônica e tridimensionais (3D) a laser. Foi visto que os grupos tratados com celecoxibe e prednisolona

apresentaram significativamente menor reabsorção radicular e movimento dentário reduzido, todavia, o celecoxibe em baixa dose apresentou reabsorção radicular semelhante ao grupo controle. Portanto, de acordo com esse estudo os tratamentos com celecoxibe e prednisolona afetam a movimentação dentária induzida.

Carvalho-Filho et al. (2012), avaliaram o efeito do tratamento com celecoxibe e sua relação com o recrutamento e ativação de osteoclastos e reabsorção óssea alveolar após a inserção de um aparelho ortodôntico. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=20$), onde foi instalado aparelho nos incisivos superiores durante 48 horas, sobre uma força de 30 g. Foram administrados por gavagem oral celecoxibe (50 mg/kg) no intervalo de trinta minutos antes da instalação do aparelho e 12, 24 e 36 horas após a inserção do mesmo. As amostras passaram por análises histomorfométricas e imuno-histoquímica. Foi visto que não há diferença entre os grupos em relação ao recrutamento de osteoclastos ativos e a porcentagem da área de reabsorção óssea. Logo, o tratamento a curto prazo com celecoxibe não afeta a movimentação dentária induzida.

Kirschneck et al. (2017), avaliaram o efeito do meloxicam sobre a reabsorção radicular e a MDO. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=63$), onde foi instalado um dispositivo entre o primeiro molar e incisivo superior esquerdo, sobre uma força constante de 0,125 N. Os animais foram pré-tratados por via oral com o meloxicam (3 mg/kg/dia) 10 dias antes da instalação do aparelho ortodôntico, e após, até completar 28 dias. In vitro houve a estimulação dos fibroblastos do ligamento periodontal humano (hPDL), com pressão ortodôntica de (2 g/cm²) encubados com o meloxicam (10 μ M). As amostras passaram por tomografia computadorizada de feixe cônico, histologia, imuno-histoquímica/sorologia e RT-qPCR. Foi visto que in vivo, o meloxicam reduziu significativamente o nível sérico de concentração de proteína, movimento dentário e reabsorção radicular. In vitro, houve diminuição significativa de PGE₂, IL-1 β e 6/RANKL (-OPG) e de osteoclastogênese mediada por hPDL, bem como velocidade do movimento dentário. Logo, a terapia com meloxicam reduz o movimento dentário, todavia, apresenta efeitos protetores em relação à reabsorção radicular.

Yamamoto et al. (2018) avaliaram o efeito do loxoprofeno sobre a reabsorção radicular e a MDO. Para tal, foram realizados experimentos em ratos ($n=10$), onde foi instalado um dispositivo com uma mola fechada entre o molar e incisivo superior direito, sobre uma força de 10 g, sendo administrado o loxoprofeno (1 mg/kg/dia, via oral), por 30 dias; foram avaliados ainda a força de tração cíclica

(CTF) de 10 kPa em células pulpares humanas por 48 horas, com o loxoprofeno (10 e 100 μ M) na cultura. A expressão de COX -1, COX-2, IL-1 β , RANKL, TNF- α e o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) foram examinados. Foi visto que a expressão gênica e a concentração proteica destes mediadores foram significativamente maiores no grupo CTF do que no grupo controle e esses níveis diminuíram pela administração de loxoprofeno; a quantidade de osteoclastos e reabsorção radicular apical no grupo loxoprofeno foi menor, após o movimento dentário ortodôntico; não houve diferença da MDO, esta que foi mensurada por tomografia computadorizada. Logo, a reabsorção radicular apical severa pode ser suprimida pela administração de loxoprofeno, sem perturbação do movimento dentário.

Pode-se inferir de forma geral que há uma relação clara entre a diminuição de prostaglandinas e a modelagem óssea, reduzindo a movimentação dentária (KALE et al., 2004). Por outro lado, a literatura também afirma que o movimento dentário não é apenas influenciado pelos AINES, mas também pela intensidade da força ortodôntica utilizada (KANZAKI et al., 2002), os quais diferiram na maioria dos estudos incluídos nesta pesquisa.

Em suma, em relação aos inibidores seletivos COX-2, os estudos demonstraram, em sua maioria, que a utilização do celecoxibe não afeta a MDO (CARVALHO-FILHO et al., 2012; CARLOS et al., 2007; STABILE et al., 2009), todavia, dois estudos mostraram efeitos contrários (GAMEIRO et al., 2008; GONZALES et al., 2009). Para a aspirina dois estudos mostraram que ela afeta a MDO (ARIAS; MARQUEZ-OROZCO et al., 2006; OLTEANU et al., 2015) e em uma pesquisa não se observou interferência (GONZALES et al., 2009).

Para o meloxicam, foi visto que ele afeta a MDO (KIRSCHNECK et al., 2017), todavia, em outro estudo não apresentou alteração significativa (GONZALES et al., 2009). Por fim, no que se refere ao uso do paracetamol a maioria das pesquisas afirmam que este é o fármaco mais seguro para o manejo da dor ortodôntica uma vez que não houve alteração da MDO em nenhuma das pesquisas (ARIAS; MARQUEZ-OROZCO et al., 2006; GONZALES et al., 2009; STABILE et al., 2009).

ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos incluídos reportaram estudos que utilizaram AINES em humanos e avaliaram sua potência analgésica e influência sobre o movimento dentário induzido. A maioria dos estudos mensuraram os níveis de PGE₂ no líquido crevicular do sulco gengival,

buscando entender até que ponto a administração dos AINES, podem interferir na produção deste mediador inflamatório essencial na Ortodontia.

Sari et al. (2004) avaliaram o efeito do ácido acetilsalicílico e rofecoxibe sobre o volume de líquido no fluido gengival, bem como os níveis de PGE2, durante a MDO. Para tal, um total de 36 pacientes foram divididos em três grupos, com 18 indivíduos em cada. Os caninos foram distalizados através de bobina fechada de níquel-titânio localizado entre o mesmo e o segundo pré-molar superior, sobre uma força de 120 g. Foram administrados aspirina (500 mg/kg, v.o. - 3 vezes ao dia), durante 2 dias e rofecoxibe (25 mg/kg, v.o.) no momento da ativação e (12 mg/kg, v.o.) no dia seguinte. As amostras de fluido crevicular foram obtidas na ativação e 24, 48 e 168 horas, para realização posterior de imunoensaio para PGE2. Foi visto que não houve alteração entre o volume do líquido gengival entre os grupos; os níveis de PGE2 de todos os grupos aumentaram em 24 e 48 horas e diminuíram após 168 horas. Em relação a PGE2 houve maior diminuição no grupo aspirina (64,7 pg/μL às 24 horas) se comparada ao controle (75,8 pg/μL) e rofecoxibe (74,2 pg/μL). Logo, o rofecoxibe é mais indicado uma vez que não mostrou efeito significativo na diminuição da síntese de prostaglandinas.

Arantes et al. (2009) avaliaram o efeito do tenoxicam no controle da dor, analgesia preemptiva, e sua influência no movimento ortodôntico de caninos superiores. Para tal, um total de 36 pacientes foram divididos em três grupos, onde dois grupos receberam tenoxicam (20 mg/kg, v.o.) diariamente, durante 3 dias; um dos grupos de forma preemptiva e outro controle. Três ativações ortodônticas foram realizadas em intervalos de 30 dias, usando a técnica do arco reto. A intensidade da dor foi avaliada usando um Escala Descritiva de Dor e Escala Visual Analógica; força de retração foi medida usando um dinamômetro e o movimento foi medido usando um paquímetro. Em suma, foi visto que não houve diferença de movimentação dentária entre os grupos; a dor teve pico às 12 horas após a instalação do aparelho e a intensidade da mesma foi menor nos grupos que receberam tenoxicam. Logo, o tenoxicam não interferiu no movimento ortodôntico, sendo efetivo para o controle da dor, mas não de forma preventiva.

Shetty et al. (2013) avaliaram o efeito do paracetamol e ibuprofeno sobre os níveis de PGE2 no fluido gengival, durante a MDO. Para tal, um total de 42 pacientes foram divididos em três grupos com 14 indivíduos em cada. Foi instalado um fio de aço inoxidável entre os molares e caninos superiores, sobre 150 g de força.

Foram administrados ibuprofeno (400 mg/kg, v.o.) ou paracetamol (500 mg/kg, v.o.), três vezes ao dia, durante dois dias. A amostragem do fluido gengival foi feita antes da colocação das molas (T0) e após a ativação das molas em 24, 48 e 168 horas. O imunoensaio para PGE2, também, foi realizado. Verificou-se que os níveis de PGE2 aumentaram significativamente em 24 e 48 horas após a aplicação da força e diminuíram para os níveis basais em 168 horas em ambos os grupos; todavia, no grupo do ibuprofeno ocorreu uma diminuição significativa nos níveis de PGE2. Logo, o paracetamol é mais seguro uma vez que não mostrou efeito significativo na diminuição da síntese de prostaglandinas.

Tunçer et al. (2013) também avaliaram o efeito do paracetamol e ibuprofeno sobre os níveis de PGE2 no fluido gengival, durante a MDO. Para tal, um total de 48 pacientes foram divididos em três grupos com 16 indivíduos em cada. Foram administrados ibuprofeno (400 mg/kg, v.o.) ou paracetamol (500 mg/kg, v.o.), uma hora antes da instalação do aparelho ortodôntico e outra dose seis horas após. Para estimular uma rotina clínica, os braquetes e fio de 0.014 polegadas foram colocados até o primeiro molar superior, bilateralmente. A avaliação da dor foi através de preenchimento de questionário (antes da colagem e após o primeiro, segundo, terceiro e sétimo dia) e o fluido crevicular foi coletado na face distal e mesial do canino. Foi visto que os níveis de dor para o grupo paracetamol e placebo foram semelhantes nos primeiros 2 dias, já o grupo ibuprofeno apresentou menores níveis de dor durante o primeiro dia após a colagem. Níveis de PGE2 não mostraram diferença estatisticamente significativa no tempo dentro dos grupos analgésicos. Logo, o ibuprofeno é mais efetivo para o controle da dor, sem interferir na quantidade de PGE2.

Entende-se que a PGE2, entre os vários tipos de prostaglandinas, é a que mais aumenta a vasodilatação e permeabilidade vascular, participando ativamente da osteoclastogênese (SARI et al., 2004), sendo considerada um importante mediador responsável pelo aumento do movimento dentário, assim, se ela estiver reduzida pode-se esperar uma menor taxa de movimentação ortodôntica (KALE et al., 2004). No geral, os estudos apontam que o uso a curto prazo de rofecoxibe (SARI et al., 2004), paracetamol (SHETTY et al., 2013), ibuprofeno (TUNÇER et al., 2013) não diminuem os níveis de PGE2, no entanto, o uso prolongado do ibuprofeno (SHETTY et al., 2013) e aspirina (SARI et al., 2004), reduziram expressivamente a quantidade deste mediador no sulco gengival. Os resultados são descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Ensaios clínicos sobre os efeitos dos AINES na MDO.

Referência	Tempo da avaliação	Fármacos	Resultados	Conclusões
Sari et al. (2004)	7 dias	Aspirina Dose: 500 mg/kg/v.o. Rofecoxibe Dose: 25 mg/kg/v.o.	Elevação de PGE ₂ até 168 horas. Diminuição de PGE ₂ no grupo aspirina.	Rofecoxibe não interferiu na síntese de PGE ₂ .
Arantes et al. (2009)	30 dias	Tenoxicam Dose: 20 mg/kg/v.o.	Não houve diferença de movimentação dentária entre os grupos. Redução da dor no grupo tenoxicam.	Tenoxicam não interferiu na MDO. Efetivo para o controle da dor.
Shetty et al. (2013)	7 dias	Ibuprofeno Dose: 400 mg/kg/v.o. Paracetamol Dose: 500 mg/kg/v.o.	Elevação de PGE ₂ até 168 horas. Diminuição de PGE ₂ no grupo ibuprofeno	Paracetamol não interferiu na síntese de PGE ₂ .
Tunçer et al. (2013)	7 dias	Ibuprofeno Dose: 400 mg/kg/v.o. Paracetamol Dose: 500 mg/kg/v.o.	Níveis de PGE ₂ não diferiram entre os grupos. Diminuição da dor no grupo ibuprofeno.	Ibuprofeno mais efetivo para o controle da dor sem interferir na síntese de PGE ₂ .

Legenda: MDO = movimentação dentária ortodôntica; v.o. = via oral.

Em resumo os estudos apontam que o uso de coxibes (CARVALHO-FILHO et al., 2012; CARLOS et al., 2007; STABILE et al., 2009; SARI et al., 2004) a curto prazo, não interferem na movimentação dentária, todavia, não há uma consonância na literatura em relação ao real efeito do celecoxibe na MDO (GAMEIRO et al., 2008; GONZALES et al., 2009). O paracetamol é, possivelmente, o medicamento mais indicado até o presente momento, para o controle da dor ortodôntica uma vez que o mesmo não mostrou nenhuma alteração durante o movimento ortodôntico (ARIAS; MARQUEZ-OROZCO et al., 2006; GONZALES et al., 2009; STABILE et al., 2009; SHETTY et al., 2013; TUNÇER et al., 2014), embora, sua potência analgésica seja menor se comparado a outros AINES (TUNÇER et al., 2014). Por outro lado, a aspirina pode retardar o movimento dentário por redução dos níveis de PGE₂ (ARIAS; MARQUEZ-OROZCO et al., 2006; OLTEANU et al., 2015; SARI et al., 2004).

Ademais, observa-se que há grandes diferenças metodológicas entre os estudos apresentados, os quais utilizam fármacos distintos em diferentes concentrações, bem como aparelhos ortodônticos e intensidade de força aplicada não padronizadas. Essas variáveis dificultam uma recomendação precisa do medicamento mais adequado para o controle da dor durante o tratamento ortodôntico.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados devem ser interpretados entendendo as limitações dos modelos animais e qualidade metodológica empregada. Ressalta-se a necessidade de mais estudos clínicos, bem estruturados e padronizados, para que haja uma conclusão precisa do fármaco mais indicado, levando em consideração a potência analgésica e segurança durante a MDO.

Portanto, os dados não mostram um consenso do anti-inflamatório ideal (seletivos ou não seletivos) para uso

em pacientes em tratamento ortodôntico. No entanto, todos reportam a influência desta classe farmacológica nos processos bioquímicos e fisiológicos necessários à movimentação dentária. Assim, é prudente considerar

que esses fatores podem refletir em redução da eficácia do tratamento clínico ortodôntico, sendo o uso racional e por menor tempo possível a recomendação mais apropriada.

REFERÊNCIAS

ARANTES, G.M.; ARANTES, V.M.; ASHMAWI, H.A.; POSSO, I.P. Tenoxicam controls pain without altering orthodontic movement of maxillary canines. **Orthod Craniofac Res.**; v.12 n.1, p.14-9, 2009. doi: 10.1111/j.1601-6343.2008.01432.x.

ARIAS, O.R.; MARQUEZ-OROZCO, M.C. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.**; v.130, n.3, p. 364-70, 2006.

BACCHI, S.; PALUMBO, P.; SPONTA, A.; COPPOLINO, M.F. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. **Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.**; v.11, n.1, p. 52-64, 2012.

BARRETO, R.C.; DINIZ, M.F.F.M.; PEREIRA, G.A.S.; CELANI, H.R.B. Antiinflamatórios Não Hormonais Na Clínica Médica-Odontológica. **R bras ci Saúde.**; v. 21, n.1, p.97-102, 2017.

BJARNASON, I.; SCARPIGNATO, C.; HOLMGREN, E.; OLSZEWSKI, M.; RAINSFORD, K.D.; LANAS, A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory. **Drugs. Gastroenterology.**; v.154, n. 3, p. 500-514, 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.

CARLOS, F.; COBO, J.; PERILLAN, C.; GARCIA, M.A.; ARGUELLES, J.; VIJANDE, M.; COSTALES, M. Orthodontic tooth movement after different coxib therapies. **Eur J Orthod.**; v. 29, n. 6, p. 596-9, 2007.

CARVALHO-FILHO, E.P.; STABILE, A.C.; ERVOLINO, E.; STUANI, M.B.S.; IYOMASA, M.M.; ROCHA, M.J.A. Celecoxib treatment does not alter recruitment and activation of osteoclasts in the initial phase of experimental tooth movement. **Eur J Histochem.**; v.56, n. 4, 2012. doi: 10.4081/ejh.2012.e43.

CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L.; EVANSON, N.L.; TOMSIK, J.; ELTON, T.S.; et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. **Proc Natl Acad Sci.**; v.99, p. 13926-13931, 2002.

CONSOLARO, A. Orthodontic Insight: Force distribution is more important than its intensity! **Dental Press J.**; v. 19, n. 1, p. 5-7, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2176-9451.19.1.005-007.oin>.

CORRÊA, A.S.; DE ALMEIDA, V.; LOPES, B.M.V.; FRANCO, A.; DE MATOS, F.F.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; et al. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol used for pain control of orthodontic tooth movement: a systematic review. **An Acad Bras Cienc.**; v.89, n.4, p. 2851-2863, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720160865>

D'APUZZO, F.; CAPPABIANCA, S.; CIAVARELLA, D.; MONSURRÒ, A.; SILVESTRINI-BIAVATI, A.; PERILLO, L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. **Scientific World Journal.**; v. 105873, p.1-8, 2013.

DERRY, S.; LOKE, Y.K.; LI, Z. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. **Chinese Edition of BMJ.**; v.04, p.186-190, 2001.

FANG, J.; LI, Y.; ZHANG, K.; ZHAO, Z.; MEI, L. Escaping the Adverse Impacts of NSAIDs on Tooth Movement During Orthodontics Current Evidence Based on a Meta-Analysis. **Medicine.**; v.5, n.16, p.1-9, 2016.

FELLER, L.; KHAMMISSA, R.A.G.; SCHECHTER, I.; MOODLEY, A.; THOMADAKIS, G.; LEMMER, J. Review Article Periodontal Biological Events

Associated with Orthodontic Tooth Movement: The Biomechanics of the Cytoskeleton and the Extracellular Matrix. **Scientific World Journal.**; 2015; v. 894123, p.1-7, 2015.

GAMEIRO, G.H.; PEREIRA-NETO, J.S.; MAGNANI, M.B.; NOUER, D.F. The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. **J. Clin. Orthod.**; v. 41, p.73-78, 2007.

GAMEIRO, G.H.; NOUER, D.F.; PEREIRA NETO, J.S.; SIQUEIRA, V.C.; ANDRADE, E.D.; NOVAES, P.D.; VEIGA, M.C. Effects of short- and long-term celecoxib on orthodontic tooth movement. **Angle Orthod.**; v.78, n.5, p.860-865, 2008. doi: 10.2319/100207-474.1.

GONZALES, C.; HOTOKEZAKA, H.; MATSUO, K.; SHIBAZAKI, T.; YOZGATIAN, J.H.; DARENDELILER, M.A.; YOSHIDA, N. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. **Angle Orthod.**; v.79 n.4, p.715-726, 2009. doi: 10.2319/072108-381.1.

GROSSER, T.; RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G.A. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Trends Pharmacol Sci.**; v.38, n.8, p.733-748, 2017. doi: 10.1016/j.tips.2017.05.008.

GUNAYDIN, C.; BILGE, S.S. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. **Eurasian J Med.**; v.50, n.2, p.116-121, 2018. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.0010

JIANG, N.; GUO, W.; CHEN, M.; ZHENG, Y.; ZHOU, J.; KIM, S.G.; et al. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. **Front Oral Biol.**; v.18, p.1-8, 2016. doi:10.1159/000351894.

KALE, S.; KOCADERELI, I.; ATILLA, P.; ASAN, E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.**; v.125, p. 607-614, 2004.

KANZAKI, H.; CHIBA, M.; SHIMIZU, Y.; MITANI, H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand up-regulation via

prostaglandin E2 Synthesis. **J Bone Miner Res.**; v. 17, p. 210-220, 2002.

KIRSCHNECK, C.; MEIER, M.; BAUER, K.; PROFF, P.; FANGHÄNEL, J. Meloxicam medication reduces orthodontically induced dental root resorption and tooth movement velocity: a combined in vivo and in vitro study of dental-periodontal cells and tissue. **Cell Tissue Res.**; v.368, n.1, p.61-78, 2017. doi: 10.1007/s00441-016-2553-0.

KOBAYASHI M, HORINUKI, E. Neural mechanisms of nociception during orthodontic. Treatment. **Journal of Oral Science.**; v.59, n.2, p.167-171, 2017.

KRISHNAN, V. Orthodontic pain: from causes to management – a review. **Eur J Orthod.**; v.29, n.2, p.170-179, 2007.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. **Rev Bras Anestesiol.**; v.52, n. 4, p. 498-512, 2002.

LEE, Y.; RODRIGUEZ, C.; DIONNE, R.A. The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. **Curr Pharm Des.**; v.11, n. 14, p.1737-1755, 2005.

MALTA, M.; CARDOSO, L.O.; BASTOS, F.I.; MAGNANINII, M.M.F.; DA SILVA, C.M.F.P. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Rev Saúde Pública.**; v.44, n.3, p. 559-565, 2010.

MEDZHITOV R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell.**; v.140, n.6, p.771-776, 2010. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.

MURI, E.M.F.; SPOSITO, M.M.M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **Acta fisiatr.**; v.16, n.4, p.186-190, 2009.

OLTEANU, C.D.; ȘERBĂNESCU, A.; BOȘCA, A.B.; MIHU, C.M. Orthodontic tooth movement following analgesic treatment with Aspirin and Algocalmin. An experimental study. **Rom J Morphol Embryol.**; v.56, n.4, p. 1339-1344, 2015.

SARI, E.; OLMEZ, H.; GÜRTON, A.U. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during

orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.**; v.125, n.3, p. 310-315, 2004.

SHETTY, N.; PATIL, A.K.; GANESHKAR, S.V.; HEGDE, S. Comparison of the effects of ibuprofen and acetaminophen on PGE2 levels in the GCF during orthodontic tooth movement: a human study. **Prog Orthod.**; v.14, n.6, p. 1-5. 2013. doi: 10.1186/2196-1042-14-6.

STABILE, A.C.; STUANI, M.B.; LEITE-PANISSI, C.R.; ROCHA, M.J. Effects of short-term acetaminophen and celecoxib treatment on orthodontic tooth movement and neuronal activation in rat. **Brain Res Bull.**; v.79, n. 6, p. 396-401, 2009. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.05.014.

TUNÇER, Z.; POLAT-OZSOY, O.; DEMIRBILEK, M.; BOSTANOGLU, E.; Effects of various analgesics

on the level of prostaglandin E2 during orthodontic tooth movement. **Eur J Orthod.**; v. 36, n.3, p.268-74, 2014.

VANDENBROUCKE, J.P.; VON ELM, E.; ALTMAN, D.G.; GÖTZSCHE, P.C.; MULROW, C.D.; POCKOCK, S.J.; POOLE, H.; SCHLESSELMAN, J.; EGGER, M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. **Epidemiology.**; v.18, n.6, p. 805-835, 2007. doi:10.1097/EDE.0b013e3181577511.

YAMAMOTO, T.; KAKU, M.; SUMI, H.; YASHIMA, Y.; IZUMINO, J.; TANIMOTO, K. EFFECTS of loxoprofen on the apical root resorption during orthodontic tooth movement in rats. **PLoS One.**; v.13, n.4, p. 1-19, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0194453.