

Sérgio Filipe Lopes Carvalho

**Movimento ortodôntico: Efeito dos analgésicos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2012



Sérgio Filipe Lopes Carvalho

**Movimento ortodôntico: Efeito dos analgésicos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2012

Sérgio Filipe Lopes Carvalho

## **Movimento ortodôntico: Efeito dos analgésicos**

Projeto de graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

---

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2012

# Resumo

Ao longo das últimas décadas, as pessoas têm recorrido aos serviços médico dentários para obter um belo sorriso. As pressões na sociedade são de tal ordem, que uma pessoa após finalizado o tratamento dentário sente-se bem consigo própria, eleva a sua autoestima, para níveis nunca antes alcançados. Desta maneira o indivíduo reúne um conjunto de factores propícios para alcançar êxitos nas atividades pessoais e profissionais.

Para conseguir tais feitos, o médico-dentista usa diferentes áreas do mundo médico-dentário, e é aqui que a ortodontia tem um papel importante, dado que esta área pode contribuir de uma forma muito significativa para o resultado final do tratamento.

Contudo, existem certos momentos no tratamento ortodôntico que provocam desconforto ou até dor ao paciente. O médico dentista deve estar dotado de conhecimento e sabedoria para perceber e explicar estes fenómenos, como também deve ter conhecimento sobre os melhores métodos para reduzir o desconforto e/ou dor. Para chegar à compreensão é necessário entender os fenómenos químicos e físicos inerentes ao movimento dentário.

O objetivo deste trabalho visa organizar informação pertinente na literatura médico-dentária, focando a terapêutica medicamentosa dos AINEs, e a sua relação com o movimento dentário e o desconforto, assim como explicar de uma forma simples e concisa a cascata de eventos por trás da movimentação dentária.

# Abstract

Throughout the last decades, people have been increasingly attending dental medical services, trying to shape their best possible smile. Social pressures have never been as big as today, and when someone finishes a dental treatment their self-esteem and personal confidence rises through the roof. This enables any individual to gather a set of specific factors that will bring them the necessary confidence to achieve success in their personal and professional activities.

To achieve such accomplishments dentists must use different areas from the dentistry universe, and orthodontics plays an important role, as this specialty may contribute strongly to the end result of any treatment.

Yet, there exists certain moments during orthodontics treatments that cause discomfort or even pain to the patient. Dentists must be aware of such phenomena and should be skilled with knowledge and wisdom to explain them thoroughly and to try and find the best methods to quickly reduce its negative consequences. To reach such knowledge, it's absolutely necessary full comprehension of the chemistry and physics occurrences connected to the dental movements.

This study's goal is to organize relevant information from dental medical literature, with specific focus on the NSAIDs medicaments therapy, and the relation between dental movements and discomfort, as well as explain in a simple, straightforward way the flow of events behind dental movements.

# Dedicatória

Dedico este trabalho a toda a minha família, pois nunca deixaram de acreditar no meu trabalho, ao longo desta etapa acadêmica, que por vezes fez com que me ausentasse durante longos períodos de tempo.

Um obrigado mais sentido à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã. Que foram desde sempre os meus “alicerces” para ser o que sou hoje. E espero conseguir criar esses mesmos “alicerces” para os meus futuros filhos e netos.

Agradecer a todos os meus amigos, que estão sempre lá na altura que mais precisei.

# **Agradecimentos**

À Mestre Maria Gabriel Queirós, o meu sincero reconhecimento pelo apoio, orientação e disponibilidade, me permitiram adquirir conhecimentos que me muito contribuíram para a execução do trabalho .

A todos os professores que tive prazer em conhecer durante estes 5 anos e que contribuíram para a minha formação académica.

A todas as pessoas que me deram força e coragem para execução e conclusão deste trabalho.

Para não correr o risco de injustiça , agradeço a todos os que, de alguma maneira, passaram pela minha vida e contribuíram, bem ou mal, para a construção da pessoa que sou hoje.

# Índice Geral

I. Introdução .....	1
1. Materiais e métodos .....	2
II. Desenvolvimento .....	4
1. Estrutura e função do ligamento periodontal.....	4
2. Controlo Biológico do movimento dentário ortodôntico.....	7
2.1 Teoria Pressão-Tensão .....	9
2.2 Modelo Bioelétrico.....	14
3. Regulação genômica.....	16
3.1. “Mechanosome” .....	18
3.2. “Receptor activator of nuclear factor-kappa”, “receptor activator of nuclear factor-kappa ligant” e osteoprotegerina.....	19
4. Os Mediadores do Movimento Dentário.....	21
4.1 Oxigénio.....	21
4.2. Metabolitos do ácido araquidónico .....	22

## Movimento ortodôntico: Efeito dos analgésicos

4.2.1. Prostaglandinas.....	22
4.2.2. Leucotrienos.....	24
4.3. Paratormona .....	24
4.4. Vitamina D.....	25
4.5. Osteocalcina.....	26
4.6. Calcitonina.....	26
4.7. Hormonas sexuais.....	27
4.8. Histamina.....	27
5. Fisiopatologia da inflamação.....	28
6. A Transdução .....	30
6.1. Resposta inflamatória mediata .....	30
6.2. Resposta inflamatória imediata.....	31
7. Resposta hiperálgica.....	32
8. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).....	34
8.1. Farmacocinética dos anti-inflamatórios não esteróides.....	37

8.2 Características das classes químicas dos anti-inflamatórios não esteróides.....	38
8.2.1. Salicilados.....	38
8.2.2. Derivados de ácido acético ou derivados heteroalilacéticos.....	40
8.2.3 Derivados do ácido propiónico.....	40
8.2.4. Derivados Pirazolônicos.....	41
8.2.5. Derivados indólicos.....	42
8.2.6. Oxicans.....	43
8.2.7. Derivado para-aminofenólicos.....	43
8.2.8. Coxibs.....	44
8.2.9. Outros anti-inflamatórios não esteróides.....	45
8.3. Interações medicamentosas.....	47
9. Percepção do desconforto durante o tratamento ortodôntico.....	47
10. Efeitos dos AINEs no tratamento ortodôntico.....	50
10.1 Salicilados.....	51
10.2. Derivados de ácido acético.....	52
10.3 Derivados do ácido propiónico.....	54

10.4. Derivados Pirazolônicos.....	55
10.5. Derivados do indol e indeno.....	55
10.6. Derivados para-aminofenólicos.....	56
10.7. Coxibs.....	57
10.8 Outros AINEs.....	60
11. Alternativa aos AINES.....	61
III. Conclusão.....	61
IV. Bibliografia.....	57

## Índice de Figuras

Figura 1- Desenho esquemático do ligamento periodontal – osso alveolar (ABP), cimento radicular (RC), fibras da crista alveolar (ACF), fibras horizontais (HF), fibras oblíquas (OF), fibras apicais (APF) (Fonte Lindhe, Karring, & Lang, 2005).....	4
Figura 2 - Ilustração das principais fibras do ligamento periodontal, vai desde o cimento radicular até ao osso alveolar. Ligamento periodontal (LDL = LP), osso alveolar (ABP) (Fonte Lindhe, Karring, & Lang, 2005).....	5
Figura 3 - Perfusão normal no ligamento periodontal, áreas escuras indicam abundante irrigação sanguínea. Ligamento periodontal do dente (PDL) (Fonte Proffit <i>et al.</i> , 2007)....	10
Figura 4 - Ligamento periodontal comprimido, existe menor irrigação sanguínea. (Fonte Proffit <i>et al.</i> , 2007).....	10
Figura 5 - Ligamento periodontal comprimido com ausência de irrigação sanguínea. Ligamento periodontal do dente (PDL) (Fonte Proffit <i>et al.</i> , 2007).....	12
Figura 6 - Ligamento periodontal sem perfusão sanguínea, após vários dias é impossível ver diferenciação de osteoclastos no ligamento periodontal. Osteoclastos dos espaços medulares adjacentes estão presentes debaixo da lâmina dura, onde ocorre a reabsorção indireta. Ligamento periodontal do dente (PDL) (Fonte Proffit <i>et al.</i> , 2007).....	13
Figura 7 – Esquema ilustrativo da reabsorção direta (A) e indireta (B) (Fonte Silva, 2007).....	13
Figura 8 – Esquema da hipótese “mechanosome” (Fonte Bidwell & Pavalko, 2010).....	19

Figura 9 – Representação esquemática dos eventos da inflamação do ligamento periodontal, quando submetidos a forças ortodônticas (Fonte Yamaguchi, 2009).....	20
Figura 10 - Via do ácido araquidônico responsável pela libertação de mediadores inflamatórios (Fonte Hilário, Terreri, & Len, 2006).....	23
Figura 11 – Mecanismo envolvidos na dor associados com a produção e prostaglandinas no SNP e SNC (Fonte Larini, 2008).....	33
Figura 12 – VAS - é uma ferramenta de diagnóstico útil. É uma escala visual analógica de dor como esta, permite que uma pessoa ignore o nível cognitivo do cérebro e dá uma representação mais fiel da sua dor (Fonte Adams, 2012).....	48

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Mediadores químicos com diversa atividade biológica (Adaptado de Fernandes, 2006).....	29
Tabela 2 – Classes químicas dos AINEs (adaptado Guimarães <i>et al.</i> , 2006; Brunton <i>et al.</i> , 2006).....	36
Tabela 3 - Resumo das principais características farmacocinéticas dos AINEs (Adaptado Fernandes, 2006).....	46

## Índice de Siglas e Abreviaturas

5-HT – Serotonina

ABP – Ligamento entre o osso alveolar

ACF – Fibras da crista alveolar

ADH – Hormona antidiurética

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

AMPA- Ácido 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico

APF – Fibras apicais

ATM- Articulação temperomandibular

ATP - adenosina trifosfato

CGRP - *Calcitonin gene-related peptide*

cN – centiNewton

COX1 – Ciclooxygenase 1

COX2 – Ciclooxygenase 2

COX3 – Ciclooxygenase 3

DNA - ácido desoxirribonucléico

G-CSF – Fatores estimulantes de granulócitos

GM-CSF – Fatores estimulantes de macrófagos-granulócitos

H1 – Receptores H1

H2 – Receptores H2

H3 – Receptores H3

IL-1 – Interleucinas 1

IL-1 – Interleucinas 1 $\beta$

IL-2 – Interleucinas 2

IL-3 – Interleucinas 3

IL-6 – Interleucinas 6

IL-8 – Interleucinas 8

Kg - quilograma

LLLT - *low-level laser therapy*

LOX – Lipoxigenase

LP – Ligamento periodontal

M-CSF – Fatores estimulantes de macrófagos

mg - miligrama

ml - mililitros

NMDA – N-metil-D-aspartato

NO – Óxido nitroso

OF – Fibras oblíquas

OPG – osteoprotegerina

PAF – Factor de ativação das plaquetas

PDL – ligamento periodontal do dente

PGD2 – Prostaglandina D2

PGE2 – Prostaglandina E2

PGF2 $\alpha$  – Prostaglandina F2 $\alpha$

PGG2 – Prostaglandina G2

PGH2 – Prostaglandina H2

PGI2 – Protaciclina I2

PTH – Paratormona

RANK – *Receptor activator of nuclear factor-kappa*

RANKL – *Receptor activator of nuclear factor-kappa ligant*

RC – Cimento radicular

RNA - Ácido ribonucleico

RNAm – Ácido ribonucleico mensageiro

SNC - Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

TF – Fatores de transcrição

Tmax – Tempo de retenção máximo

TNF-  $\alpha$  – Factor de necrose tumoral

TXA2 – Tromboxano A2

## I. Introdução

É do conhecimento dos Antropologistas que o ser humano, ao longo dos tempo, se preocupou com a estética e a função da arcada dentária. Dentes irregulares, apinhados e dentes protruídos foram os problemas mais notados por parte dos antropologistas.

Está historicamente documentado que o povo que iniciou, o que chamamos hoje, ortodontia foram os Etruscos, no século VIII A.C. Este povo ajustava os dentes com bandas de ouro para fechar espaços causados pela perda de dentes anteriores; este tipo de tratamento era principalmente feito em mulheres jovens. (Corruccini & Pacciani, 1989)

Nos séculos seguintes apareceram mais evidências históricas de civilizações que usavam um grande número de engenhos para regularizar os dentes. Contudo, foi só após o ano de 1850 que se descreveu de forma sistemática a ortodontia. A partir desta data apareceram pessoas talentosas, como Norman Kingsley, primeiro a usar forças extrabucais para correção dentária; Edward H. Angle, responsável pelo desenvolvimento do conceito de oclusão dentária; Calvin S. Case, principal crítico de algumas ideias de Edward H. Angle, entre outros. Estes foram os principais impulsionadores desta ciência, tornando a ortodontia um ramo da medicina dentária extremamente desenvolvida. O conjunto de conhecimento destas pessoas levou a uma constante sistematização da ciência da ortodontia e proporcionaram assim às pessoas o estabelecimento de uma correta função dentária, articular e mesmo estética.

Todavia, esta ciência ainda não consegue dominar toda a fisiologia que está subjacente ao tratamento ortodôntico, por esse motivo é comum evidenciar certos efeitos adversos que o ortodontista não consegue eliminar, como exemplo disso, temos a dor e as reabsorções radiculares.

O tratamento ortodôntico só é possível pelo reação do(s) dente(s) e das suas estruturas

faciais às forças suaves e persistentes. Em ortodontia é usado o termo “biomecânica” para explicar o conjunto de reações que existe nas estruturas dentárias e faciais, exercidas pelos componentes estritamente mecânicos dos aparelhos ortodônticos. Deste modo, as respostas orgânicas do corpo são a base para o movimento dentário, a força é aplicada sobre um dente e o osso ao seu redor remodela-se. Porém, o movimento dentário é principalmente um fenómeno do ligamento periodontal (LP), isto é, a resposta óssea é mediada pelo ligamento periodontal.

Devido à curiosidade e fascínio pessoal pela “maquinaria”, tanto biológica como mecânica, da ortodontia, foram realizadas pesquisas em motores de busca conceituados para examinar quais as investigações com mais divulgação. Foi notório que havia uma grande quantidade de artigos sobre a dor e/ou desconforto, fármacos analgésicos e movimento ortodôntico. Pelo que nos vimos na contingência de rejeitar alguns desses artigos em favor daqueles que incidiam mais sobre os efeitos dos analgésicos no movimento dentário.

Este tema é de extrema importância para todos aqueles que trabalham na área médico-dentária, particularmente os ortodontistas. Estes profissionais, a partir dos resultados e conclusões obtidas pelos trabalhos de investigações, devem levar esse conhecimento para as suas condutas clínicas.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objectivo uma revisão bibliográfica acerca dos analgésicos e sua influência no movimento ortodôntico, visando transmitir os conhecimentos mais atuais sobre o tema e os tópicos subentendidos no mesmo, tais como movimento ortodôntico e seus mediadores.

## 1. Materiais e métodos

A revisão bibliográfica decorreu nos motores de busca Pubmed, Science Direct, B-On, Elsevier, Google School, durante os meses de Abril e Julho de 2012. Inicialmente a pesquisa foi feita a artigos entre os anos 2002 e 2012, todavia por motivos de escassez de

artigos de referência a pesquisa foi feita sem limite temporal, nos idiomas português e inglês. Foram encontrados 82 artigos, mas foram utilizados 59, dado que muitos deles eram pagos e tinham informações repetida.

Recorreu-se às seguintes palavras-chave: “orthodontic movement”, “analgesic on orthodontic pain”, “NSAID orthodontic tooth movement”, “NSAID”, “NSAID and orthodontic treatment” “medication effects on orthodontic movement”, “orthodontic pain” “physiology orthodontic movement “.

Dado que foram pesquisados muitos fármacos, a metodologia de pesquisa foi sempre a mesma. Para simplificar, a pesquisa foi feita nos motores de busca do seguinte modo: colocou-se o nome do fármaco, seguido de espaço e a palavra “orthodontic movement”.

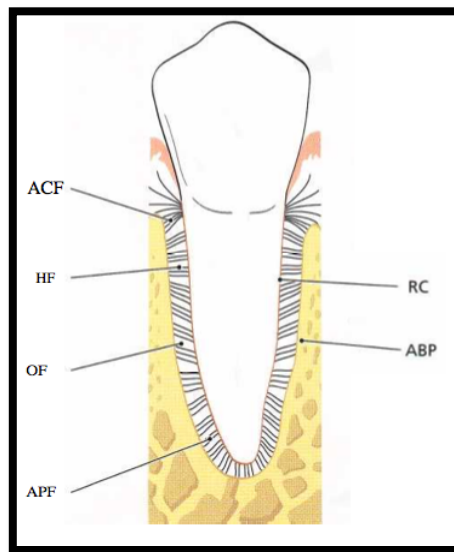
Também foram pesquisadas e analisadas investigações de referência presentes na bibliografia de certos artigos, obtidos através das palavras chaves anteriormente citadas.

Pelo facto de muitos artigos serem pagos e portanto inacessíveis, tive necessidade de recorrer à consulta de livros em várias temáticas, como o movimento dentário. Pela mesma razão tive necessidade de recorrer a livros da área farmacologia para explicar e exemplificar certos tópicos.

## II. Desenvolvimento

### 1. Estrutura e função do ligamento periodontal

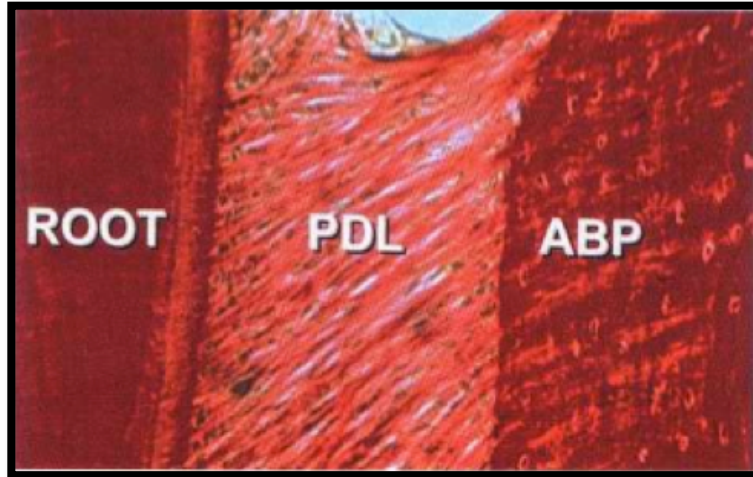
Todos os dentes são ligados ao osso alveolar por intermédio do ligamento periodontal (LP) - um tecido conjuntivo frouxo, ricamente vascularizado e celular (**Figura 1**). Em direção coronária, o ligamento periodontal é contínuo com a lâmina própria da gengiva e está separado desta pelos feixes de fibras de colagénio, que unem a crista do osso alveolar à raiz (Lindhe *et al.*, 2005).



**Figura 1-** Desenho esquemático do ligamento periodontal – osso alveolar (ABP), cimento radicular (RC), fibras da crista alveolar (ACF), fibras horizontais (HF), fibras oblíquas (OF), fibras apicais (APF) (Fonte Lindhe, Karring, & Lang, 2005).

No entanto, Proffit e colaboradores, em 2007, afirmam que, em condições normais, o ligamento periodontal tem uma espessura de aproximadamente 0.5mm em volta de toda a raiz, sendo este constituído por uma rede de fibras de colagénio de suporte, que estão inseridas no cimento da superfície radicular e, por outro lado, está inserido na lâmina dura, uma lâmina óssea relativamente densa. As fibras de colagénio são anguladas, estabelecendo

de uma forma crescente mais ligações cimento/lâmina dura, no sentido coronal para apical (Silva, 2007). Esta conformação é importante para o dente resistir ao movimento em situações de função normal. Os feixes de fibras de colagénio estão divididas de acordo com as suas formas e arranjos, por isso temos: fibras da crista alveolar, fibras horizontais, fibras oblíquas e fibras apicais (**Figura 2**)



**Figura 2** - Ilustração das principais fibras do ligamento periodontal, vai desde o cimento radicular até ao osso alveolar. Ligamento periodontal (LDL = LP), osso alveolar (ABP) (Fonte Lindhe, Karring, & Lang, 2005).

Sendo os feixes de fibras de colagénio uma característica do ligamento periodontal extremamente importante, existem também outros dois componentes que não deixam de ser relevantes: elementos celulares, como por exemplo, células mesenquimatosas, células vasculares e neurais; e fluídos tecidulares. Estes componentes são os alicerces para compreender a biomecânica do movimento dentário (Proffit *et al.*, 2007).

A diferenciação das células mesenquimatosas presentes no ligamento periodontal possibilita que haja células diferenciadas, exemplo disso são os fibroblastos, osteoblastos e cimentoblastos. No ligamento periodontal estão presentes fibroblastos, produzindo novos materiais da matriz de colagénio, e fibroclastos, responsáveis pela destruição do colagénio presente. Estas variantes de células permitem que o colagénio do ligamento seja

constantemente renovado e reestruturado durante a função normal, conseqüentemente vai haver remodelação e criação de novos contornos do osso alveolar e do cimento radicular (Graber *et al.*, 2005).

Seguindo o mesmo raciocínio, os osteoblastos e os cimentoblastos são células responsáveis pela formação de osso e cimento. Estas duas células têm duas variantes, osteoclastos e cimentoclasto, que destroem as mesmas estruturas, respetivamente (Proffit *et al.*, 2005).

No ligamento periodontal é possível encontrar vasos sanguíneos, células do sistema vascular e terminações nervosas, neste caso é possível encontrar terminações amielínicas livres e receptores complexos associados à proprioção. Todo o espaço livre presente no ligamento periodontal é preenchido por fluido que vai desempenhar um papel de amortecedor na função normal do dente. Quando um dente é submetido a cargas pesadas, há um rápido deslocamento para dentro do ligamento periodontal, que é limitado pelo fluido tecidual. Muito pouco fluido é comprimido durante os primeiros segundos de aplicação de força, mas se a pressão sobre os dentes for mantida o fluido será escoado, comprimindo assim o dente contra o osso adjacente (Graber *et al.*, 2005).

Durante a função mastigatória, os dentes e as suas estruturas periodontais estão submetidos a forças mastigatórias que variam de leves a pesadas. As forças leves são encontradas aquando da mastigação de alimentos moles, por outro lado, as forças pesadas são encontradas aquando da mastigação de alimentos mais duros, existindo assim diferentes variações de força durante a mastigação, desde de 1 ou 2kg para 50kg (Proffit *et al.*, 2007).

A ciência provou que o ligamento periodontal está extremamente adaptado para resistir a forças de curta duração, no entanto, perde esta capacidade quando há uma compressão longa e os fluidos extravasam para áreas vizinhas. Forças de baixa magnitude e prolongadas proporcionam uma resposta fisiológica diferente, é nesta premissa que o ortodontista se baseia para induzir a movimentação dos dentes. Para além das forças ortodônticas (leves e prolongadas), certas estruturas anatómicas também têm grande potencial de influenciar a posição, como exemplo dessas estruturas temos as forças exercidas pelos lábios, língua e

bochechas (Proffit *et al.*, 2007; Graber *et al.*, 2005).

## 2. Controle Biológico do movimento dentário ortodôntico

O movimento induzido por aparelhos ortodônticos tem como base sustentações biológicas, que nos permitem realizar o movimento dentário. Dentro destes processos existem cascatas de eventos, desde reações bioquímicas a mitoses, que desencadeiam a diferenciação celular. As mudanças mecânicas induzidas pelo tratamento levam a uma resposta adaptativa, por parte do DNA (ácido desoxirribonucléico) do ligamento periodontal e das células do osso alveolar. A vitalidade e a quantidade destas células determina a resposta ao nível genético-molecular, fazendo com que o movimento dentário seja possível (Masella & Meister, 2006).

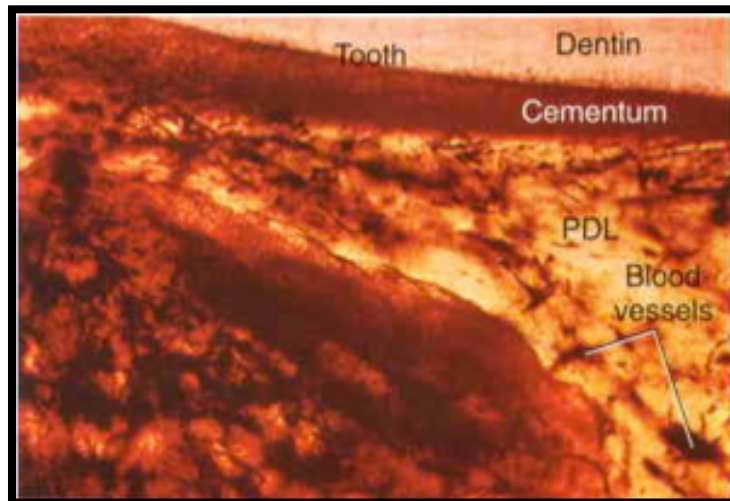
Em busca da melhor metodologia do tratamento, os ortodontistas devem dominar os princípios biológicos inerentes ao tratamento, para que o paciente seja o principal beneficiado desse conhecimento, obtendo resultados que correspondam às suas expectativas.

Neste momento, as hipóteses que os investigadores têm para explicar como as forças ortodônticas conseguem fazer os dentes moverem-se são: controle através da eletricidade biológica e teoria pressão-tensão. A teoria da bioeletricidade ou modelo bioelétrico relaciona o movimento dentário com mudanças do metabolismo ósseo, controlados pelos sinais elétricos que são produzidos quando o osso alveolar está sobre tensão; a teoria pressão-tensão relaciona o movimento dentário com as mudanças celulares produzidas pelos mensageiros químicos, são criados a partir de alterações do fluxo sanguíneo nas células do ligamento periodontal. As duas teorias não são incompatíveis nem se excluem mutuamente (Proffit *et al.*, 2007).

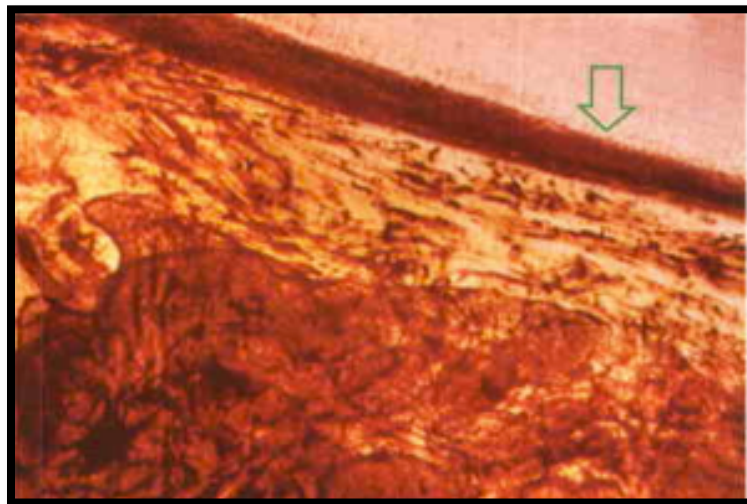
## 2.1 Teoria Pressão-Tensão

A teoria pressão-tensão baseia-se mais em fenómenos químicos do que em sinais eléctricos como estímulo para a diferenciação celular, para que ocorra o movimento dentário. Esta teoria é conhecida por ser a teoria clássica do movimento dentário (Silva, 2007).

A teoria baseia-se no princípio que as células do ligamento periodontal se diferenciam em osteoclastos, na região onde existe pressão, assim como se diferenciam em osteoblastos nas zonas onde há tensão. Portanto, os osteoclastos levam à reabsorção óssea (região de pressão) e os osteoblastos levam à aposição óssea - osteogénese (região de tensão). Este conjunto de forças altera o fluxo sanguíneo, aumentando-o na região onde o ligamento periodontal está sob tensão e diminuindo-o na região onde o ligamento periodontal está sob compressão (**Figura 3 e Figura 4**). Consequentemente, existe migração de leucócitos, no espaço extravascular, onde vai existir uma inflamação leve e completamente asséptica, nas regiões de compressão e tensão (Masella & Chung, 2008). A irrigação sanguínea vai ser afetada, onde o ligamento periodontal é comprimido, existindo assim alterações do fluxo sanguíneo que levam a mudanças químicas, mediados por mensageiros químicos. Por exemplo, os níveis de oxigénio são mais altos no lado de tensão ao contrário da área de pressão, onde há pouco oxigénio presente (hipóxia) (Martyn & DiBiase, 2010). Este mecanismo leva a um conjunto de eventos onde há diferenciação celular e remodelação óssea, permitindo o movimento dentário ortodôntico. Existem três estágios principais, do ponto de vista desta teoria: alteração no fluxo sanguíneo acompanhado por pressão no ligamento periodontal; formação e/ou libertação de mensageiros químicos; e grande atividade celular.



**Figura 3** - Perfusão normal no ligamento periodontal, áreas escuras indicam abundante irrigação sanguínea. Ligamento periodontal do dente (PDL) (Fonte Proffit *et al.*, 2007).



**Figura 4** - Ligamento periodontal comprimido, existe menor irrigação sanguínea. (Fonte Proffit *et al.*, 2007)

Quando uma força leve e prolongada é exercida sobre um dente, o fluxo sanguíneo no ligamento periodontal é comprimido e, em poucos segundos, provoca extravasamento do sangue para fora do ligamento periodontal provocando a movimentação do dente no alvéolo. Todavia, dentro de algumas horas, a alteração do ambiente químico produz um padrão diferente de atividade celular e, só algumas horas depois do uso de, por exemplo,

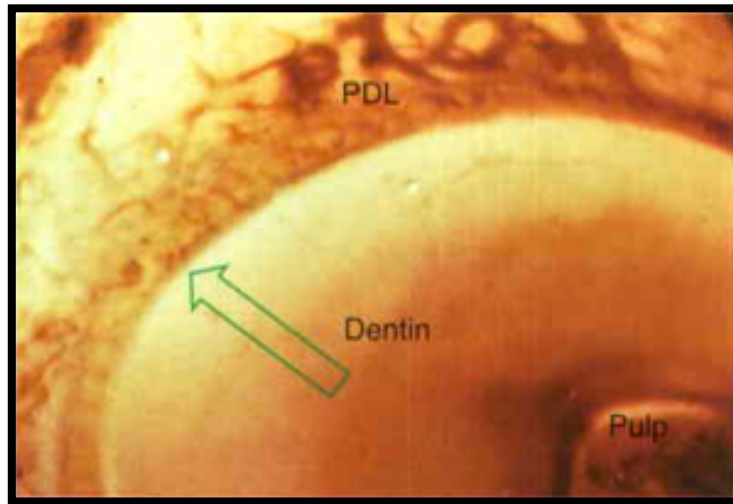
um aparelho removível é que há movimento ortodôntico. (Proffit *et al.*, 2007; Martyn & DiBiase, 2010)

Segundo Johnson, Walker, & Kula, em 2005, após a aplicação de pressão, dentro de um período curto de tempo, os níveis de prostaglandina e interleucina-1 beta, aumentam no ligamento periodontal. Este mesmo estudo comprovou que a prostaglandina E é um importante mediador da resposta celular, concluindo que a liberação da prostaglandina poderá ser uma resposta primária à pressão. Outros estudos demonstraram que a deformação celular é um passo importante para a liberação de prostaglandinas (Thorstenson & Kusy, 2002).

A prostaglandina E tem propriedades que estimulam a atividade osteoclástica e osteoblástica, fazendo com que este mediador controle o movimento dentário. Os osteoclastos chegam ao local através de duas ondas: a primeira onda surge a partir da população de células no local, por sua vez, a segunda onda é caracterizada pelo aparecimento de prostaglandinas vindas de áreas distantes por via sanguínea. Os osteoclastos atacam a lâmina dura, reabsorvendo osso e, por conseguinte, o dente começa a movimentar. Momentos depois da reabsorção óssea, os osteoblastos recrutados das células progenitoras do ligamento periodontal, formam osso do lado de tensão e remodelam na área de pressão (Proffit *et al.*, 2007).

Quando a força aplicada contra o dente é de grande intensidade, o curso dos eventos fica alterado, visto que, com forças elevadas, os vasos sanguíneos ficam colapsados e assim deixa de haver suprimento sanguíneo no ligamento periodontal. Na área de pressão inicia-se a necrose estéril, antes mesmo do aparecimento dos osteoclastos na área (Martyn & DiBiase, 2010). Na prática clínica é extremamente difícil evitar pressão que não produza algumas áreas avasculares no ligamento periodontal. Histologicamente, o tecido periodontal fica sem células, pois a área está avascularizada, não havendo irrigação sanguínea para as células (**Figura 5**). Inevitavelmente há perda de células, formando uma área denominada área hialinizada (**Figura 6**). Depois de vários dias de atraso, os osteoclastos começam a invadir a área hialinizada (necrosada), preenchendo os espaços

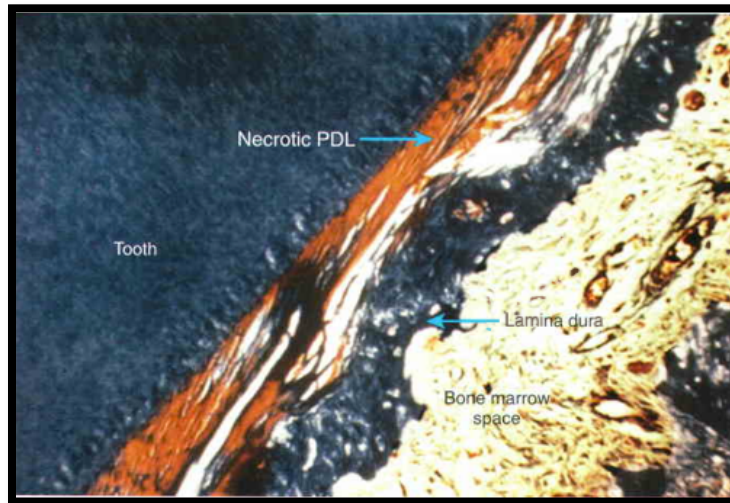
medulares ósseos adjacentes e iniciando a reabsorção por baixo da lâmina dura, este fenômeno é denominado reabsorção indireta. (Krishnan & Davidovitch, 2006) Quando há necrose estéril e reabsorção indireta, é provocada uma demora no movimento dentário, porque há atraso na diferenciação das células dentro dos espaços medulares, ou porque uma espessura considerável de osso deve ser removida da porção inferior antes que qualquer movimento dentário possa ocorrer (Proffit *et al.*, 2007).



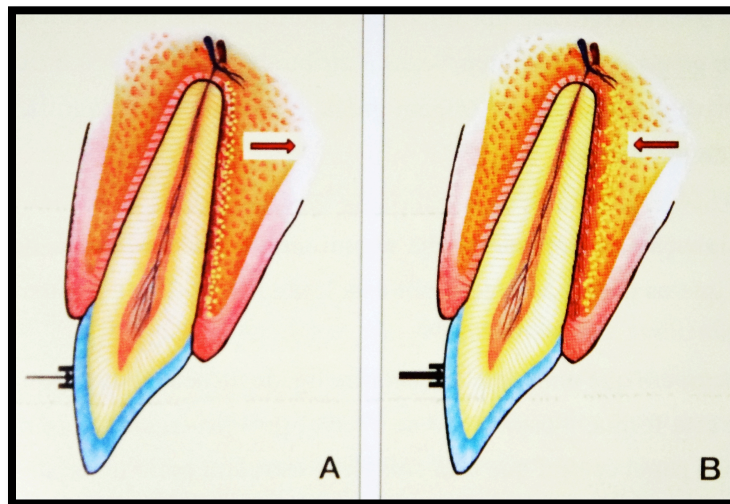
**Figura 5** - Ligamento periodontal comprimido com ausência de irrigação sanguínea. Ligamento periodontal do dente (PDL) (Fonte Proffit *et al.*, 2007).

Segundo Masella & Meister (2006) e Silva (2007), existem dois tipos de reabsorção: a direta, que está associada à aplicação de forças bem toleradas pelos dentes, havendo tanto preservação de células e tecidos como permeabilidade celular. Este tipo de reabsorção ocorre no sentido da superfície do alvéolo para o interior do osso medular. Este é a forma mais desejável de reabsorção, pois permite um movimento progressivo do dente e causa necrose mínima do ligamento. Os mesmos autores afirmam que também há a reabsorção indireta, na qual existe uma área de hialinização (necrose) que está associada à bio-intolerância a forças pesadas, causando injúria das células do ligamento periodontal. Esta pode conduzir à morte celular e ausência de células do ligamento periodontal às áreas adjacentes ao osso alveolar. Nestas condições a reabsorção dá-se ao contrário do desejado, dado que os osteoclastos iniciam um processo de reabsorção em túneis, partindo do interior do osso alveolar para a superfície (**Figura 7**). É importante salientar que, neste fenômeno, o

movimento dentário será atrasado, isto é, o movimento dentário só ocorre quando a reabsorção óssea atingir a superfície do alvéolo.



**Figura 6** - Ligamento periodontal sem perfusão sanguínea, após vários dias é impossível ver diferenciação de osteoclastos no ligamento periodontal. Osteoclastos dos espaços medulares adjacentes estão presentes debaixo da lâmina dura, onde ocorre a reabsorção indireta. Ligamento periodontal do dente (PDL) (Fonte Proffit *et al.*, 2007).



**Figura 7** – Esquema ilustrativo da reabsorção direta (A) e indireta (B) (Fonte Silva, 2007)

As forças excessivas acarretam muitas consequências, desde atrasos no movimento dentário, reabsorções radiculares, retração gengival, bolsas ou fissuras periodontais, entre

outras consequências (Silva, 2007).

Silva (2007) afirma que um exame histológico revelaria a existência de fenômenos de reabsorção e aposição em ambos os lados: lado de tensão e lado de pressão. O mesmo autor cita que deveríamos caracterizar o lado de tensão como sendo uma área onde predomina a aposição, e o lado de pressão como sendo uma área onde predomina a reabsorção.

## 2.2 Modelo Bioelétrico

O movimento ortodôntico não pode ser só sustentado pela histologia do ligamento periodontal, é necessário sustentação física, química e molecular dos mecanismos por trás do movimento dentário. Este modelo defende que o movimento dentário é dado por partículas carregadas que desempenham um papel importante no movimento dentário. Existem dois tipos de movimento de partículas estudadas pelos pesquisadores: sinais piezoelétricos e diferença de potencial do sinal. (Masella & Chung, 2008)

O mecanismo piezoelétrico é um fenômeno onde uma carga polarizada é criada nos cristais que são deformados. Portanto, é gerada uma rede bipolar, onde existe o movimento de carga negativa do cristal, numa determinada direção, potenciado pelo movimento da carga positiva no sentido contrário. Todo este movimento oposto gera uma corrente elétrica nas extremidades da superfície de cada cristal que é transmitida de uma parte da rede de cristais para outra, criando sinais piezoelétricos. O osso é composto por uma fase inorgânica de cristais de hidroxiapatite e uma fase orgânica com colagénio tipo I. Quando é aplicada uma força contra o osso, os cristais de hidroxiapatite vão dobrar devido à elasticidade da fase orgânica, criando um efeito piezoelétrico dentro do osso.

Os sinais piezoelétricos têm duas características principais: o sinal tem rápido declínio (um sinal piezoelétrico gerado em resposta de uma força chega rapidamente a zero); e a produção de um sinal equivalente, em direção oposta, quando a força deixa de ser aplicada (Masella & Chung, 2008; Proffit *et al.*, 2007).

Em função destas duas características, uma estrutura óssea pode ser deformada e, assim verifica-se a migração de elétrons de um lado para o outro e cria-se uma carga eléctrica. No entanto, enquanto a força é mantida, a estrutura cristalina fica estável, pois os sinais piezoeléctrico são breves e rapidamente dissipados (Masella & Chung, 2008; Proffit *et al.*, 2007).

Sendo assim existe um fluxo de iões com maior duração chamado diferença de potencial do sinal ou potencial de fluxo. Este fenómeno ocorre quando os iões carregados dentro de uma solução são forçados a passar através de um canal estreito, devido às forças compressivas, criados ao longo desse canal. A diferença de potencial é criado devido à constituição do osso e do sangue, constituídos por um conjunto de fluidos e iões dissolvidos. Assim quando há, por exemplo compressão, devido a forças ortodôntica, há deslocações de iões presentes nestas estruturas de uma zona para a outra, os materiais que constituem também são deslocados, originando-se assim diferença de potencial. (Masella & Chung, 2008; Proffit *et al.*, 2007).

Uma parte dos iões criados a partir de um sinal são atraídas para as paredes do canal, os restantes iões, carregados com cargas opostas, ficam concentrados no fluido restante que passa no canal. Este processo nos osteócitos ocorre nos canalículos, onde há comunicação pelas *gap-junction*, mimetizando o potencial de ação que acontece nas sinapses. Este sistema de comunicação facilita a transmissão do fluxo de iões a partir do movimento de fluidos dentro do sistema de Haversian ou osteão (unidade constituída por um vaso central com osteócitos dispostos à sua volta), havendo constante comunicação de célula para célula (Masella & Chung, 2008).

Embora haja diferentes correntes bioeléctricas, estas têm em comum, o rápido início e as alterações ocorrem em função da mudança de pressão sofridas pelo osso.

A Teoria Bioeléctrica soma ambos os princípios do fluxo piezoeléctrico e os princípios da diferença de potencial do sinal, sendo assim a movimentação iónica leva a alterações da estrutura do osso pela diferença de cargas iónicas. Quando uma força ortodôntica é aplicada

num dente, este vai ser deslocado contra o osso, dobrando a estrutura de cristais do osso alveolar, assim como as fibras de colagénio. Consequentemente, o fluido tecidual estará distante do ligamento periodontal. A estimulação elétrica pode aumentar a atividade da fosforilação enzimática das células do tecido periodontal, o que poderá ser um potente meio para a remodelação do osso alveolar, ou seja, este mecanismo é muito influente no tratamento ortodôntico (Masella & Chung, 2008).

### 3. Regulação genômica

A literatura científica tem-nos mostrado que a expressão de todos os fenómenos biológicos é regulada pela expressão genética, levando-nos a crer que estamos na era onde tudo é pautado pelo nosso genoma (Harada & Rodan, 2003).

O DNA (ácido desoxirribonucléico) presente nos cromossomas das células do ligamento periodontal é a chave mestra para que ocorra o movimento dentário ortodonticamente induzido. O DNA forma uma longa cadeia contendo material genético, dividido por três partes: molécula de açúcar, um grupo fosfato e uma base azotada, contendo uma base cíclica - as combinações das três partes formam uma molécula extremamente reativa. No DNA encontramos regiões de nucleotídeos regulatórios, que se encontram dispersos ao longo da molécula. Nesta mesma região, encontramos uma sequência de bases específicas, contendo código de 3 bases, responsável pela formação de cadeias longas de aminoácidos. O DNA é também constituído por sequências que são codificadas, denominados exões, e sequências não codificadas denominadas por intrões. O “alfabeto” da molécula de DNA é limitado por quatro letras (bases): A(adenosina), T(timina), C(citosina) e G(guanina). Nesta molécula de dupla hélice, a adenosina emparelha com a timina, e a citosina com a guanina, criando a chamada ligação de complementaridade de bases estabelecida por pontes de hidrogénio (Masella & Meister, 2006).

Um dos grandes desafios que o ortodontista encontra é entender os componentes envolvidos nas cascatas de eventos, mas mais importante é entender como esses

componentes se integram como um todo, implícito num sistema que origina o movimento dentário.

Um dos primeiros passos para entender o movimento ortodôntico é compreender os diferentes tipos de RNA (ácido ribonucleico) mensageiro (RNAm), que não é nada mais que uma parte da sequência de genes do DNA, convertido em bases complementares de uma sequência de RNA (transcrição). Assim, é necessário entender a transcrição que é feita por diferentes células, como por exemplo, osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, fibroblastos, células mesenquimais, cimentoblastos, cimentoclastos e macrófagos. Atualmente, o ser humano tem tecnologia que permite detectar uma sequência de RNAm que é transcrito numa única célula. Como resultado, é possível conhecer todas as proteínas que essa célula é capaz de produzir, contudo, o comportamento das proteínas é alterado devido à manipulação em laboratório. Como exemplo disso, temos os osteoblastos e os fibroblastos, geneticamente idênticos. Os genes expressos nos fibroblastos são também expressos nos osteoblastos, porém, com as limitações inerentes aos ensaios laboratoriais, só são conhecidos dois RNAm específicos dos osteoblastos, um deles é factor transcrição (TF – proteína que ativa ou inibe a expressão genética), denominado Cbfa1, o outro é um fator de transcrição da osteocalcina, que é um inibidor da função dos osteoblastos (Ducy, Schinke, & Karsenty, 2000).

A resposta molecular para o movimento dentário em ortodontia é sempre orquestrada pelos fatores de transcrição. Estes são proteínas especializadas, formadas no citoplasma que, mais tarde, são levadas para o núcleo ligadas a um segmento de nucleotídeos de DNA. Os fatores de transcrição criam sinais de transdução que promovem a expressão ou a inibição de genes específicos. Todo este mecanismo se inicia perante distorção física devido à força ortodôntica que atinge a célula, levando à deformação celular que provoca uma resposta complexa de eventos moleculares (Masella & Meister, 2006).

As forças ortodônticas direcionadas ao ligamento periodontal e ao osso alveolar causam alterações estruturais, nomeadamente na integridade tensional do citoesqueleto e do núcleo, assim como alterações funcionais na matriz extracelular, membrana celular e matriz nuclear

proteica. Estas alterações levam à ativação dos nucleotídeos, por um ou até vários TFs, provocando a inibição de determinados genes e ativação de outros, afetando assim a atividade ribossomal (Tradução) (Masella & Chung, 2008).

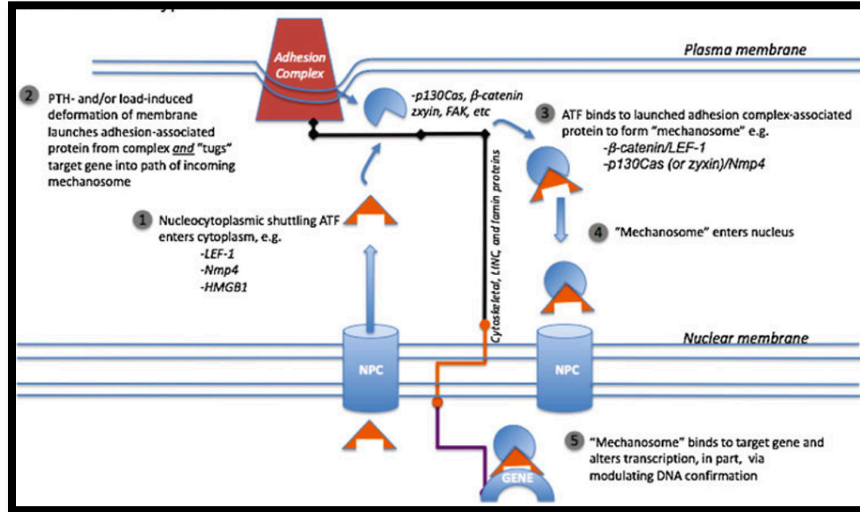
### 3.1. “Mechanosome”

Ao longo dos últimos anos, os investigadores tentaram encontrar uma relação entre o stress ósseo e a resposta celular, todavia ainda não se sabe ao certo o que acontece na cascata de eventos bioquímicos. Pavalko e colaboradores, em 2003, definiram um conceito chamado “mechanosome”, representando uma hipótese para explicar os intermediários presentes no conjunto de reações bioquímicas. Este conceito serve para explicar como os estímulos mecânicos externos à matriz extracelular influenciam a transcrição de factores no núcleo. Nas palavras do autor: “ (...) *Propomos que a informação seja transmitida do osso para o gene, por uma sucessão de deformações, alterações de conformações e translocações. A deformação de carga induzida no osso é convertida através do sensor da membrana celular. Isto, por sua vez leva a mudanças de conformidade das proteínas das membranas, na qual, algumas estão ligadas a um estado sólido (solid-state), que liberta complexos de proteínas capazes de transportar informação mecânica, “mechanosomes”, para o núcleo. Estes “mechanosomes” traduzem esta informação e, assim há alterações na geometria do DNA do gene alvo, que altera a atividade do gene.*”

Na **Figura 8**, está presente a hipótese *mechanosome*. Este modelo sugere uma abordagem específica para explicar como a informação mecânica é transmitida dos sensores da membrana, de uma célula óssea para o gene alvo, assim explica como as alterações da transcrição são alteradas pela informação dada pela membrana.

Esta hipótese foi publicada pelos autores em 2003, sendo uma teoria relativamente recente. Os mesmos autores, Bidwell & Pavalko, publicaram um novo artigo em 2010 para apresentar novos dados das suas investigações. Estes investigadores verificaram que é válido que exista o fenómeno de “*bone-mechano-transduction*”, pois estão a constatar que existem inúmeros intermediários para que ocorra a expressão do gene a partir de uma força aplicada em células ósseas. Contudo, Bidwell & Pavalko referem que é necessário ainda

mais investigação para conferir e validar a real importância destas vias (Bidwell & Pavalko, 2010).



**Figura 8** – Esquema da hipótese “mechanosome” (Fonte Bidwell & Pavalko, 2010).

### 3.2. “Receptor activator of nuclear factor-kappa”, “receptor activator of nuclear factor-kappa ligant” e osteoprotegerina

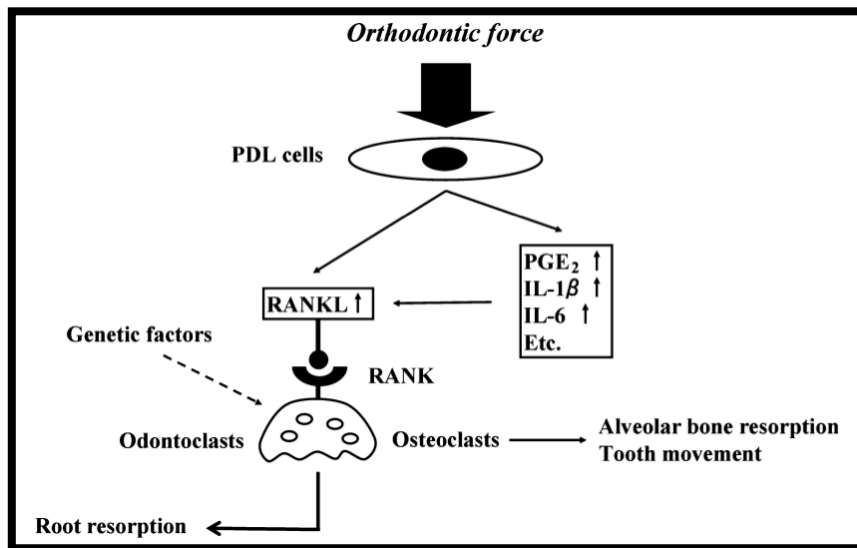
O stress mecânico leva ao aparecimento de respostas bioquímicas e alterações estruturais nas células do ligamento periodontal e osso alveolar. Ao longo dos anos, o grande objectivo da comunidade científica tem sido entender como as células interpretam o stress molecular e mecânico, resultando assim o movimento dentário (Yamaguchi, 2009).

Nos locais sujeitos a compressão, vai ocorrer inflamação e/ou destruição tecidual. Yamaguchi, em 2009, afirma que as células comunicam umas com as outras através de interação de citocinas e outras moléculas relacionadas, por isso é fulcral citar que existe o *receptor activator of nuclear factor-kappa* (RANK), o *receptor activator of nuclear factor-kappa ligant* (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), que estão provados que regulam a remodelação do osso.

O RANKL é um regulador de formação e ativação de osteoclastos, é libertado na linhagem celular dos osteoblastos e o mesmo liga-se ao receptor RANK, presente na linhagem celular dos osteoclastos. Esta ligação provoca uma rápida diferenciação dos precursores hematopoiéticos dos osteoclastos para estes chegarem à maturação.

Por outro lado, as células osteoblásticas libertam a OPG, à qual compete com o RANKL para se ligar ao RANK. Além disso a OPG interrompe a maturação dos osteoclastos e induz a apoptose dos mesmos (Yamaguchi, 2009). Logo, a remodelação óssea é controlado pelo balanço entre o RANKL e a OPG (**Figura 9**).

O aumento da regulação dos RANKL induz à gênese de osteoclastos, levando à reabsorção óssea. Nas células periodontais comprimidas, são encontrados níveis aumentados de RANKL, que leva ao aumento da diferenciação e maturação dos osteoclastos, originando reabsorções radiculares apicais severas induzido pelo tratamento ortodôntico (Yamaguchi *et al.*, 2006). Em 2009, o mesmo autor afirma que as forças ortodônticas alteram os níveis de OPG, RANK e RANKL no fluido crevicular gengival durante o tratamento ortodôntico.



**Figura 9** – Representação esquemática dos eventos da inflamação do ligamento periodontal, quando submetidos a forças ortodônticas (Fonte Yamaguchi, 2009).

Quando as forças compressivas não estão presentes, as células do ligamento periodontal segregam OPG para inibir a diferenciação dos osteoclastos. A segregação desta proteína previne a reabsorção do osso alveolar e consequente rompimento do ligamento periodontal, tudo isto para que os dentes se mantenham na cavidade alveolar em equilíbrio dinâmico. Apenas não está presente a segregação da OPG no período de erupção dentária (*Proffit et al.*, 2007).

Em resumo, as células do ligamento periodontal desencadeiam a diferenciação dos osteoclastos através da estimulação das RANKL e pela inibição da OPG . Portanto, quando existem forças ortodônticas compressivas há o aumento da expressão da RANKL e a diminuição da OPG das células do ligamento periodontal. No tratamento ortodôntico, o aumento da RANKL foi de aproximadamente de 16.7 vezes e o decréscimo da OPG foi de 2.9 vezes O rácio entre RANKL e OPG pode ser usado como teste para averiguar a possibilidade de haver reabsorção radicular, que é um efeito negativo no tratamento ortodôntico (Masella & Meister, 2006). Kanzaki e colaboradores, em 2004, afirmaram que transferência do gene do OPG para o periodonto neutraliza a RANKL inibindo o tratamento ortodôntico.

## 4. Os Mediadores do Movimento Dentário

Existem mediadores que intervêm no movimento dentário ortodonticamente induzido, que interpretam as situações de pressão e tensão do ligamento periodontal. Este conjunto de mediadores entram em jogo logo que as forças atuam (Silva, 2007).

### 4.1 Oxigénio

O oxigénio tem uma importância crucial no metabolismo celular de tecidos dependentes de grandes quantidades de oxigénio, como é o caso das células do ligamento periodontal. Desta forma, ao aplicarmos uma força sobre um dente recorrendo a um dispositivo ortodôntico, vai existir regiões de anóxia e/ou hipóxia (Silva, 2007).

A ausência de oxigênio nos tecidos oxigênio-dependente destabiliza o bom metabolismo energético celular, originam um conjunto de eventos de natureza bioquímica e causando, conseqüentemente, reabsorção óssea pelos osteoclastos (Silva, 2007).

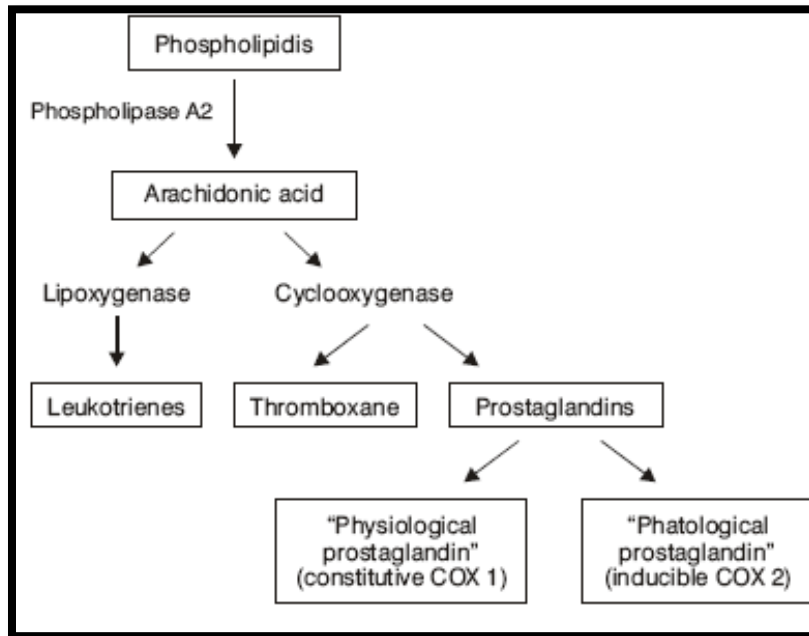
## 4.2. Metabolitos do ácido araquidônico

### 4.2.1. Prostaglandinas

O momento crucial para haver o início da resposta inflamatória ocorre quando há libertação do ácido araquidônico das membranas das células danificadas, formado por ação das fosfolipases A2 sobre os fosfolípidos da membrana celular e devido, por exemplo, a uma agressão tecidual (Flower & Blackwell, 1976).

A partir deste ponto, o metabolismo oxidativo do ácido araquidônico continua a partir de duas vias distintas. Uma das vias usa a enzima ciclooxigenase (COX) e a outra usa a enzima lipoxigenase (LOX). À exceção dos eritrócitos, todas as células contêm a enzima COX, por outro lado a enzima lipoxigenase está apenas contida nas células inflamatórias, como os neutrófilos, macrófagos, mastócitos e eosinófilos (Yagiela *et al.*, 2010).

A enzima ciclooxigenase (COX) possui duas isoformas, a COX-1 (constitutiva) e COX-2 (Indutiva) (**Figura 10**). Estas duas isoformas representam diferentes papéis no nosso organismo. A COX-1 é considerada a isoforma que se encontra em maior número nas células saudáveis, apresenta um importante papel na síntese de prostaglandinas que estão envolvidas na formação da mucosa de proteção do estômago. Nas plaquetas, a COX-1 é a enzima que está envolvida na produção de tromboxano, que é fundamental para que haja agregação plaquetária, por sua vez crucial para que haja hemóstase (Yagiela *et al.*, 2010; Hammad *et al.*, 2012).



**Figura 10** - Via do ácido araquidônico responsável pela liberação de mediadores inflamatórios (Fonte Hilário, Terreri & Len, 2006).

Inicialmente, a comunidade científica pensava que a COX-2 participava apenas na atividades inflamatórias e patológicas, hoje sabe-se que os produtos da oxidação da isoformas COX-2 ajuda a regular processos fisiológicos, como a regulação da água e do sódio pelos rins, regula a inibição plaquetária e provoca vasodilatação dos vasos sanguíneos (Yagiela *et al.*, 2010).

Por ação das ciclooxigenases, o ácido araquidônico é convertido em endoperóxidos intermediários (instáveis), prostaglandina G2 (PGG<sub>2</sub>) e prostaglandina H2 (PGH<sub>2</sub>). Que origina a formação de componentes mais estáveis – prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>), prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), prostaglandina D2 (PGD<sub>2</sub>) e tromboxano A2 (TXA<sub>2</sub>) (Fernandes, 2006).

O destino metabólico dos componentes instáveis (PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>) difere nos diferentes tecidos do organismo, dependendo da presença de enzimas e a sua abundância (Fernandes, 2006).

As prostaglandinas aparecem no exsudado inflamatório entre 6 a 12 horas após a agressão celular (Fernandes, 2006).

#### 4.2.2. Leucotrienos

A metabolização do ácido araquidónico pelas lipoxigenases (LOX) dá origem aos leucotrienos, potentes factores quimiotáticos e quimiocinéticos, assim como responsáveis pela permeabilidade vascular. Os leucotrienos são potentes estimuladores da contração do músculo liso brônquico (Fernandes, 2006).

As células com habilidade de produzir leucotrienos estão limitadas aos pulmões, leucócitos, vasos sanguíneos e células do epicárdio. Este componente é 1000 vezes mais potente que a histamina (Yagiela *et al.*, 2010).

Martyn & DiBiase, em 2010, afirmam que há aumento de leucotrienos em volta do dente que é movido ortodonticamente. Contudo, é notório que a comunidade científica não dá tanta relevância aos leucotrienos como dá às prostaglandinas. Este facto pode ser aceite, pois os leucotrienos são produzidos em células específicas (mencionadas anteriormente), enquanto que as prostaglandinas são produzidas pela generalidade das células. Porém, Mohammed e colaboradores (1989) concluem que os leucotrienos talvez tenham um papel na mediação do movimento ortodôntico. Até há momento, segundo as pesquisas feitas nos motores de busca anteriormente mencionados, não foram encontrados mais artigos a abordar os leucotrienos e a sua relação com movimento ortodôntico.

#### 4.3. Paratormona

A paratormona (PTH) é segregada pelas glândulas paratiróideas e usada pelas células ósseas e células renais. É um dos reguladores endócrino internos mais importantes do fósforo e cálcio nos fluidos extracelulares (Silva, 2007).

Segundo Gameiro e colaboradores (2007), nos rins, a PTH aumenta a reabsorção de cálcio e estimula a excreção de fósforo pela urina. No osso, a PTH induz a liberação rápida do cálcio, mas também controla a longo prazo as alterações de forma direta, nos osteoblastos, e de uma forma indireta nos osteoclastos. Nos osteoblastos, a PTH afeta a atividade metabólica, genética e segregação de várias proteases. Os seus efeitos sobre os osteoclastos ocorrem pela produção de RANKL (uma proteína que já foi abordada), e que desempenha um papel crucial na formação de osteoclastos e sua atividade. Logo, o aumento da formação óssea induzido pela PTH pode acelerar o movimento ortodôntico.

Soma e colaboradores (2000) realizaram duas experiências em ratos, verificando que a PTH, aplicado localmente na área de atuação do aparelho ortodôntico, levava ao aumento da velocidade da movimentação dentária. Já nas aplicações intermitentes, não havia diferença entre o grupo controlo e o grupo tratados com PTH. Os mesmo autores concluíram que a PTH aplicada localmente e continuamente *in situ* durante o movimento ortodôntico apresenta boas perspectivas terapêuticas.

#### 4.4. Vitamina D

Os metabolitos ativos da vitamina D representam as únicas hormonas conhecidas que controlam a absorção de cálcio. Ramos, Furquim, & Consolaro, em 2005, afirmaram que a administração tópica de 1,25-diidroxicolecalciferol ou calcitriol (forma ativa da vitamina D), aumenta o grau de movimento, sem quaisquer efeitos adverso aparentes, a nível bioquímico, microscópio ou clínico.

Em 2004, Kawakami & Takano-Yamamoto, também observaram aumento da taxa de mineralização no osso alveolar oposicional, após aplicação de forças ortodônticas em ratos. Eles sugeriram que a aplicação local de vitamina D poderia intensificar o restabelecimento do tecido de suporte (osso alveolar), especialmente após o tratamento ortodôntico.

## 4.5. Osteocalcina

A osteocalcina é a proteína não colagênica mais abundante no tecido ósseo. Esta proteína tem grande capacidade de associação ao cálcio, assim a osteocalcina é considerada um regulador negativo para a formação óssea (Ramos *et al.*, 2005).

Em 1998, Kobayashi e colaboradores citam que, com as suas experiências, descobriram que existe aumento na movimentação dentária induzida em ratos tratados com injeção tópica de osteocalcina durante a movimentação ortodôntica.

## 4.6. Calcitonina

A calcitonina é uma hormona polipeptídica diretamente envolvida com a paratireoide na regulação da absorção óssea, do balanço de cálcio e na homeostase. É usada na terapêutica para baixar a concentração plasmática de cálcio em alguns doentes com hipercalcemia, vulgarmente associada a doença maligna. É eficaz na redução da hipercalcemia e na concentração de fosfatos em doentes com hiperparatiroidismo, hipercalcemia idiopática na criança, intoxicação por vitamina D e em metástases ósseas. É eficaz ainda nas doenças em que se verifica um aumento da reabsorção e formação óssea, como na doença de Paget e é sobretudo utilizada no tratamento da osteoporose (Infarmed, 2012).

Na revisão de Tyrovola & Spyropoulos (2001) é explicado que devido ao seu efeito fisiológico se considera que inibe o movimento ortodôntico. Contudo, esta citação não tem muita fundamentação, pois os mesmos autores recomendam mais estudos sobre os fatores sistêmicos na movimentação dentária induzida, tendo particular atenção a cada caso clínico.

## 4.7. Hormonas sexuais

O estrogénio é considerado a hormona mais importante que afeta o metabolismo ósseo, nas mulheres. Inibe a produção de citoquinas, envolvidas na ativação dos osteoclastos, como a Il-1 e Il-2 (Gameiro *et al.*, 2007).

Em 2001, Yamashiro & Takano-Yamamoto demonstraram a aceleração do movimento dentário em ratas estéreis. Por outro lado, Myajimi (*cit. in* Gameiro *et al.*, 2007) reportaram um caso onde houve redução da velocidade do movimento dentário, numa paciente submetida a tratamento ortodôntico. Os autores atribuem este episódio ao facto do paciente estar na menopausa e medicada com suplementos de estrogénio há 3 anos. Além disso, estes autores sugerem que exista uma redução do movimento dentário em mulheres que estejam a tomar contraceptivos e a fazer tratamento ortodôntico.

Apesar destas evidências científicas, é necessário mais estudos clínicos e laboratoriais para explicar esta temática. No que respeita ao estrogénio, embora o seu efeito inibidor sobre a reabsorção óssea esteja explicado, a sua influência sobre o movimento dentário ortodôntico ainda não foi clarificado.

## 4.8. Histamina

A histamina está presente em altas concentrações nos mastócitos e basófilos. São os mastócitos que constituem o sitio primário de armazenamento da histamina nos tecidos. A histamina é libertada nos mastócitos ou basófilos por exocitose durante reações inflamatórias ou alérgicas, portanto a histamina é o primeiro mediador que tem um papel bem conhecido na resposta inflamatória (Larini, 2008).

Este componente químico na presença de reações inflamatórias e alérgicas induz a vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar, favorecendo a exsudação de fluidos e proteínas plasmáticas e a migração leucocitária (Fernandes, 2006).

A histamina exerce as suas ações biológicas combinando-se a receptores designados H1, H2 e H3. A ação da histamina nos receptores H1 causa vasodilatação rápida, mas de curta duração, broncoconstricção e aumento da permeabilidade capilar; nas terminações nervosas livres (fibras C), resulta em dor e prurido. A estimulação dos receptores H2 provoca o aumento da secreção gástrica e vasodilatação de instalação lenta e persistente. Os receptores H3, quando estimulados, leva à broncoconstricção e vasodilatação, ao nível periférico. Existem também efeitos locais, ao nível do SNC (sistema nervoso central), nomeadamente na regulação da temperatura corporal, segregação da hormona antidiurética (ADH), controlo do mecanismo da sede, controlo da pressão arterial e percepção da dor e sedação (Fernandes, 2006).

O uso de anti-histamínicos, geralmente usados por pessoas que sofrem de alergias, não bloqueia os mecanismos inerentes à resposta inflamatória (Yagiela *et al.*, 2010).

## 5. Fisiopatologia da inflamação

A inflamação é uma reação biológica que ocorre quando o tecido conjuntivo vascularizado é injuriado. Embora existam muitos agentes susceptíveis de originar agressão, tais como microrganismos, calor, frio, substâncias químicas, eletricidade e traumatismo mecânico, a resposta inflamatória é semelhante independentemente da causa (Seeley *et al.*, 2005).

A resposta tecidual passa pela produção de mediadores químicos libertados, de origem plasmática e celular. Como exemplo disso temos os mastócitos, leucócitos e plaquetas, que libertam mediadores químicos, como as prostaglandinas e leucotrienos, entre outros componentes químicos. (Fernandes, 2006)

O processo inflamatório resulta de uma série de eventos de regulações humorais e celulares que levam à localização da injúria, remoção do agente nocivo, reparação do dano físico e a reconstituição da função do tecido afetado. Clinicamente podemos evidenciar um conjunto de sinais característicos da inflamação: tumor (edema), rubor, calor, dor e perda de função

(Yagiela *et al.*, 2010).

Segundo Yagiela e colaboradores (2012), existe a inflamação aguda, na qual há liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, que causa vasodilatação e aumenta a permeabilidade capilar; inflamação subaguda, onde há migração de células que invadem o local desencadeado pela liberação de prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e fatores de agregação plaquetária (PAF); existindo ainda a inflamação crônica, considerada uma fase linfocitária de limpeza e reparação da lesão, onde estão presentes interleucinas e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Os componentes da inflamação subaguda participam, também na inflamação aguda e vice-versa.

A resposta inflamatória mobiliza as defesas do organismo, isola e destrói microrganismos e outros agentes nocivos. Também tem a habilidade de remover materiais estranhos e células danificadas para que a reparação dos tecidos possa prosseguir (Seeley *et al.*, 2005).

As células inflamatórias desempenham um papel crucial no processo de desenvolvimento da resposta inflamatória. A ativação destas células (por químicos presentes no local) resulta na síntese e liberação de diversos mediadores com elevada atividade biológica (**Tabela 1**).

<b>Mediadores químicos</b>	<b>Eventos</b>
Histamina, 5-HT, Bradicidina, Produtos de clivagem de complemento, Prostaglandinas, PAF	Vasodilatação
Histamina, 5-HT, Bradicidina, Produtos de clivagem de complemento, Prostaglandinas, PAF, leucotrienos	Aumento da permeabilidade vascular
IL-1, TNF- $\alpha$ , MCP, LTB4	Aumento da expressão de moléculas de adesão (CAM) no endotélio
Produtos da clivagem do complemento	Desgranulação dos mastócitos
IL-1, IL-3, IL-8, G-CSF, GM-CSF, M-	Quimiotaxia e favorecimento da ação das

CSF, Produtos da clivagem de complemento, Leucotrienos, PAF, laminina, fibrinopeptídeos, colagénio	células fagocitárias
TNF- $\alpha$ , PAF, IL-8, Interferão $\gamma$	Produção de radicais livres de oxigénio
IL-1, TNF- $\alpha$	Febre
Bradicinina	Dor
Radicais livres de oxigénio, enzimas lisossomais, IL-1, TNF- $\alpha$ , NO	Lesão tecidual
Prostaglandinas	Hiperalgia

**Tabela 1** – Mediadores químicos com diversa atividade biológica (Adaptado de Fernandes, 2006).

## 6. A Transdução

Segundo Silva (2007), a transdução define-se como um conjunto de alterações de natureza celular e bioquímica, que se verificam no intervalo de tempo entre a aplicação da força e a movimentação do dente. Aqui existe um conjunto de alterações do tipo inflamatório. Este autor divide a resposta inflamatória por duas etapas: resposta inflamatória mediata (injúria isquémica) e resposta inflamatória imediata (desgranulação mastocitária).

### 6.1. Resposta inflamatória mediata

As forças que são aplicadas aos dentes, por aparelhos ortodônticos, afetam os tecidos periodontais que são ricamente vascularizados. Ao aplicar tais forças vai haver alterações das concentrações de oxigénio no local. Pensa-se que este défice de oxigénio provoca consequências semelhantes às células renais, cardíacas e cerebrais, que são células extremamente sensíveis a injúrias isquêmicas (Silva, 2007).

Silva (2007), cita que as injúrias isquêmicas são mediadas por vários fatores como:

- Degradação das membranas celulares;
- Elevada concentrações de cálcio intracelular;
- Acidose celular;
- Disfunção mitocondrial;
- Depleção de ATP (adenosina trifosfato);
- Ativação do sistemas autolíticos.

Quando há déficit de oxigênio, as células do ligamento periodontal, têm necessidade adicional de glicólise anaeróbia, pois há necessidade de compensar a depleção de ATP. Podendo mesmo inibir a via glicolítica aeróbia.

Tuncay & Shapiro (*cit. in* Silva 2007) afirmam que durante a alteração do processo metabólico, as bombas de iões funcionarão de forma ineficiente, permitindo grandes concentrações de iões de cálcio intracelular. Esta grande concentração de cálcio vai desencadear a ativação das fosfolipases A2 e C e, conseqüentemente, vai haver libertação de ácido araquidônico e, mais tarde, formação de prostaglandinas.

## 6.2. Resposta inflamatória imediata

Pouco depois da aplicação das forças nos dentes, ocorrem os primeiros estágios do processo inflamatório, no qual os mastócitos excretam enzimas e mediadores químicos que se encontram armazenados nos grânulos intracelulares. Assim sendo, estes grânulos são biologicamente ativos, pois libertam mucopolissacarídeos ácidos (heparina), aminas (histamina e serotonina) e outras enzimas.

Nesta resposta inflamatória há libertação de mediadores específicos do processo inflamatório ao longo do tempo. A histamina é o primeiro mediador a aparecer seguido da bradicidina e prostaglandinas. A histamina e a bradicinina potenciam-se mutuamente na produção de prostaglandinas.

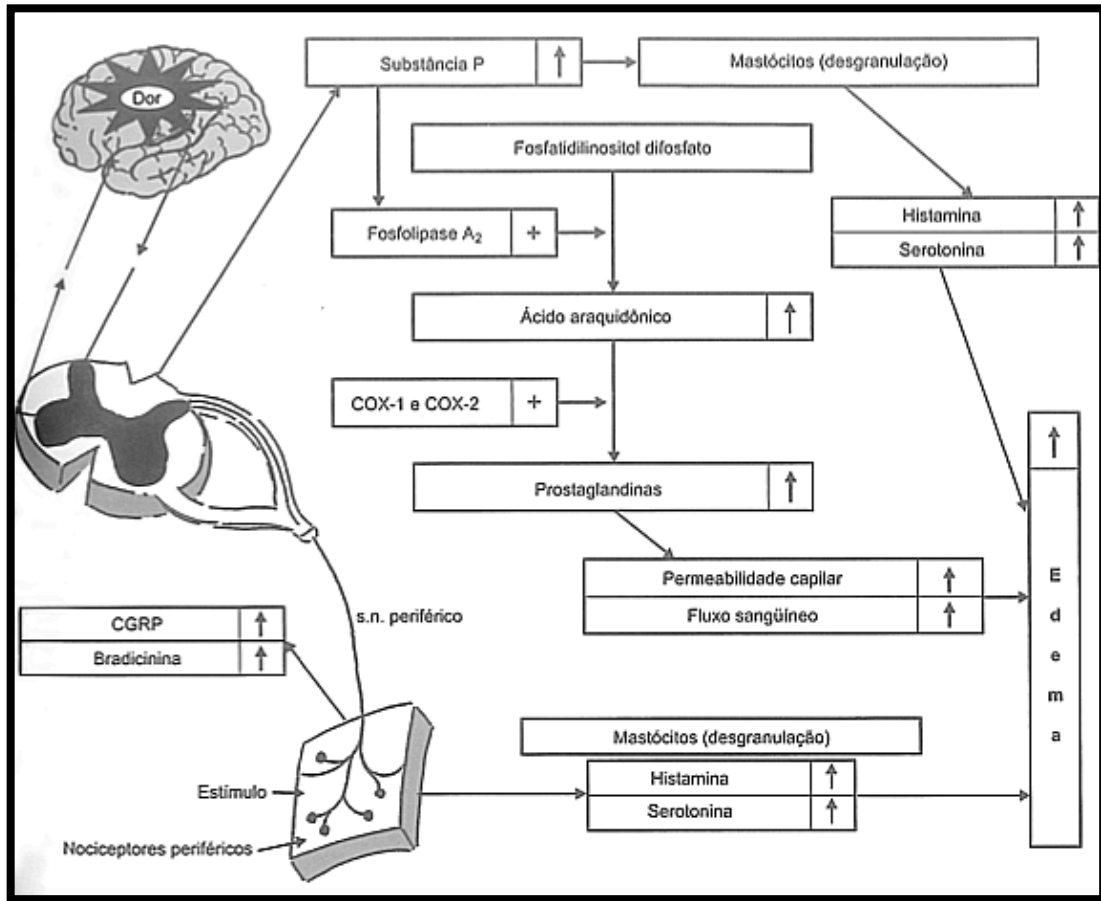
## 7. Resposta hiperálgica

A dor surge pela ativação dos nociceptores periféricos quando há um estímulo químico, térmico ou mecânico. Esta estimulação é seguida pela condução de um potencial de ação através de fibras nervosas periféricas, que chega até à região dorsal da medula espinal, propagando-se na substância cinzenta, atingindo o tálamo e outras regiões encefálicas. Uma dessas fibras são as fibras C, amielínicas com uma velocidade de condução baixa e respondem a estímulos nócicos de vários tipos, como por exemplo, mediadores químicos. Desta forma, as fibras C são designados por nociceptores polimodais. As fibras A $\delta$  têm bainha de mielina, e conduzem de forma muito célere o impulso nervoso. Conseguimos encontrar as fibras A $\delta$  nos músculos e vísceras, e estão intimamente ligadas com mecanorreceptores de alto limiar.

Aquando da existência de uma lesão tecidual, ocorre a libertação de mediadores responsáveis pela atividade nociceptiva e da inflamação. Na presença de uma hiperálgia, ocorre sensibilização das terminações nervosas nociceptivas periféricas, devido á formação das prostaglandinas, substâncias nócicas, como a bradicinina, histamina e 5-HT (serotonina), entre outros estímulos álgicos (mecânicos, térmicos) (Larini, 2008; Fernandes, 2006).

Quando existe dano das fibras C e fibras A $\delta$ , ocorre libertação da substância P, no corno dorsal, que irá provocar edema e vasodilatação, desgranulação de mastócitos, com a consequente libertação de mediadores (serotonina e histamina). A substância P também leva à activação da fosfolipase A2, por conseguinte, vai haver a formação de ácido araquidónico, prostaglandinas e leucotrienos pela ação das ciclooxigenases e das lipoxigenases, respetivamente (Larini, 2008).

Neste processo, os mastócitos e plaquetas libertam a serotonina, que é um importante mediador no processo nociceptivo e inflamatório. A serotonina ativa diretamente os neurónios sensoriais, aumentando a atividade nociceptiva (Larini, 2008).



**Figura 11** – Mecanismo envolvidos na dor associados com a produção e prostaglandinas no SNP e SNC (Fonte Larini, 2008).

Na resposta ao trauma tecidual e à dor, vai haver a libertação do CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), o qual, está presente nos neurónios sensitivos. A libertação é também potenciada pelas prostaglandinas, aumento do fluxo sanguíneo e pelo edema local. Este mecanismo é conhecido como inflamação neurogénica (Larini, 2008).

Krishnan, em 2007, cita que a inflamação neurogénica está também presente nos processos

associados ao movimento dentário, dado que as fibras dos nervos periféricos também participam neste evento.

Caviedes-Bucheli e colaboradores, em 2011, chegaram à conclusão de que a expressão de CGRP na polpa de dentes humanos submetidos a forças ortodônticas é maior do que nos grupos controle (dentes que não foram submetidos a forças ortodônticas).

A substância P é um neuropeptídeo sensorial que é libertado pelas terminações dos nervos periférico (Krishnan, 2007). As prostaglandinas, a histamina, o CGRP, assim como a Bradicidina, em uníssono, levam à formação local do edema, aumento da permeabilidade capilar, aumento do fluxo sanguíneo e vasodilatação.

A substância P e o CGRP levam à libertação de aminoácidos excitatórios e outros neurotransmissores como o aspartato e glutamato, que atuam nos recptores AMPA (ácido 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) e nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Larini, 2008). A substância P para além de provocar a libertação das substâncias mencionadas anteriormente, também libertam IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ .

## 8. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem um grupo heterogêneo de fármacos, muito usados, nos dias de hoje. Estes agentes permitem que haja o alívio sintomático da dor e do edema, cujo mecanismo de ação envolve a inibição de um ou mais componentes da resposta inflamatória. Estes fármacos são frequentemente utilizados nas artropatias crônicas (artrite reumatoide), problemas inflamatórios agudos (fraturas, lesões de tecidos moles), alívio de dor pós-operatória, dor menstrual, cefaleias, enxaquecas e dor dentária (Rang, 2007).

Os AINEs são as medicações mais vendidas em todo mundo, correspondem a aproximadamente 30% dos medicamentos utilizados (prescritos ou não pelo médico)

(Hilário *et al.*, 2006).

Todos os AINES, incluindo todas as subclasses de inibidores seletivos da COX-2, têm propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. Os AINES são fármacos que são, por vezes, quimicamente muito diferentes, ainda assim estes partilham a mesma ação terapêutica e mesmos efeitos adversos (Brunton *et al.*, 2006).

O principal efeito terapêutico dos AINES é a capacidade de inibir a produção de prostaglandinas. A primeira enzima encontrada na síntese de prostaglandinas é a prostaglandina G/H sintetase, conhecida como a ciclooxigenase ou COX. Esta enzima converte o ácido araquidónico em intermediários como PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>, que leva à produção de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e uma variedade de prostaglandinas. As COXs estão presentes nos tecidos como uma isoenzima constitutiva (COX-1), contudo nos locais onde existem inflamação, as citocinas estimulam a indução de uma segunda isoenzima, denominada COX-2. Pensa-se que a inibição da COX-2 seja responsável pela ação anti-inflamatória dos AINES, no entanto, a inibição da COX-1 está relacionada com toxicidade gastrointestinal (Neal, 2000).

Existem AINES de categorias diferentes que se manifestam de diferentes modos, criando os três tipos de ação (analgésica, antipirética e anti-inflamatória). Por norma, todos são analgésicos e antipiréticos, mas com diferentes graus de atividade anti-inflamatória. Alguns fármacos têm um efeito intenso (por exemplo, indometacina, piroxicam), outros têm efeito moderado (por exemplo, ibuprofeno), e outros não têm capacidade do efeito anti-inflamatório (por exemplo, paracetamol) (Fernandes, 2006).

Guimarães e colaboradores (2006), classificam os AINES de uma forma não exaustiva, como se pode observar na **Tabela 2**.

Este grupo de agentes farmacológicos é muito utilizado pela comunidade médico-dentária, pois podem ser administrado por via oral, não causam depressão respiratória ou do SNC em

doses terapêuticas, e é muito eficaz no controle da dor dentária aguda.

<b>Ácidos carboxílicos</b>	<b>Ácidos enólicos</b>	<b>Outros</b>
<b>Derivados salicílicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido acetilsalicílico</li> <li>• Diflunisal</li> <li>• Salicilato de sódio</li> </ul>	<b>Pirazolónicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenilbutazona</li> <li>• Azapropazona</li> </ul>	<b>Sulfonilidas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nimesulida</li> </ul>
<b>Derivados indólicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indometacina</li> <li>• Sulindac</li> </ul>	<b>Oxicans</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piroxicam</li> <li>• Tenoxicam</li> <li>• Lornoxicam</li> <li>• Meloxicam</li> </ul>	<b>p-aminofenólicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetomifeno</li> </ul>
<b>Derivados heteroalilacéticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dicolofenac</li> <li>• Aceclofenac</li> <li>• Tolmetina</li> </ul>	<b>Alcanonas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proquazona</li> </ul>	<b>Coxibs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celocoxibe</li> <li>• Rofecoxibe</li> <li>• Valdecoxibe</li> </ul>
<b>Derivados fenâmicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido mefenâmico</li> <li>• Ácido meclofenâmico</li> </ul>		
<b>Derivados propiónicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofeno</li> <li>• Naproxeno</li> <li>• Flurbiprofeno</li> <li>• Cetoprofeno</li> <li>• Oxaprozim</li> <li>• Fenoprofeno</li> </ul>		

**Tabela 2** – Classes químicas dos AINEs (adaptado Guimarães *et al.*, 2006; Brunton *et al.*, 2006)

Pode-se constatar, por experiências laboratoriais, que os AINEs têm diferentes afinidades para a COX-1 e COX-2, por isso, a afinidade relativa dos AINEs para as duas isoenzimas varia significativamente (Fernandes, 2006).

Nos últimos tempos foram introduzidos fármacos extremamente seletivos da COX-2. Estes fármacos são mais seguros e têm menos efeitos adversos para as situações em que os pacientes têm terapêutica medicamentosa de AINES de longa duração (Yagiela *et al.*, 2010). Os fármacos que inibem preferencialmente a COX-2, afetam menos a produção de prostaglandinas com funções fisiológicas, por isso existe menor incidência de efeitos indesejáveis (Fernandes, 2006). Os celecoxibe, o etoricoxibe e o valdecoxibe são inibidores da COX-2, que têm uma eficácia semelhante aos inibidores não seletivos da COX e os efeitos secundários são diminuídos (Neal, 2000).

Sendo excelentes medicamentos para tratar os efeitos indesejáveis causados pela resposta inflamatória, o seu uso deve ser feito de forma criteriosa e bem indicado para que possa proporcionar mais benefícios do que riscos ao paciente (Oliveira, 2009).

## 8.1. Farmacocinética dos anti-inflamatórios não esteróides

Segundo Hilário e colaboradores (2006) os AINEs têm como características farmacocinéticas:

- Absorção rápida;
- Maior parte da absorção ocorre no estômago e porção superior do intestino delgado;
- A absorção é menor quando administrados à noite;
- A metabolização é predominantemente hepática e mais rápida em crianças, exigindo doses mais frequentes;
- A maioria dos fármacos liga-se a proteínas plasmáticas;
- Os metabolitos dos fármacos são excretados pelos rins.

## 8.2 Características das classes químicas dos anti-inflamatórios não esteróides

### 8.2.1. Salicilados

Os salicilados encontram-se no lote dos primeiros fármacos usados pelos humanos, são um derivado do ácido salicílico, sintetizados a partir de um produto natural extraído da casca do salgueiro (Yagiela *et al.*, 2010). Incluem o ácido salicílico e os seus derivados – ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina, salicilato de sódio, salicilato de metilo e diflunisal.

O ácido acetilsalicílico é o salicilado com maior utilização terapêutica, seguido do diflunisal. Este grupo químico exibe o mesmo conjunto de ações farmacológicas, salvo algumas exceções (Guimarães *et al.*, 2006).

O ácido acetilsalicílico inibe irreversivelmente as COX-1 e COX-2 e, assim, apresenta diversas aplicações farmacológicas. É um fármaco muito utilizado a nível clínico, pela sua ação analgésica, antipirética, anti-inflamatória, assim como pela sua ação anticoagulante.

O ácido acetilsalicílico é o salicilado de maior uso terapêutico, é quase sempre administrado por via oral, assim sendo, é rapidamente absorvido na mucosa gástrica, mais predominantemente no intestino delgado. Nas doses terapêuticas usuais, o tempo de semi-vida do ácido acetilsalicílico é de 2 a 3 horas, podendo ser maior se utilizar doses elevadas do fármaco, visto que existe uma saturação do mecanismo de metabolização (Fernandes, 2006). Contudo Larini, em 2008, afirma que a semi-vida plasmática é de 3.5 horas, quando existe a saturação, a semi-vida plasmática aumenta para 15 horas.

O ácido acetilsalicílico é convertido no fígado em produtos conjugados hidrossolúveis, facilmente filtrados pelos rins e, por fim, excretados na urina (Larini, 2008).

Este fármaco apresenta efeitos adversos, podendo provocar gastrite, com erosão e consequente hemorragia, devido à inibição da ciclooxigenase e consequente perda da ação protetora das prostaglandinas na mucosa gástrica. Além deste efeito adverso, o ácido acetilsalicílico tem efeito inibitório sobre a COX plaquetária, resultando numa diminuição da síntese de TXA2 levando à diminuição da agregação plaquetária (Larini, 2008), diminuindo a incidência de *angina pectoris* e enfarte do miocárdio em pacientes predispostos a estas doenças (Oliveira., 2009).

O diflunisal tem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Por isso, o seu mecanismo de ação é similar aos restantes salicilados, levando ao bloqueio das COXs e inibindo a produção de prostaglandinas. Ficou demonstrado, em ratos, que na supressão da formação de prostaglandina, este fármaco é 10 vezes mais potente que o ácido acetilsalicílico (Yagiela *et al.*, 2010). Além disso, apresenta menor incidência de efeitos adversos (Fernandes, 2006). Ao contrário do ácido acetilsalicílico, o diflunisal é destituído de ação antipirética (Fernandes, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

Este fármaco tem uma semi-vida plasmática de 8 a 12 horas e é excretado pela urina, logo permite fazer intervalos para administração de doses a cada 12 horas. Este componente tem grande poder analgésico, maior que o ácido acetilsalicílico e paracetamol. O seu poder de analgesia, no seu pico de maior concentração plasmática, é comparável a fármacos opióides (Yagiela *et al.*, 2010).

Os efeitos adversos assemelham-se muito com o ácido acetilsalicílico. Afeta o sistema gástrico causando náuseas, dor epigástrica, úlceras gástricas e sangramento. A função plaquetária também é afetada. Como o diflunisal é competitivo e inibidor reversível das COX, os efeitos adversos são mais tolerados (Guimarães *et al.*, 2006).

### 8.2.2. Derivados de ácido acético ou derivados heteroalilacéticos

Dentro deste grupos de fármacos encontramos o aceclofenac, ceterolac, tolmetina, fentiazac e diclofenac. Estes inibem a produção de prostaglandinas e ainda interferem com a síntese de leucotrienos, uma vez que dificultam a libertação do ácido araquidónico intracelular (Fernandes, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

O diclofenac é absorvido por via oral de forma célere, chegando ao pico plasmático após 1-2 horas. A sua semivida é aproximadamente de 4 horas. Diclofenac é metabolizado pelo fígado e os seus metabolitos são excretados via urinária (65%) e biliar (25%) (Brunton *et al.*, 2005).

As ações adversas do diclofenac são muito semelhantes aos restantes AINEs, onde predomina a irritação ácida. Devido á sua capacidade antiagregante plaquetária o risco de hemorragia digestiva continua a ser considerável (Guimarães *et al.*, 2006).

### 8.2.3 Derivados do ácido propiónico

Os derivados do ácido propiónico são: ácido tiaprofénico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenbufeno e dexibuprofeno, sendo o ibuprofeno o fármaco deste grupo, mais usado na prática clínica. Todos este conjunto de fármacos inibem a síntese de prostaglandinas, já que são inibidores não seletivos da COX-1 e COX-2 (Fernandes, 2006).

Esta família de analgésicos apresenta uma maior tolerância por parte do organismo humano, este facto apresenta-se como uma vantagem perante outros grupos. Todos membros deste grupo estão está munidos de ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, pelo facto de inibir a síntese de prostaglandinas. Note-se que este fármaco também inibe a agregação plaquetária (Fernandes, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

O naproxeno tem demonstrado ser muito eficaz em reduzir a atividade dos leucócitos, na inflamação, enquanto que o cetoprofeno tem um efeito estabilizador na membrana dos lisossomas (Yagiela *et al.*, 2010).

Estes fármacos são absorvidos ao longo do tubo digestivo, ligam-se às proteínas plasmáticas, em percentagens elevadas. As suas semi-vidas plasmáticas são muitas variáveis, nos diferentes fármacos deste grupo. São extensamente metabolizados a compostos inativos e estes são excretados por via renal, através da urina (Fernandes, 2006).

Os efeitos indesejáveis destes fármacos são muito semelhantes aos dos salicilados, contudo a sua incidência é menor. Os vários agentes deste grupo apresentam diferentes efeitos indesejados. Como exemplo disso, temos o flurbiprofeno, que é o agente deste grupo com mais efeitos adversos, e o naproxeno, que causa maior frequência de manifestações neurológicas (cefaleias, tonturas, fadiga e depressão) (Fernandes, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

#### 8.2.4. Derivados Pirazolónicos

Os derivados pirazolónicos são: fenilbutazona, oxifenilbutazona e dipirona. Estes têm potente ação anti-inflamatória, contudo, são discretos na ação analgésica e antipirética (Oliveira, 2009). Para além da ação anti-inflamatória têm também o efeito uricosúrico (aumento da excreção de ácido úrico). É um composto de alta toxicidade, utilizado apenas em situações específicas, logo nunca é um fármaco de primeira escolha e só é usado em períodos curtos (Fernandes, 2006). Em muitos países certos fármacos deste grupo são de venda proibida (Guimarães *et al.*, 2006).

Em doses terapêuticas, a fenilbutazona causa a retenção de sódio e água, com consequente diminuição da diurese, havendo o aumento do volume sanguíneo e aparecimento de edemas. Por ser um fármaco muito semelhante aos salicilados, apresenta efeito antipirético que, segundo Guimarães e colaboradores (2006), ainda foi pouco estudado, mas a sua ação

analgésica é inferior aos salicilados. Por outro lado, a sua ação anti-inflamatória é muito forte, dado este facto, este fármaco é extremamente eficaz na crise aguda da gota.

A fenilbutazona é muito bem absorvida pelo trato digestivo. Após absorção liga-se quase totalmente às proteínas plasmáticas (Guimarães *et al.*, 2006). Este fármaco também causa frequentemente distúrbios digestivos e renais (Fernandes, 2006). A fenilbutazona, comparativamente com a dipirona, provoca efeitos adversos mais intensos e mais severos. Estes compostos são biotransformados lentamente e os seus metabolitos são eliminados por via renal e via biliar (Brunton *et al.*, 2006).

Estes fármacos provocam 20 a 40% de complicações a todos os doentes tratados, podem originar complicações de grande diversidade e por vezes levam a situações graves, como exemplo disso temos as modificações hematopoiéticas (Brunton *et al.*, 2006).

#### 8.2.5. Derivados indólicos

Está disponível no mercado a indometacina, acemetacina, etodolac e proglumetacina. A indometacina é o fármaco mais conhecido deste grupo e é muito semelhante à fenilbutazona, contudo tem menos efeitos adversos, pois não possui ação uricosúrica e causa menor retenção de sódio e água (Brunton *et al.*, 2006; Fernandes, 2006).

A indometacina é muito bem absorvida pela via digestiva, principalmente por via retal. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas. Este fármaco é biotransformado no fígado e a sua excreção é feita por via urinária e via biliar (Guimarães *et al.*, 2006).

Apresenta elevada incidência de efeitos indesejáveis, como distúrbios digestivos e neurológicos (Fernandes, 2006). Guimarães e colaboradores (2006) referem que a incidência de efeitos adversos são de 30% a 50%. Em consequência destes efeitos, metade dos pacientes interrompem a terapia medicamentosa.

### 8.2.6. Oxicans

Dentro deste grupo encontramos o piroxicam, lornoxicam, tenoxicam e meloxicam. Estes têm um perfil farmacológico semelhante aos outros AINEs pois inibem a síntese de prostaglandinas de forma reversível, conseguem também inibir a formação de radicais livres (Fernandes, 2006). Exercem ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória

Estes compostos são bem absorvidos pelo aparelho digestivo e biotransformados no fígado. Por exemplo, o piroxicam é lentamente eliminado, com uma semi-vida plasmática, segundo muitos estudos, de 48 horas. Sendo este medicamento usado numa única dose diária (Guimarães *et al.*, 2006).

Em suma, estes fármacos possuem a vantagem de ter a semivida mais longa e apenas 20% dos pacientes apresentarem efeitos adversos, no entanto, aumenta o tempo de coagulação e pode interferir na eliminação renal do lítio (Oliveira, 2009).

O meloxicam inibe preferencialmente a COX-2 e é bem tolerado em tratamentos de longa duração (Fernandes, 2006).

### 8.2.7. Derivado para-aminofenólicos

No grupo deste fármacos, o mais usado nos dias de hoje e na prática clínica é o acetaminofeno, mais conhecido por paracetamol.

O paracetamol tem propriedades analgésicas e antipiréticas, muito semelhante aos salicilados, contudo é destituído da ação anti-inflamatória. No tecido periférico, tem menor efeito sobre as ciclooxigenases, mas no SNC tem ação efetiva sendo utilizado pelo seu poder analgésico e antipirético, logo é explicado o porquê deste fármaco ser considerado por muitos autores como não sendo um AINEs verdadeiro (Oliveira, 2009).

Ao contrário dos salicilados, estes fármacos não interferem com a agregação plaquetária, nem ação dos anticoagulantes orais e não modificam a eliminação de ácido úrico (Guimarães *et al.*, 2006; Oliveira, 2009).

Este composto é bem absorvido por via oral, a qual se ligam às proteínas plasmáticas em percentagens variáveis. É biotransformado no fígado, pelas enzimas microssômicas hepáticas (Brunton *et al.*, 2006).

Há autores que afirmam que o paracetamol inibe a terceira isoforma da ciclooxigenase (COX-3), na qual esta enzima está unicamente expressa no cérebro e coluna espinhal (Bartzela *et al.*, 2009). Noutro ponto de vista Hammad e colaboradores, em 2012, afirmaram que recentes descobertas sugerem que o paracetamol é altamente seletivo para as COX-2.

Os seus efeitos adversos, de uma forma geral e para as doses terapêuticas usadas, são raros. Podendo, no entanto em certas ocasiões originar fenómenos de hipersensibilidade (rash cutâneo e febre medicamentosa) (Brunton *et al.*, 2006; Guimarães *et al.*, 2006).

Na ciência médico-dentária, o paracetamol é o analgésico que se utiliza nas situações em que os AINES estão contraindicados (Fernandes, 2006).

#### 8.2.8. Coxibs

Ao contrário da nimesulida, diclofenac e meloxicam que exibem relativa especificidade ás COX-2. Este novo grupo de AINEs inibe de uma forma muito específica as COX-2. Deste modo, têm uma ação analgésica e anti-inflamatória muito bem toleradas pela mucosa gástrica (Brunton *et al.*, 2006)

Nesta família encontramos fármacos como celecoxibe, o rofecoxibe, e valdecoxibe. Estes membros do grupo possuem uma semi-vida plasmática superior a 10 horas, sendo este fármaco administrado em 2 doses diárias (Brunton *et al.*, 2006).

Segundo Brunton e colaboradores (2006) foram feitos estudos envolvendo milhares de doentes, que mostraram que estes derivados são tão eficazes como os fármacos clássicos, sendo os efeitos adversos muito mais tolerados. Todavia, em doentes tratados com rofecoxibe e valdecoxibe, verificou-se o aumento da incidência de enfarte do miocárdio e de acidente vascular cerebral. No entanto, Sari e colaboradores (2004) cita que rofecoxibe tem efeitos adversos mínimos que incluem náuseas, diarreia, xerostomia e dispepsia.

#### 8.2.9. Outros anti-inflamatórios não esteróides

A nimesulida é quimicamente distinto dos outros AINEs, é um fraco inibidor dos COX, mas inibe preferencialmente as COX-2. Este fármaco é bem absorvido por via oral e liga-se intensamente às proteínas plasmáticas, com uma semi-vida de 3 horas. Os efeitos adversos aparecem ao nível gastro-intestinal, cutâneo, hepático e do SNC.

A clonixina é um derivado do ácido nicotínico, tem grande atividade analgésica e está indicado no controlo da dor ligeira a moderada. Para além da atividade analgésica, também tem atividade anti-inflamatória e antipirética. Tem boa absorção por via oral e intramuscular, atinge concentrações elevadas no SNC. É Parcialmente metabolizada no fígado, sendo o restante excretado pela urina, na sua forma ativa.

Dados de certos fármacos abordados anteriormente estão presentes na **Tabela 3:**

Fármacos	Ligação a proteínas plasmáticas (%)	Tmax (h) – tempo de retenção máximo	Excreção renal (%)	Tempo de semivida (h)
Ac. Acetilsalicílico	80-90	0.3-2	>95	2-12
aceclofenac	>99	1.3-3	67	4
Ác.tiaprofênico	98	0.5-1.5	60	1.7
Celecoxibe	97	2-3	<1	8-12
Cetoprofeno	99	0.5-2	80	1.6
Diclofenac	>99	0.33-2	65	1.2-2
Diflunisal	>99	2-3	95	8-12
Etodolac	>99	0.8-1.8	72	7.3
Etoricoxibe	92	1	70	22
Fenilbutazona	98	2-2.5	75	77
Flurbiprofeno	99	0.5-4	>90	5.7
Ibuprofeno	99	1.2-2.1	100	1.8-2
Indometacina	99	0.5-2	60	4.5
Lornoxicam	99	1-2	33	2-4
Nabumetona	>99	1-12	80	23
Naproxeno	>99	2-4	95	13
Nimesulida	97.5	2-3	50	3.2-6
Paracetamol	<25	0.5-4	>95	1.9-2.5
Piroxicam	?	3-5	66	50
Sulindac	90	2	50	7.8
Tenoxicam	98-99	0.5-6	66	72

**Tabela 3** - Resumo das principais características farmacocinéticas dos AINEs (Adaptado Fernandes, 2006)

### 8.3. Interações medicamentosas

Os AINEs ligam-se fortemente às enzimas plasmáticas, podendo deslocar outras medicações de seus sítios ligantes. Este fenômeno ocorre com medicamentos como metotrexato (medicamento de quimioterapia antineoplásica), fenitoína (medicamento anticonvulsivante, antiepilético e antinevrálgico), sulfoniluréias (medicamentos para diabéticos tipo I), aumentando sua atividade de toxicidade, podendo levar à morte (Hilário *et al.*, 2006).

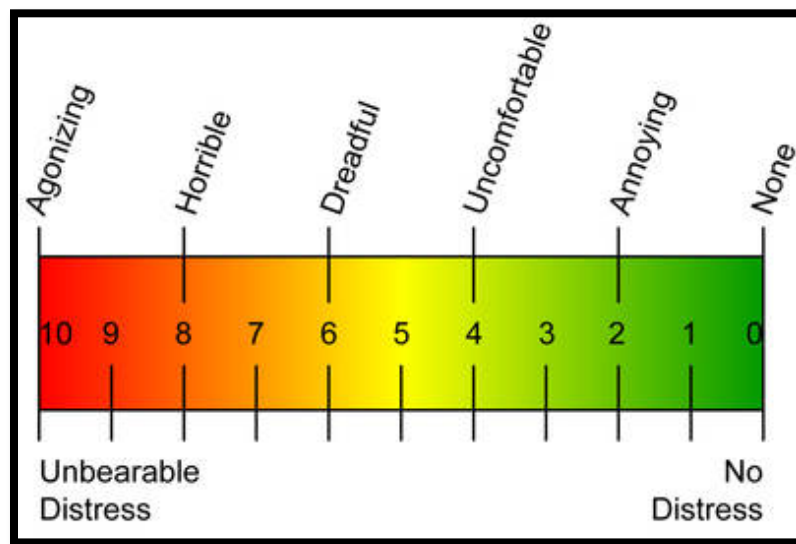
## 9. Percepção do desconforto durante o tratamento ortodôntico

A dor é uma resposta subjetiva, que mostra grandes variações individuais. A dor é dependente de fatores como idade, sexo, linear da dor individual, magnitude da força aplicada, estado emocional presente, stress, diferenças culturais e experiências de dor anteriores (Krishnan, 2007).

O desconforto criado pela aplicação de aparelhos ortodônticos podem afetar significativamente a continuidade do tratamento (Sergl *et al.*, 1998).

A partir da literatura existente, é nítido que todos os procedimentos ortodônticos, como a colocação de separadores, colocação dos arcos e suas respectivas ativações, a aplicação de forças ortopédicas produzem dor nos pacientes. Também está claro que os aparelhos fixos produzem mais dor do que aparelhos removíveis ou funcionais. Ao analisarmos as publicações de artigos a incidir sobre a temática da dor em ortodontia, constatamos que os investigadores usam nos estudos, diferentes meios para registrar a dor que é sentida pelos pacientes em estudo. Na maioria dos estudos foi utilizada *visual analog scale* (VAS), projetada para estudar uma temática relacionada com a dor, numa escala de avaliação com o mínimo de limitações. A escala VAS (**Figura 12**) é uma linha, em que as extremidades

estão ancoradas e mede a intensidade da dor através de uma escala graduada 0-10. A dor sentida pelo paciente é marcada num determinado local da linha, correspondente à quantidade de dor experimentada, considerando 0 como nenhuma dor e 10 como intensidade da dor insuportável. A distância entre o ponto marcado até ao fim da escala é levado em conta para representar a pontuação da dor sentida. A maioria dos pacientes com dor compreende facilmente o conceito e pode rapidamente fazer a medição (Xiaoting *et al.*, 2010)



**Figura 12** – VAS - é uma ferramenta de diagnóstico útil. É uma escala visual analógica de dor como esta, permite que uma pessoa ignore o nível cognitivo do cérebro e dá uma representação mais fiel da sua dor (Fonte Adams, 2012).

Para além da escala VAS, existem outras escalas para avaliar a percepção da dor nos pacientes, como a escala *Verbal Rating Scale* (VRS) e *McGill pain questionnaire* (MPQ). Na maioria dos estudos, a escala usada é a escala VAS pois está desenhada para o entrevistado responder com o mínimo de dificuldade. Este método de registo da dor tem vantagens perante as outras escalas (Krishnan, 2007):

- A escala fornece a liberdade para escolher a intensidade exata da dor.
- A escala dá oportunidade para a expressão máxima num estilo de resposta bastante

pessoal/individual.

Para o tratamento ortodôntico caminhar para o sucesso, é necessário a cooperação e motivação por parte dos pacientes. Tem sido reportado que os diferentes gêneros e idades estão diretamente correlacionados com a atitude perante o tratamento ortodôntico. As mulheres aceitam melhor o tratamento e ficam mais satisfeitas de que os homens, no final do tratamento ortodôntico (Gray & Anderson, 1998).

Sergl, Klages & Zentner (1998) afirmaram que existe uma correlação forte entre as atitudes que os pacientes têm durante o tratamento, com o desconforto sentido na primeira semana da aplicação e ativação do aparelho.

Mais recentemente, Xiaoting, Yin, & Yangxi (2010) sugerem que a dor provocada pelos tratamentos ortodônticos desencoraja muitos paciente na procura do tratamento adequado, como também leva a que os paciente descontinuem o tratamento ortodôntico. Após a colocação do aparelho ortodôntico fixo, é típico que no paciente apareça dores e úlceras, 24horas após aplicação do aparelho.

Em 2010, Alhaija e colaboradores, realizaram um estudo com 2 objetivos principais: sendo o 1º verificar a existência ou não da relação entre a personalidade e atitudes dos pacientes, perante o tratamento ortodôntico e o 2º objetivo visa avaliar a percepção da dor nos pacientes estudados. Chegaram à conclusão que :

- A experiência/percepção da dor durante o tratamento ortodôntico não é afetado pelos traços de personalidade de cada pessoa;
- Ficou demonstrado que a dor é mais sentida na mulher do que no homem;
- Paciente que tiveram uma atitude mais positiva, foram os paciente que tiveram menos dor.

Apesar de existir escalas criteriosas para avaliação da dor, esta é determinada por ser uma

experiência multidimensional, que é pautado por fatores fisiológicos, emocionais sociais. Este facto, torna os estudo da dor e seu tratamento bastante difíceis.

Investigadores sugerem que a dor inicial e tardia sentida pelo paciente é devida à resposta do ligamento periodontal. Esta hiperalgia torna as células do ligamento periodontal mais sensível à libertação de alógenos, como a serotonina, prostaglandinas bradicidina e histamina (Krishnan, 2007).

## 10. Efeitos dos AINEs no tratamento ortodôntico

Na terapia ortodôntica, as força mecânicas exercidas nos dentes iniciam um conjunto de interações celulares complexas para que haja remodelação óssea. Este conjunto de interações são regulados por factores locais (citoquinas e factores de crescimento) e factores sistémicos (paratormona, vitamina D, estrogénio e calcitonina). Ao longo dos últimos anos a comunidade científica tem-se debruçado na relação do movimento ortodôntico com os factores sistémicos e locais. Hoje em dia, é sensato afirmar que o movimento ortodôntico é influenciado por factores, tais como, hormonas, agentes farmacológicos, doenças óssea que afeta o metabolismo do tecido duro, entre outros. (Tyrovola & Spyropoulos, 2001).

A dor e desconforto são frequentemente efeitos indesejados no tratamento ortodôntico. Estes sinais começam poucas horas depois da activação/aplicação de força ortodôntica e perdura durante 5 dias (Aronoff *et al.*, 2006).

Há evidências que cerca de 25% a 45% dos pacientes, ainda experimentam dor depois de 7 dias após aplicação do aparelho. As diferenças nos tratamentos, dos dispositivos utilizados e das técnicas, podem explicar os diferentes resultados entre estudos (Patel *et al.*, 2011). Com uma incidência tão alta de desconforto e/ou dor, o controle e gestão destes efeitos é extremamente relevante para a melhor conduta clínica por parte do médico-dentista.

Para o controlo da dor, têm sugerido a aplicação de gel anestésico, *bite-wafers*, estimulação elétrica nervosa transcutânea, uso de *low-level laser therapy* (LLLT) e estimulação vibratória. Mas a literatura existente sugere que a melhor opção é medicar o paciente com AINEs (Krishnan, 2007). Por outro lado, a maior preocupação reside no facto dos AINEs, interferirem com a resposta inflamatória associada à movimentação ortodôntica.

De seguida serão apresentados um conjunto de fármacos e seus respetivos resultados no que diz respeito, aos efeitos ou ausência dos mesmos sobre o movimento ortodôntico. Ressalva-se que na comunidade científica não existem estudos de todos os grupos farmacológicos dos AINEs, que foram apresentados anteriormente. Por este motivo, apenas existem estudos/experiências nos grupos farmacológicos mais importantes no panorama médico-dentário, mesmo assim só foram estudados os fármacos mais importantes do grupo.

## 10.1 Salicilados

Arias & Marquez-Orozco, em 2006, realizaram um estudo para entender o verdadeiro efeito do ácido acetilsalicílico no movimento ortodôntico. Este estudo foi realizado em ratos, onde os mesmos foram medicados com 100mg/kg de ácido acetilsalicílico. Depois de sacrificados, os tecidos da área de pressão foram analisados com auxílio da histologia.

Os tecidos analisados permitiram concluir que o ácido acetilsalicílico reduz o número de reabsorção de lacunas, como também as células osteoclásticas, nas áreas de pressão, comparativamente com o grupo de controle. Ainda foi evidente pelas amostras histológicas que o osso tinha poucas e reduzidas zonas remodelação óssea, com pouca quantidade de osteoblastos e foi extremamente difícil identificar osteoclastos.

Em 2004, Sarı e colaboradores realizaram experiências em 36 pacientes com maloclusão de classe II divisão 1, nos quais foram extraídos os 1ºpré-molares para distalização dos caninos. Os pacientes foram aleatoriamente dividido em 3 grupos:

- 1º Grupo – administração de 500 mg ácido acetilsalicílico 3 vezes ao dia, durante 2 dias, por via oral;
- 2º Grupo – administração de 25 mg de rofecoxibe, no dia da ativação do arco, e 12.5mg de rofecoxibe no 2º dia;
- 3º Grupo – não foi administrado qualquer analgésico.

Criados os grupos, os autores distalizaram os caninos com auxílio de 120 gramas de força, a partir do espaço criado pela extrações dos 1º pré-molares. Procedeu-se à colheita do fluido crevicular gengival dos caninos, através de algodão. As amostras foram recolhidas em todos os pacientes, 24, 48 e 168 horas depois da aplicação das forças. Após análise dos dados recolhidos os autores chegaram às seguintes conclusões:

- Nos 3 grupos, o volume do fluido crevicular gengival não foi afetado significativamente durante a terapêutica ortodôntica;
- Os níveis de PGE2, nos grupos experimentais aumentaram significativamente entre as 24 e as 48 horas da aplicação das forças ortodônticas;
- Os níveis de PGE2, nos grupos experimentais, diminuíram significativamente entre as 48 e as 168 horas, perto de valores considerados normais;
- A aspirina inibe a síntese de prostaglandinas de uma forma mais eficaz nas primeiras 24 horas que o rofecoxibe;
- A administração de rofecoxibe não afetou de uma forma significativa os níveis de PGE2, comparativamente com o grupo controlo. Portanto o rofecoxibe não afeta a síntese de PGE2.

## 10.2. Derivados de ácido acético

Em 2012, Hammad e colaboradores realizaram um estudo em ratos, em que após colocação do aparelho ortodôntico, os mesmos foram medicados com 0.3mg/kg de cetorolac diariamente, durante 2 meses, depois de se ter procedido à colocação do aparelho ortodôntico. Finalizados os 2 meses, os ratos foram sacrificados e analisados. Foi possível

averiguar que aqueles que foram submetidos à dosagem diária de cetorolac tinham menos osteoclastos nos tecidos na área de pressão, este facto refletiu-se na taxa de movimento dentário, que foi significativamente reduzido.

Retamoso e colaboradores (2011), realizaram um estudo que visou avaliar a maturação do colagénio na remodelação óssea, e assim analisar o processo de maturação do mesmo na matriz óssea neoformada, durante o movimento dentário ortodôntico. Esta experiência foi realizada com auxílio da microscopia polarizada e a amostra era constituída por 90 ratos, que foram aleatoriamente dividido em 3 grupos, aos quais foram administrado diferentes fármacos:

- 1ºgrupo - administração de uma solução salina de 0.9%, via intramuscular;
- 2ºgrupo – administração de diclofenac 5mg/kg, via intramuscular;
- 3ºgrupo – administração de dexametasona 2mg/kg, via intramuscular.

Há que salientar que, neste estudo foi usado um AINEs (diclofenac) e um AIEs (anti-inflamatório esteroide - dexametasona), que é um potente inibidor das prostaglandinas e leucotrienos.

Os fármacos foram administrados um dia antes da colação do aparelho ortodôntico entre o 1ºmolar maxilar direito e os incisivos centrais. Para analisar os dados, os ratos foram novamente divididos em 3 grupos, tendo sendo sacrificados, no 3º, 7º e 14ºdia, de seguida, através de processos laboratoriais, foram tratados para posterior visualização ao microscópio.

Esta equipa chegou à conclusão que o AINE usado (diclofenac) retarda o aparecimento de colégio maduro, na fase inicial do movimento dentário. No grupo que foi administrado dexametasona em todos os períodos analisados observou-se o atraso na maturação de colagénio, logo a dexametasona tem um potente efeito inibitório sobre o metabolismo do colagénio. O diclofenac e dexametasona inibe a libertação de prostaglandina, diminuindo a

o recrutamento de osteoclastos provocando assim o atraso na maturação de colagénio e consequente atraso da movimentação ortodôntica.

Outro estudo dos autores Carlos e colaboradores (2006), depois de aplicar 50 gramas de força em ratos, demonstrou que o diclofenac é muito efetivo no bloqueio do movimento ortodôntico.

### 10.3 Derivados do ácido propiónico

Na investigação de Arias & Marquez-Orozco (2006), depois da administração de 30g de ibuprofeno, 2 vezes ao dia, em ratos, verificou-se que a taxa de movimento dentário diminuiu significativamente. Também ficou provado que, com o ibuprofeno, há redução da reabsorção de lacunas ósseas. O número de osteoclastos foi ainda mais reduzido do que no grupo a que foi administrado aspirina.

Kehoe e colaboradores (1996) realizaram um estudo experimental em ratos. Administraram em ratos misoprostol (versão sintética da prostaglandina), acetaminofeno e ibuprofeno durante um tratamento ortodôntico que visava a separação dos incisivos. Este estudo permitiu concluir que o ibuprofeno inibe a produção de PGE2. Já o acetaminofeno teve um efeito inibitório na produção de PGE2, no ligamento periodontal, no entanto, essa inibição não repercutiu quaisquer efeitos significativos sobre o movimento ortodôntico. O misoprostol teve um resultado já esperado, não teve qualquer efeito inibitório sobre as prostaglandinas, assim a taxa de movimento dentário aumentou comparativamente aos restantes grupos, atribuindo-se isto à capacidade da PGE2 aumentar a reabsorção óssea.

Em 1984, Sandy & Harris provaram que o flurbiprofeno não afetou o movimento ortodôntico em coelhos, no entanto no grupo onde foi administrado o fármaco o número de osteoclastos ficou reduzido.

## 10.4. Derivados Pirazolônicos

Em 2002, Ruellas e colaboradores fizeram uma pesquisa para avaliar se a dipirona influenciava ou não o movimento dentário. Para este fim, foram selecionados 20 coelhos e movimentados os 1º molares para mesial. Foram administrados diariamente 0.3ml de dipirona (via intra-muscular), em 10 coelhos. Nos restantes 10 coelhos não foram administrados quaisquer tipos de fármaco.

Passado 14 dias da colocação e ativação do aparelho, os coelhos foram sacrificados, e os seus tecidos foram corados com hematoxilina e eosina para depois serem analisados ao microscópio.

Ficou evidente a formação de áreas de pressão e de tensão no ligamento periodontal no grupo de controle e no grupo da dipirona. Clinicamente, não houve diferença no movimento dentário, nos 2 grupos. Concluindo-se que o uso da dipirona não interferiu no movimento dentário ortodôntico.

## 10.5. Derivados do indol e indeno

Em 1995, Giunta e colaboradores realizaram um estudo com 16 porcos sujeitos a movimentação ortodôntica. Ficou provado que a indometacina influencia a remodelação óssea, ou seja, a extensão das superfícies envolvidas na reabsorção óssea foram significativamente reduzidas. Em conclusão, a indometacina influencia a remodelação óssea durante o movimento ortodôntico, devido à inibição das prostaglandinas.

Zhou e colaboradores, em 1997, estudaram o efeito da indometacina na atividade dos osteoclastos residentes e recrutados, e avaliaram a reabsorção radicular nos locais de compressão. Foram usados ratos e procedeu-se à análise dos osteoclastos antes da ativação do aparelho e dos osteoclastos depois da ativação no aparelho (1, 3, 6, e 10 dias depois da ativação). Metade dos ratos foram injetados com indometacina, e através de exames do foro

histomorfométrico e bioquímico, foi possível apurar que a indometacina inibe inicialmente o deslocamento inicial dos dentes. Seguindo-se depois uma fase de movimento dentário, mas mais lento, visto que houve atraso no aumento do número de osteoclastos para ocorrer o fenómeno de reabsorção radicular. Além disso a morfologia dos osteoclastos manteve-se igual, alterando apenas o número.

## 10.6. Derivados para-aminofenólicos

Roche e colaboradores (1997), fizeram um estudo experimental com coelhos da Nova Zelândia, para avaliar o real efeito do acetaminofeno no movimento ortodôntico. O estudo provou que o acetaminofeno não retarda o movimento dentário, possivelmente explicado pelo facto que o acetaminofeno está destituído da ação anti-inflamatória.

O acetaminofeno não reabsorve lacunas ósseas, nem diminui o número de osteoclastos na área de pressão. Este resultado foi obtido através de experiências em ratos, chegando-se à conclusão de que o paracetamol não interfere no tratamento ortodôntico (Arias & Marquez-Orozco, 2006).

Roche (*cit. in* Bartzela *et al.*, 2009) estudou o efeito do paracetamol em coelhos, durante o movimento ortodôntico, com a administração de 500mg/kg por dia, com uma força de aplicação de 500cN (centiNewton), para mesialização do molar. Este estudo demonstrou que o paracetamol não teve efeito sobre o movimento.

Arias & Marquez-Orozco (2006), estudou uma amostra de ratos, medicados com doses de 400mg/kg por dia, durante 10 dias. Segundo os resultados do seu estudo, a taxa da deslocação lateral dos incisivos com uma força de 35cN não foi influenciada pela administração de paracetamol. O facto de o paracetamol não afetar a taxa do movimento ortodôntico com as dosagens utilizadas nas investigação, permite a sugestão por parte dos autores que o paracetamol deve ser o analgésico de 1º escolha para usar na dor causada pelo tratamento ortodôntico.

Todavia, os estudo de Hammad e colaboradores (2012) concluem que o paracetamol tem efeito sobre a quantidade de osteoclastos e levam ao atraso do movimento dentário.

## 10.7. Coxibs

No que diz respeito ao efeito do celecoxibe afetar o movimento ortodôntico, não está completamente esclarecido, dado que os estudos existentes até agora descrevem resultados contraditórios.

Gameiro e colaboradores (2008) revelaram que os resultados dos seus estudos não apresentavam diferenças significativas no grau de reabsorção radicular e do número de osteoclastos presentes, nos grupos de ratos estudados, com diferentes doses do fármaco.

Foi realizado um estudo com 28 ratos que, no início da experiência tinham um peso corporal médio de 350 gramas e foram submetidos unilateralmente a uma força ortodôntica de 50 gramas. Pretendia-se o fechamento de espaço com uma mola helicoidal, colocada entre o primeiro molar superior esquerdo e o incisivo. Para efetuar a experiência a amostra foi dividida em 4 grupos, em todos eles foram administrados 3 injeções, diretamente na gengiva do 1º molar com diferentes doses e diferentes fármacos, no dia da colocação, 3 dias depois e 5 dias depois:

- 1º grupo – administrado 3 injeções de 0.5mg/kg de rofecoxibe, em 5 animais;
- 2º grupo – administrado 3 injeções de 8mg/kg de celecoxibe, em 6 animais;
- 3º grupo – administrado 3 injeções de 25mg/kg de parecoxibe, em 5 animais;
- 4º grupo – grupo control, 3 injeções de 0.9% de solução salina, em 12 animais.

Foi notório, por parte dos mesmos autores que as forças ortodônticas foram bem toleradas pelos diferentes grupos. No grupo onde foi administrado rofecoxibe, não houve movimento dentário, ao contrário dos animais tratados com celecoxibe e parecoxibe. Por outras palavras, neste estudo animal ficou esclarecido que o celecoxibe e o parecoxibe são

apropriados para o alívio dos desconforto e/ou dor e, ao mesmo tempo, não há interferência do fármaco com o movimento ortodôntico (Carlos *et al.*, 2007).

Jerome e colaboradores (2005) realizaram testes, onde foi aplicada uma força ortodôntica de 80 gramas no molar do maxilar esquerdo, em ratos com 7 semanas de vida. O molar foi ligado à área cervical dos incisivos, através de molas helicoidais de níquel e titânio. Foram usados 20 ratos, divididos em diferentes grupos:

- 1º grupo – ratos alimentados por uma dieta mole e água;
- 2º grupo – ratos alimentados com dieta mole e água com 25 mg/kg de celecoxibe.
- 3º grupo - ratos alimentados com dieta mole, e água com 50 mg/kg de celecoxibe.

Nos 2 grupos em que foram administrados o celecoxibe, a água continha açúcar, caso contrário os ratos não bebiam, possivelmente devido ao sabor. A água foi mudada diariamente e assim era possível saber a quantidade de água que os ratos ingeriam por dia.

Os ratos foram analisados 2 semanas após o início da aplicação da força, fazendo cortes histológicos do maxilar esquerdo (controle) e maxilar direito (experimental). As lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina e foram observadas as áreas onde predominava a reabsorção.

Foi realizada a análise dos “espaços” criado entre o 1º molar e o 2º molar para registrar a quantidade de movimento dentário resultante das forças ortodônticas. Os autores afirmaram que não foram detectadas diferenças entre os distintos grupos. Em suma, ficou provado que a administração de celecoxibe, durante a aplicação da força ortodônticas não interferia com o movimento dentário. Além deste facto, os autores verificaram que este fármaco pode oferecer uma certa proteção contra a absorção radicular, no entanto, são necessários mais estudos para verificar a validade desta premissa.

Em 2009, Shibazaki e colaboradores demonstraram a partir de estudos em ratos, que a administração de celecoxibe atenua a dor e diminui os sinais de stress provocado pela colocação e ativação do aparelho ortodôntico. Referem ainda que a administração de celecoxibe, 1 hora antes da aplicação do aparelho ortodôntico, com a manutenção de posologia durante mais 2 dias, reduz os níveis de dor e de desconforto dos ratos, facto este, evidenciado pela análise do comportamento do rato perante a dor.

Para além dos estudos citados anteriormente, existem estudos de outros autores que demonstraram que o celecoxibe não afeta o movimento dentário, como Stabile e colaboradores (2009). Porém, Gameiro e colaboradores (2008) obtiveram resultados diferentes, isto é, verificaram que a administração de celecoxibe não afetou o número de osteoclastos, mas a sua atividade biológica podia ficar reduzida, dado que o movimento dentário foi inibido nos animais medicados com doses deste fármaco.

Os diferentes resultados destes estudos podem dever-se à metodologia experimental que foi utilizada para o movimento do dente, bem como a dose, método de administração da droga e horários.

Pode-se averiguar que Stabile e colaboradores (2009) usaram um aparelho ortodôntico que foi inserido entre os incisivos, método igual ao usado pelos investigadores Arias & Marquez-Orozco (2006), contudo com fármacos diferente (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico e acetaminofeno). Gameiro e colaboradores (2008) usaram um dispositivo ortodôntico no molar para movimentação dentária. Além desta diferença, usaram ainda injeção intraperitoneal (predominantemente usado em medicina veterinária e experiências laboratórias com animais), enquanto que Stabile e colaboradores (2009) usaram administração via sonda estomacal.

Para aumentar ainda mais as diferenças dos dois estudos, pode-se salientar que as análises aos animais foram feitas em diferentes alturas, ou seja, Stabile e colaboradores (2009) analisaram os animais no 2º dia após aplicação do aparelho, já Gameiro e colaboradores (2008) analisaram os animais no 3º dia após aplicação do aparelho.

Na verdade, o momento ideal para analisar os animais (ratos) é 48 horas após a aplicação do aparelho ortodôntico, visto que é nas primeiras 48 horas que os pacientes relatam o desconforto e/ou dor na rotina clínica (Krishnan, 2007). Para além disso, são nas primeiras 48 horas depois do estímulo, que a pressão desencadeia reações inflamatórias, acompanhadas pela produção de substâncias hiperálgicas (King *et al.*, 1991).

Stabile e colaboradores (2009) afirmam que o celecoxibe é um excelente alternativa para ser prescrito nos pacientes submetidos tratamento ortodôntico, quando o acetaminofeno está contraindicado.

O efeito da administração local de rofecoxibe, usados na mesialização dos molares em ratos provou que o movimento ortodôntico é significativamente menor do que no grupo controle (sem medicação) (Bartzela *et al.*, 2009).

## 10.8 Outros AINEs

Foi estudado a aplicação de nabumetona e o seu efeito sobre as pulpites, reabsorção radicular, dor e sua influência no movimento dentário dos 1º pré-molares maxilares, durante um tratamento ortodôntico em 34 ratos. Neste estudo foram aplicadas forças intrusivas durante 2 meses, com o objetivo de encontrar padrões de diferentes comportamentos no complexo polpa-dentina, cimento, movimento dentário e dor sob o efeito de nabumetona. Foi avaliada a reabsorção radicular no grupo em que foram administrados o AINE e verificou-se que a reabsorção era menor do que no grupo controle, durante o tratamento ortodôntico. Para além disto, este fármaco provocou um atraso do movimento ortodôntico em 0.13 mm por mês, um valor pouco significativo, contudo este fármaco foi bem útil na diminuição da percepção da dor/desconforto (Villa *et al.*, 2005).

Note-se que estes estudos são baseado em protocolos animais, de curta duração, com diferentes intensidades de forças, nos quais foram administrados dosagens e quantidades diferentes de fármacos. Logo, será extremamente pertinente reavaliar este tipo de

protocolos com outras condições experimentais em outras espécies, nomeadamente a espécie humana.

## 11. Alternativa aos AINES

Como qualquer fármaco o uso dos analgésicos têm efeitos adversos, sendo contraindicados em paciente que são alérgicos a estes compostos. Para colmatar esta realidade os investigadores estudam alternativas para o alívio da dor, uma dessas soluções passa por usar *low-level laser therapy*. (LLLT). O LLLT é um tratamento a laser, no qual, a energia (*energy output*) é baixa o suficiente para não aumentar a temperatura do tecido tratado acima dos 36.5°C. Este tipo de laser tem propriedades bioestimuladoras.

## III. Conclusão

As relações entre Ortodontia e Periodontia estão mais próximos do que nunca, nas últimas décadas têm surgido desenvolvimentos na ortodontia que sugerem a presença de uma maquinaria de eventos biológicos dentro do osso alveolar e do ligamento periodontal durante o tratamento ortodôntico. É notório, que no movimento dentário exista um conjunto de comunicação entre as células e estruturas vizinhas, que modificam a natureza das alterações de remodelação

No passado, os investigadores propuseram várias teorias para explicar a remodelação óssea durante o movimento dentário assistido ortodonticamente, contudo, nos dias de hoje, a biologia celular vê essas teorias, como sendo teorias demasiado simplistas. Ultimamente a ciência tem-se debruçado e concentrado os seus esforços para perceber e aprofundar o conhecido das teorias que atualmente estão vigentes. Em outras palavras os investigadores estão a descortinar todos os fenómenos da teoria pressão-tensão e do modelo bioelétrico. Note-se que estas duas teorias não são incompatíveis, nem uma delas invalida a outra.

Na última década surgiu a hipótese “mechanosome”, esta hipótese baseia-se na premissa que as células ósseas quando deformadas, enviam essa informação para o DNA, alterando assim a regulação dos genes e por fim a sua atividade celular. Contudo, esta hipótese requer mais investigação, pois é necessário elucidar e entender todos os detalhes das diferentes vias, desde a aplicação da força até à alteração da expressão celular a nível genético.

Na comunidade científica há um consenso geral de que muitos fatores influenciam os osteoclastos e suas atividades, durante o stress mecânico no movimento dentário ortodôntico. Os estudos dão ênfase a inúmeros mediadores do movimento dentário, que se conseguem integrar nas teorias anteriormente citadas, como exemplo disso temos a PTH, osteocalcina, calcitonina RANKL, citocinas, OPG, entre outros mediadores. Muitos destes mediadores podem tornar-se os próximos alvos das empresas farmacêutica, dado que estes podem funcionar como moduladores biológicos que poderiam ser administrados, localmente no paciente para controlar o movimento dentário indesejável em unidades de ancoragem, ou administrado sistemicamente para aumentar a estabilidade dentária depois de finalizado o tratamento.

Antes de apresentar as devidas conclusões deste trabalho é importante salientar que este trabalho foi realizado com extremo cuidado ao ler e analisar estudos da comunidade científica.

Os estudos são maioritariamente experimentais, muitas vezes com doses elevadas, com períodos muito longos de tempo, tendo em conta o tempo de vida dos animais (coelhos e ratos), que posteriormente são sacrificados e analisados ao microscópio. Em resumo, todos os estudos tinham os parâmetros extremamente rigorosos, no entanto, verificou-se um significativo grau de variabilidade na metodologia entre os estudos, logo todas estas variantes tornam os resultados divergentes.

Estas divergências tornam muito difíceis fazer comparações entre os diferentes estudos. Com todos estes resultados, é um risco enorme fazer extrapolação direta dos estudos experimentais em animais para a situação clínica. Contudo, é plausível que os efeitos da

medicação nos animais caminchem no mesmo sentido nas situações clínicas.

Ao tratar a dor durante no tratamento ortodôntico, surge um paradoxo: os analgésicos suprimem o desconforto e a dor nos pacientes, por outro lado, os analgésicos reduzem a eficiência do stress celular e de inflamação durante a reabsorção óssea inerentes à movimentação dentária.

Está provado que a administração de AINEs inibe a produção de prostaglandinas e, atrasam significativamente o movimento ortodôntico. Depois da administração de um AINE, o movimento dentário não se torna totalmente estático, dado que existem outros mediadores envolvido na reabsorção óssea para além das prostaglandinas.

O médico dentista para controlar a dor e/ou desconforto nos pacientes sem causar consequência para o movimento dentário, devem dar primazia a fármacos com ação analgésica e destituídos de ação anti-inflamatória. O acetaminofeno é o candidato preferencial, dado que as investigações mostram que é fraco inibidor das COXs. Além deste facto, a maioria das investigações mencionados neste trabalho revelam que este fármaco é clinicamente eficaz no controlo da dor, sem prejudicar o ritmo do movimento dentário.

As investigações sugerem a administração de inibidores seletivos para as COX-2 nos pacientes em que para o uso de acetaminofeno é contraindicado. Pondera-se e estuda-se a possibilidade de usar celocoxibe para minorar a dor e/ou desconforto durante o tratamento ortodôntico.

## IV. Bibliografia

Adams, C (2011). Using a Visual Analog Pain Scale [em linha]. Disponível em < <http://ergonomics.about.com/od/ergonomicbasics/ss/painscale.htm> > [consultado em 22/07/2012 ].

Alhaija, E. Aldaikki, A. Al-Omairi, M. Al-Khateeb, S (2010). The relationship between personality traits, pain perception and attitude toward orthodontic treatment. *The Angle orthodontist*, 80(6), 1141–9.

Alhaija, E. Aldaikki, A. Al-Omairi, M. Al-Khateeb, S (2010). The relationship between personality traits, pain perception and attitude toward orthodontic treatment. *The Angle orthodontist*, 80(6), 1141–9.

Arias, O. Marquez-Orozco, M (2006). Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 130(3), 364–70.

Aronoff, D. Oates, J. Boutaud, O (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 79(1), 9–19.

Bartzela, T. Türp, J. Motschall, E. Maltha, J (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 135(1), 16–26 .

Bernhardt, M. Southard, K. Batterson, K. Logan, H. Baker, K. Jakobsen, J (2001). The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 120(1), 20–7.

Bidwell, J. Pavalko, F (2010). The Load-Bearing Mechanosome Revisited. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism*, 8(4), 213–223.

Bradley, R. Ellis, P. Thomas, P. Bellis, H. Ireland, A. Sandy, J (2007). A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 132(4), 511–7.

Brunton, L. Lazo, J. Parker, K (2006). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. California, Laurence L. Bruton, PhD

Carlos, F. Cobo, J. Díaz-Esnal, B. Arguelles, J. Vijande, M. Costales, M (2006). Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 129(3), 402–6.

Carlos, F. Cobo, J. Perillan, C. Garcia, M. Arguelles, J. Vijande, M. Costales, M (2007). Orthodontic tooth movement after different coxib therapies. *European journal of orthodontics*, 29(6), 596–9.

Caviedes-Bucheli, J. Moreno, J. Ardila-Pinto, J. Toro-Carreño, H. Saltarín-Quintero, H. Sierra-Tapias, C. Macias-Gomez, F (2011). The effect of orthodontic forces on calcitonin

gene-related peptide expression in human dental pulp. *Journal of endodontics*, 37(7), 934–7.

Corruccini, R. Pacciani, E (1989). “Orthodontistry” and dental occlusion in Etruscans. *The Angle orthodontist*, 59(1), 61–4.

Ducy, P. Schinke, T. Karsenty, G (2000). The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, 289(5484), 1501–4.

Fernandes, M. (2006). *Farmacologia e Terapêutica Em Medicina Dentária*. Porto, Medisa, Editora

Flower, R. Blackwell, G (1976). The importance of phospholipase-A2 in prostaglandin biosynthesis. *Biochemical Pharmacology*, 25(3), 285–291.

Gameiro, G. Neto, J. Magnani, M. Nouer, D (2007). The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *Journal of clinical orthodontics* : JCO, 41(2), 73–8.

Gameiro, G. Nouer, D. Neto, J. Magnani, M. Andrade, E. Novaes, P. Veiga, M (2008). Histological analysis of orthodontic root resorption in rats treated with the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor celecoxib. *Orthodontics & craniofacial research*, 11(3), 156–61.

Gameiro, G. Nouer, D. Neto, J. Siqueira, V. Andrade, E. Novaes, P. Veiga, M (2008). Effects of short- and long-term celecoxib on orthodontic tooth movement. *The Angle orthodontist*, 78(5), 860–5.

Giunta, D. Keller, J. Nielsen, F. Melsen, B (1995). Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 108(4),

361–6.

Glick, J. Irondi, K. Kamji, Z. Kim, P. McAllister, J. Nguyen, H (2009) Orthodontic pain management. [em linha]. Disponível em <[http://www.utoronto.ca/dentistry/newsresources/evidence\\_based/EBR09/W3EBLREPOR T-2009.pdf](http://www.utoronto.ca/dentistry/newsresources/evidence_based/EBR09/W3EBLREPOR T-2009.pdf)>. [consultado em 23/07/2012 ].

Graber, L., Jr., R., & Vig, K. (2005). *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. Illinois, Elsevier Health Sciences.

Gray, M. Anderson, R (1998). A study of young people's perceptions of their orthodontic need and their experience of orthodontic services. *Primary dental care: journal of the Faculty of General Dental Practitioners*, 5(3), 87–93.

Guimarães, S. Moura, D. & Silva, P (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto, Porto Editora

Hammad, S. El-Hawary, Y. El-Hawary, A (2012). The use of different analgesics in orthodontic tooth movements. *The Angle orthodontist*, 82(5), 820-6.

Harada, S. Rodan, G (2003) Control of osteoblast function and regulation of bone mass. [ Em linha]. Disponível em < <http://life.ecnu.edu.cn/sites/pt/content/2.pdf>> [consultado em 20/07/12]

Harada, S. Rodan, G. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423, 349-355.

Hilário, M. Terrieri, M. Len, C (2006). Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. *Jornal de Pediatria*, 82(5), 206–212.

Infarmed. (2012). *Prontuário Terapêutico*. Lisboa, INFARMED.

Jerome, J. Brunson, T. Takeoka, G. Foster, C. Moon, H. Grageda, E. Zeichner-David, M (2005). Celebrex offers a small protection from root resorption associated with orthodontic movement. *Journal of the California Dental Association*, 33(12), 951–9.

Johnson, G. Walker, M. Kula, K (2005). Fracture strength of ceramic bracket tie wings subjected to tension. *The Angle orthodontist*, 75(1), 95–100.

Kanzaki, H. Chiba, M. Takahashi, I. Haruyama, N. Nishimura, M. Mitani, H (2004). Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 83(12), 920–5.

Kawakami, M. Takano-Yamamoto, T (2004). Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *Journal of bone and mineral metabolism*, 22(6), 541–6.

Kehoe, M. Cohen, S. Zarrinnia, K. Cowan, A (1996). The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 66(5), 339-350.

King, G. Keeling, S. McCoy, E. Ward, T (1991). Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 99(5), 456–465.

Kobayashi, Y. Takagi, H. Sakai, H. Hashimoto, F. Mataka, S. Kobayashi, K. Kato, Y (1998). Effects of local administration of osteocalcin on experimental tooth movement. *The Angle orthodontist*, 68(3), 259–66.

Krishnan, V (2007). Orthodontic pain: from causes to management--a review. *European journal of orthodontics*, 29(2), 170–9.

Krishnan, V. Davidovitch, Z (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 129(4), 469–2.

Larini, L. (2008). *Fármacos e Medicamentos*. Porto Alegre, Artmed

Lindhe, J. Karring, T. Lang, N (2005). *Clinical periodontology and implant dentistry*. Oxford, Blackwell Munksgaard.

M, Neal (2000). *Compêndio de farmacologia médica*. Porto, Instituto Piaget.

Martyn, C. DiBiase, A (2010). *Handbook of Orthodontics*. London, Elsevier Health Sciences

Masella, R. Chung, P (2008). Thinking Beyond the Wire: Emerging Biologic Relationships in Orthodontics and Periodontology. *Seminars in Orthodontics*, 14(4), 304–290.

Masella, R. Meister, M (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 129(4), 458–68.

Mohammed, A. Tatakis, D. Dziak, R (1989). Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 95(3), 231–237.

Oliveira, E. António S (2009). *Fármacos Anti-Inflamatórios*. [em linha]. Disponível em

<<http://www.ebah.com.br/content/ABAAe4vwAG/farmacos-anti-inflamatorios>>  
[consultado em 30/07/2012 ].

Patel, S. McGorray, S. Yeziarski, R. Fillingim, R. Logan, H. Wheeler, T (2011). Effects of analgesics on orthodontic pain. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 139(1), 53–8.

Pavalko, F. Norvell, S. Burr, D. Turner, C. Duncan, R. Bidwell, J (2003). A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *Journal of cellular biochemistry*, 88(1), 104–12.

Polat, O. Karaman, A (2005). Pain control during fixed orthodontic appliance therapy. *The Angle orthodontist*, 75(2), 214–9.

Proffit, W. Fields, H. Sarver, D (2007). *As Bases Biológicas da Terapia Ortodôntica*. São Paulo, Mosby Elsevier.

Ramos, L. Furquim, L. Consolaro, A (2005). A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica: uma análise crítica da literatura. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, 10(1), 122–130.

Rang, H. Dale, M. Ritter, J. Moore, P (2007). *Rang & Dale's Pharmacology*. Loanhead, Churchill Livingstone.

Retamoso, L. Knop, L. Shintcovsk, R. Maciel, J. Machado, M. Tanaka, O (2011). Influence of anti-inflammatory administration in collagen maturation process during orthodontic tooth movement. *Microscopy research and technique*, 74(8), 709–13.

Roche, J. Cisneros, G. Acs, G (1997). The effect of acetaminophen on tooth movement in

rabbits. *The Angle orthodontist*, 67(3), 231–6.

Ruellas, A. Oliveira, A. Nishioka, M. & Tavares, A (2002). Movimento Dentário Ortodôntico Sob Influência de Dipirona Sistêmica. *Revista Brasileira de Implantodontia & Prótese sobre Implantes*, 38(7), 321-5.

Sandy, I. Harris, M (1984). Prostaglandins and tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, 6(3), 175–182.

Sarı, E. Ölmez, H. Gürton, A (2004). Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(3), 310–315.

Seeley, R. Stephens, T. Tate, P (2005). *Anatomia & Fisiologia*. Loures, Lusociência.

Sergl, H. Klages, U. Zentner, A (1998). Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 114(6), 684–91.

Shibazaki, T. Yozgatian, J. Zeredo, J. Gonzales, C. Hotokezaka, H. Koga, Y. Yoshida, N (2009). Effect of celecoxib on emotional stress and pain-related behaviors evoked by experimental tooth movement in the rat. *The Angle orthodontist*, 79(6), 1169–74.

Silva, C. (2007). *O Movimento Dentário Ortodôntico*. Porto, Facies editora.

Soma, S. Matsumoto, S. Higuchi, Y. Takano-Yamamoto, T. Yamashita, K. Kurisu, K. Iwamoto, M (2000). Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *Journal of dental research*, 79(9), 1717–24.

Stabile, A. Stuani, M. Leite-Panissi, C. Rocha, M (2009). Effects of short-term acetaminophen and celecoxib treatment on orthodontic tooth movement and neuronal activation in rat. *Brain research bulletin*, 79(6), 396–401.

Thorstenson, G. Kusy, R (2002). Effect of archwire size and material on the resistance to sliding of self-ligating brackets with second-order angulation in the dry state. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(3), 295–305.

Tyrovola, J. Spyropoulos, M (2001). Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence international* (32(5), 365–71.

Villa, P. Oberti, G. Moncada, C. Vasseur, O. Jaramillo, A. Tobón, D. Agudelo, J (2005). Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *Journal of endodontics*, 31(1), 61–6.

Xiaoting, L. Yin, T. Yangxi, C (2010). Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy. A systematic review. *The Angle orthodontist*, 80(5), 925–32.

Yagiela, J. Neidle, E. Downd, F (2010). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. Missouri, Mosby Elsevier.

Yamaguchi, M (2009). RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research*, 12(2), 113–9.

Yamaguchi, M. Aihara, N. Kojima, T. Kasai, K (2006). RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *Journal of dental research*, 85(8), 751–6.

Yamashiro, T. Takano-Yamamoto, T (2001). Influences of Ovariectomy on Experimental Tooth Movement in the Rat. *Journal of Dental Research*, 80(9), 1858–1861.

Zhou, D. Hughes, B. King, G (1997). Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indomethacin inhibition. *Archives of Oral Biology*, 42(10-11), 717–726.