

FACULDADE DE SETE LAGOAS-FACSETE

Vânia Maria Godoy Pimenta Barroso

A MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA E A INTERFERÊNCIA COM O USO DE  
ALGUNS MEDICAMENTOS

Belo Horizonte, janeiro 2019.

FACULDADE DE SETE LAGOAS-FACSETE

Vânia Maria Godoy Pimenta Barroso

A MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA E A INTERFERÊNCIA COM O USO DE  
ALGUNS MEDICAMENTOS

Monografia apresentada ao curso de especialização  
Lato Sensu da FACULDADE DE SETE LAGOAS-  
FACSETE como requisito parcial para a conclusão do  
curso de especialização em ortodontia

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Eliane Maria Duarte de Carvalho

Belo Horizonte, janeiro 2019.

## DEDICATÓRIA

Ao meu filho Thiago que de uma maneira muito especial ilumina os meus dias e me faz acreditar e lutar sempre por uma vida melhor. Amo-te.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por sua grandeza, perfeição, por ser meu amparo e fortaleza. Por me proporcionar essa conquista me abençoando no caminho com tantas pessoas que acreditaram em mim e fizeram dessa caminhada um percurso de aprendizado, alegrias e realizações.

Agradeço ao meu esposo Ângelo por estar sempre ao meu lado. Por ser meu porto seguro, minha fortaleza, meu maior incentivador. Ao meu filho Thiago, pelo amor incondicional, pelo entendimento de não ter minha presença em vários momentos, pela paciência por me aguardar a cada volta com um sorriso no rosto e os olhos de saudades.

Aos meus pais, Nícias e Maria, por me ensinarem a importância dos estudos, por serem exemplos de determinação e luta. Ao meu amado irmão, Newton, por me ajudar a realizar esse sonho, sempre me incentivando e mostrando que para conseguirmos nossos sonhos, temos que lutar, temos que fazer dar certo. Amo vocês.

Agradecimento a toda equipe do CETRO, em especial à Dra. Eliane Maria de Carvalho, minha orientadora, por toda confiança em mim depositada, pelas orientações, generosidade ao passar tanto conhecimento de forma tão zelosa.

Muito obrigada

## RESUMO

A movimentação dentária ortodôntica baseia-se no princípio da aplicação de uma força prolongada nos dentes que resulta na remodelação óssea das estruturas de suporte. Este estudo tem como objetivo, através de uma revisão de literatura, elucidar o mecanismo de movimentação dentária ortodôntica e a interferência ou não de alguns medicamentos comumente utilizados pelos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVES** movimentação dentária ortodôntica, prostaglandina, inibidores da cicloxigenase, AINES.

## ABSTRACT

Orthodontic tooth movement is based on the principle of applying a prolonged force on the teeth that results in the bone remodeling of supporting structures. This study aims, through a review of the literature, to understand the mechanism of orthodontic tooth movement and the interference of some medications commonly used by patients.

**KEY WORDS:** Orthodontic tooth movement, prostaglandina, cyclooxygenase inhibitors, NSAIDs.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	09
3 DISCUSSÃO.....	27
4 CONCLUSÃO.....	29
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

## INTRODUÇÃO

Todos os tipos de movimentos dentários provocados são considerados como movimentação dentária induzida. Os mecanismos pelo qual os dentes se movimentam ainda não foram totalmente determinados, mas há várias evidências que mostram que a reabsorção radicular relacionada ao tratamento ortodôntico está associada com o local de compressão dos ligamentos periodontais juntamente com a remoção do tecido necrótico da zona de hialinização por macrófagos perivasculares (Gonzales et al., 2009; Mohammed, Tatakis, Dziak, 1989).

A movimentação dentária ortodôntica é baseada no princípio de que a pressão prolongada sobre os dentes resulta na remodelação das estruturas periodontais, osso alveolar e ligamento periodontal. A compressão do ligamento periodontal induz a liberação de prostaglandinas, leucotrienos, prostaciclina e tromboxanas promovendo o aumento de cálcio e do AMPc intracelular das células clásticas, resultando na modulação e ativação da osteoclasia com consequente reabsorção óssea e movimento dentário induzido. A reabsorção e a formação óssea são partes do processo de remodelação durante a movimentação dentária ortodôntica. Osso é depositado do lado de tensão, e reabsorvido no lado de pressão (Gonzales et al., 2009; Kyrkanides, Banion, Subtelny 2000; Carlos et al, 2006).

As prostaglandinas são mediadores eficientes das reabsorções ósseas e responsáveis pelas respostas de hiperalgesia e aumento da permeabilidade vascular. São produtos de conversão do ácido araquidônico através da via cicloxigenase. Os leucotrienos são compostos intimamente relacionados com as prostaglandinas, que são produzidos pela conversão do ácido araquidônico através da via da lipoxigenase. Na movimentação dentária ortodôntica ocorre uma perturbação dos níveis de leucotrienos e prostaglandinas. Existe uma interação entre as vias de cicloxigenase e lipoxigenase, sendo que a modulação de uma reflete na modulação de outra. O papel das citocinas e prostaglandinas na remodelação periodontal mostra que a atividade de reabsorção óssea das células do ligamento periodontal é induzida por prostaglandina E2. A nível celular, as citocinas pró-inflamatórias induzem a mediação da cicloxigenase na produção de prostaglandinas em células endoteliais (Mohammed, Tatakis, Dziak, 1989; Kyrkanides, Banion, Subtelny 2000).



Na prática ortodôntica frequentemente se emprega drogas para o alívio do desconforto e da dor nas primeiras horas após a ativação do aparelho. Todos os AINES são anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. O efeito anti-inflamatório reduz componentes da resposta inflamatória (vasodilatação, edema e dor). Os AINES funcionam por inibição da enzima cicloxigenase COX1, que modula a transformação de prostaglandina do ácido araquidônico na membrana plasmática celular. Prostaglandinas, como PGE1 e PGE2 são importantes mediadores da reabsorção óssea. Existem isoformas da COX, como COX1 constitutiva, importante na homeostasia tecidual, COX2, induzida por citocinas e parece ser importante no desenvolvimento da inflamação. Vários estudos demonstraram que os AINES podem afetar a movimentação dentária por meio da inibição ou pelo menos redução dos processos inflamatórios e reabsortivos associados (Kyrkanides, Banion, Subtelny 2000; Gameiro et al, 2008).

Este estudo teve como objetivo, através de uma revisão de literatura, elucidar a relação das prostaglandinas na movimentação dentária ortodôntica e a interferência ou não de alguns medicamentos como indometacina, aspirina, ibuprofeno, acetaminofeno, misoprostol, prednisolona, rofecoxibe, celecoxibe, diclofenaco neste processo.

## REVISÃO DE LITERATURA

Yamasaki et al (1984) tiveram como objetivo nesse estudo avaliar os efeitos da administração local de PGE1, em casos clínicos, na movimentação dentária ortodôntica, e seus possíveis efeitos colaterais nos tecidos gengivais e estruturas associadas. A PGE1  $\alpha$  foi produzida quimicamente com um clatrato de ciclodextrina dissolvido em solução de lidocaína a 2 %, contendo 10% de epinefrina a uma concentração de 50  $\mu$ g/ml de PGE1 para injeções locais. As avaliações foram realizadas em três fases. Na primeira fase, nove pacientes, com programação de exodontia dos primeiros pré-molares, foram instalados arcos linguais e duas molas duplas soldadas nesse arco, ajustadas aos primeiros pré-molares em ambos os lados da maxila, com uma carga inicial de 100 g/f na região vestibular. O primeiro pré-molar direito recebeu injeções de 10  $\mu$ g de PGE1, na área submucosa do lado vestibular. No lado esquerdo, a lidocaína era aplicada apenas como controle. O movimento dentário dos pré-molares na direção vestibular, como as distâncias dos primeiros pré-molares dos arcos linguais foram registrados no final do experimento. Assim como os efeitos colaterais na gengiva foram examinados macroscopicamente e os efeitos nos ossos foram examinados radiograficamente. Após isso, os pré-molares foram extraídos e continuou-se a terapia ortodôntica de rotina. Na segunda fase, oito casos de pacientes com necessidade de exodontia dos primeiros pré-molares não incluídos na fase 1 foram tratados. Em dois casos, a maxila e a mandíbula foram utilizadas, e os outros seis casos, a maxila ou mandíbula foram utilizados. A movimentação distal foi realizada com arco de contração, seccionado, com uma força de 150 gramas para os caninos em ambos os lados da maxila /ou mandíbula num período de 3 semanas. O canino do lado da maxila e /ou mandíbula recebeu 10 $\mu$ g de injeção submucosa de PGE1 por até 3 semanas e o outro lado apenas controle com lidocaína. Na terceira fase, oito casos de extração de pré-molares que não foram incluídos na fase 1 e 2, foram tratados. Em dois casos, maxila e mandíbula foram usadas e no restante ou maxila ou mandíbula. A distalização dos caninos foi feita através de molas abertas ou fechadas, com uma força de 150 gramas. Os braquetes dos caninos foram ligados por capas para diminuir o atrito do fio com o braquete. Uma injeção submucosa com 10 $\mu$ g de PGE1 foi administrada, na distal do canino, de um lado da maxila/ mandíbula, por 10 dias.

Do outro lado controle com lidocaína. Na primeira fase observou-se que a velocidade da movimentação dentária do lado experimental foi o dobro que do lado controle. Nenhum efeito colateral foi observado macroscopicamente e radiograficamente não houve diferença entre os dois lados. Na segunda fase o movimento distal do canino do lado tratado foi mais rápido, quase o dobro, do que do lado não tratado. Não foi encontrado nenhum efeito colateral da PGE1 na área injetada. Na terceira fase a taxa de movimentação da área tratada foi quase 1,6 vezes maior comparado com a área controle. Não houve efeito colateral observado macroscopicamente na gengiva e radiograficamente no osso alveolar. A administração local de PGE1 com 10 $\mu$ g na gengiva, perto dos dentes tratados ortodonticamente movimenta quase o dobro comparado com o lado controle. Macroscopicamente e radiograficamente não foram observados efeitos colaterais, mostrando que a injeção de PGE1 é eficaz, clinicamente um método aplicável de acelerar a movimentação dentária ortodôntica.

Chumbley, Tuncay (1986) realizaram esse presente estudo com intuito de testar a hipótese de que as prostaglandinas tem envolvimento na reabsorção óssea durante o tratamento ortodôntico, e que havendo um bloqueio da síntese desse composto, com o uso da indometacina, que é um potente inibidor, deve resultar em movimentos mais lentos dos dentes. Para isso usaram 12 gatos mestiços, com 12 - 18 meses, pesando 5 kg, aleatoriamente divididos em 2 grupos de seis. O grupo experimental recebeu 5mg/kg ao dia de indometacina, e o grupo controle recebeu placebo de comida de gato. Foi instalado aparelho ortodôntico com mola fechada entre caninos direito e esquerdo e terceiros pré-molares. Uma força de 250g/f foi realizada. A medição entre caninos e terceiros pré-molares foi realizada imediatamente após a inserção dos aparelhos e aos 21 dias, no término do experimento, com um compasso de calibre de centésimo de milímetro. A aplicação da força ortodôntica resultou em movimento dentário significativo. O grupo experimental mostrou um menor movimento dentário do que o grupo controle. O valor médio de fechamento na maxila foi maior que na mandíbula em ambos os grupos. O grupo controle teve uma movimentação dentária aproximadamente duas vezes maior que o grupo experimental. Os resultados sugerem que as prostaglandinas tem um papel importante na reabsorção óssea durante a movimentação dentária ortodôntica. O efeito da indometacina através da inibição da síntese da prostaglandina promove uma menor movimentação dentária ortodôntica.

Mohammed, Tatakis, Dziak (1989) tiveram como objetivo nesse estudo, investigar o papel potencial dos leucotrienos e sua interação com as prostaglandinas na mediação do movimento dentário ortodôntico em ratos, usando o inibidor seletivo da lipoxigenase AA861. Para isso 132 ratos Sprague- Dawley, da mesma idade, pesando entre 300-400 gramas, alimentação padrão, 12/ 12 horas, foram divididos em cinco grupos de 24 animais, além de um grupo falso com 12 animais. Cada grupo foi dividido em subgrupos de quatro animais cada, com número igual de machos e fêmeas. Os animais foram anestesiados, então instalado um aparelho ortodôntico, inclusive no grupo falso, mas sem ativação do aparelho. Uma força de 60 gramas de inclinação mesial foi feita no primeiro molar superior. Após a instalação do aparelho, os 24 animais de cada grupo principal receberam, por via oral: Grupo A- inibidor da síntese de leucotrieno AA861 (20mg/kg) em solução de goma arábica a 5%; grupo B- inibidor da síntese de prostaglandina, indometacina (5mg/kg); grupo C- controle com solução de goma arábica a 5%; grupo D- controle com água destilada; grupo E- combinação de ambos os fármacos. O grupo falso recebeu uma solução de goma arábica a 5% suspenso em água destilada. Em cada grupo de 24 ratos, um subgrupo de quatro ratos foi sacrificado em: 1, 3, 5, 10 ou 14 dias. O espaço do dente movimentado foi medido entre os primeiros e segundos molares com um calibrador. A maxila dos animais foi dissecada e a medição de LTB e PGE2 foi extraída, medidos através de um radioimunoensaio e padronizado por miligrama de proteína. As diferenças entre os grupos foram avaliadas estatisticamente por análise de variância, Tukey-HSD e Students test. Não houve diferença significativa na movimentação dentária entre os dois grupos controle. Nos três grupos experimentais (indometacina, AA861, combinação de ambos) a movimentação dentária foi inibida comparada com os dois grupos controle, de maneira significativa. Mas não houve diferença significativa entre os grupos experimentais. O grupo inibidor de leucotrieno mostrou uma maior produção de prostaglandina comparado com o grupo controle e grupo falso. Nesse experimento não foi conseguido um resultado mensurável de leucotrienos no grupo falso. Foi usado o teste T Students comparando o grupo goma arábica e o grupo tratado com AA861 mostrou que a produção de leucotrienos foi significativamente reduzida como resultado da aplicação de AA861. Estes resultados sugerem que a produção de leucotrienos é importante na mediação do movimento dentário ortodôntico podendo ter futuras aplicações clínicas com este propósito.

Lee (1990) teve como objetivo desse estudo, investigar através de exames histológicos dos tecidos circundantes do dente movido, as diferenças de efeito na aceleração da reabsorção óssea, entre a administração local do mediador químico PGE (5µg/kg a cada 12 horas) e administração sistêmica (7,5µg/kg/min). Para isso, aplicou-se 100 gramas força em 72 ratos com 8 semanas de idade. A amostra foi dividida em 3 grupos de 24 (48 ratos com administração sistêmica, 24 com administração local). Foi feita a instalação de um elástico ortodôntico entre os primeiros e segundos molares, de acordo com o método Waldo, para mover o primeiro molar mesialmente durante cinco dias. Após a inserção do elástico foi feita a administração local de PGE1 5µg/kg, 2 vezes ao dia, injetado na mucosa palatina no lado esquerdo. Solução salina foi administrada da mesma maneira nos primeiros molares superiores direito do grupo controle. Para os ratos do grupo sistêmico, o elástico foi inserido apenas do lado esquerdo. Solução salina foi administrada da mesma maneira para manter o controle. O peso corporal era medido a cada 12 horas. Três animais de cada grupo foram sacrificados após 6, 12 e 18 horas nos 1, 1 ½, 2, 3 e 5 dias após o início do experimento, e a região do molar foi imediatamente excisada para análise histológica. Dois lados dos primeiros molares foram examinados: o lado de pressão do osso alveolar na superfície mesial da raiz, e o lado de pressão do septo interradicular entre as raízes linguo mesial e linguo distal. Alterações histológicas dessas áreas foram examinadas por microscopia eletrônica, e as lacunas de absorção e osteoclastos foram contadas para comparações quantitativas. Os resultados mostraram que houve uma diminuição do peso corporal maior nos animais que receberam administração local do que nos que receberam administração sistêmica. Efeitos do PGE1 na reabsorção óssea foram confirmados por achados experimentais, em ambos, local e sistêmico comparado com os que receberam solução salina. A extensão e o tempo das mudanças nos tecidos ao redor do dente movido diferiam de acordo com a forma, tamanho e local do exame da raiz. O número de osteoclastos e lacunas de Howship medido periodicamente, começando às 6 horas após o início do experimento, aumentaram acentuadamente tanto na administração local quanto na administração sistêmica. Atingiram um pico no terceiro dia na superfície mesial da raiz mesial e foram maiores no quinto dia no lado comprimido do septo interradicular entre as raízes linguo mesial e linguo distal. Os efeitos promotores de PGE1 na reabsorção óssea foram maiores com a administração sistêmica do que na administração local.

Wong, West (1992) examinaram a influência do ácido acetilsalicílico como inibidor da síntese de prostaglandina no movimento dentário ortodôntico induzido por molas, com forças leves em porquinhos da Índia. Para isso foram utilizados porquinhos da Índia com peso inicial de 500 a 600 gramas. Comprimidos de aspirina foram dissolvidos em 28 ml de água destilada, 65mg/kg, 03 vezes ao dia. Os animais controle receberam 2 ml/kg de uma solução de bicarbonato de sódio e ácido cítrico em água destilada. As doses foram administradas por via oral com uma seringa de 2 ml. As cobaias foram anestesiadas por via intraperitoneal, intubadas, a veia jugular foi canulada para administração intravenosa de agentes. A pressão intratraqueal foi utilizada como medida da broncoconstrição. Ácido araquidônico (0,50, 150, 500 µg/kg) foi administrado, por via venosa, com 10 minutos de intervalo. Três animais teste receberam aspirina por três dias antes do teste. A última dose foi administrada pelo menos 1 hora antes do teste. Três animais foram usados como controle. Foi feita a instalação do aparelho ortodôntico constituído por duas bandas de aço, com braquete Edgewise, mola helicoidal com 6 voltas e braços de 16mm de comprimento que foram presos aos braquetes com módulos elastoméricos. As bandas foram cimentadas nos incisivos maxilares e mola ficava próxima ao palato. O aparelho ficou montado por 28 dias. A força inicial exercida por cada mola foi calculada extrapolando a relação força-deflexão sobre uma separação de bandas de 1-10 mm, usando uma regressão linear, para dar a força exercida por cada mola quando as bandas fossem separadas por 0,0mm. A separação dentária foi registrada através de fotografia 1 vez ao dia. Pinças com 5,0mm foram usadas como referência de escala. Slides projetados com aumento de 20 vezes. Foi observado que o uso da aspirina inibiu eficazmente a síntese de prostaglandina em nível de bronquíolos, porém não pareceu afetar significativamente a movimentação dentária. Indicando, assim, que as prostaglandinas podem não ser os únicos mediadores da reabsorção óssea associada à movimentação dentária ortodôntica induzida com forças leves sob essas condições experimentais.

Giunta et al.(1995) avaliaram nesse estudo a influência da indometacina, na reação tecidual relacionada à movimentação dentária ortodôntica experimental em porcos miniaturas, comparando a taxa de mineralização óssea e a dinâmica óssea que foram avaliadas histomorfometricamente em animais com e sem administração de indometacina. Dezesesseis porcos miniaturas masculinos dinamarqueses de 16

meses, pesando aproximadamente 35 kg, foram mantidos em chiqueiros isolados e alimentados duas vezes por dia com um alimento de cereais padrão de acordo com seu peso. Oito porcos foram alocados para tratamento com indometacina e os outros oito porcos serviram como controles. Metade da indometacina (em mistura 5 mg / ml) foi adicionada a cada uma das duas refeições, começando no dia 1 do experimento e continuou até a morte dos mesmos. Amostras de sangue para indometacina foram coletadas nos dias 4, 18 e 32 e armazenadas à - 18 ° C até análise. O teor médio de soro da indometacina foi 153 ng / ml no dia 4 e 363 ng / ml no dia 18. Um animal do grupo experimental morreu no dia 11 de uma úlcera péptica perfurada, após 3 semanas, por causa de diarreia e aumento da concentração de indometacina no plasma. A dosagem foi reduzida para metade em todos os porcos restantes no grupo experimental. Os valores séricos diminuíram para 208 ng / ml no dia 32 e os porcos recuperados. O ganho de peso médio no grupo da indometacina, ao longo do período, foi comparável ao do grupo controle. No quarto dia os porcos foram anestesiados e uma radiografia intra-oral foi tirada em todos os porcos. Foi colocado nos incisivos centrais inferiores bandas e um arco seccionado de fio de aço inoxidável 0,017 × 0,025, adaptado, para que os dentes pudessem desenvolver um diastema. Uma mola helicoidal aberta com uma força de 100 cN foi então comprimida entre os suportes dos dois dentes. O diastema medial desenvolvido era medido com paquímetro eletrônico. Após a morte dos porcos, marcação intravital com tetraciclina foi usada para a avaliação da taxa de formação óssea. A remodelação óssea foi avaliada em seções embebidas em metacrilato não calcificadas e em microrradiografias. A análise histomorfométrica da remodelação óssea revelou que a extensão relativa das superfícies de reabsorção diminuiu significativamente nos animais tratados com indometacina. Superfícies de formação também foram diminuídas, embora não significativamente. A remodelação óssea, mas não a taxa de mineralização, foi influenciada. Os resultados corroboraram a recomendação de que os inibidores de prostaglandinas, como a indometacina, têm influência na remodelação óssea relacionada a forças ortodônticas e devem ser evitados durante os tratamentos ortodônticos.

Kehoe et al (1996) tiveram como objetivo deste estudo comparar os efeitos de três tipos comuns de analgésicos, acetaminofeno, ibuprofeno e misoprostol na síntese de prostaglandina E2 e no movimento dentário ortodôntico. Para isso 40

porcos Guiné, machos, pesando entre 290 a 380 gramas, com 6 a 8 semanas de idade foram mantidos em temperatura ideal, ciclo de 12 horas claro/ escuro, ração e água. Eles foram separados aleatoriamente em três grupos testes e um grupo controle, com 10 animais cada. O grupo 1 recebeu solução de carboximetilcelulose em 1,66 ml/kg, o grupo 2 recebeu 100 µg/ kg de misoprostol, o grupo 3 recebeu 200mg/kg de acetaminofeno e o grupo 4 recebeu 30mg/kg de ibuprofeno. Todos a cada 12 horas. Foi instalado um aparelho ortodôntico, fio 0,016" de titânio molibdênio (TMA), com um helicoide de 4 giros, 2 mm de diâmetro e braços de 12 mm de comprimento que foram colocados na superfície vestibular dos incisivos maxilares. A força inicial exercida foi medida com um calibrador de precisão de 0,1 gramas. Com ambos braços tocando a força exercida era de  $25 \pm 0,1$  grama. Quando passivo, os braços estavam em 45 graus. A mola foi colocada interproximal, de modo que a tensão ocorresse na mesial do espaço do ligamento periodontal e a compressão na distal dos incisivos. As medidas de separação dentária foram registradas nos dias 2, 4, 6, 8, 10 e 11. A técnica de radioimunoensaio foi usada para análise quantitativa das amostras do exsudato inflamatório no espaço do ligamento periodontal de PGE2. Após a conclusão do 11º dia, cada espécime da maxila foi radiografada para verificar a continuidade da sutura inter pré-molares e a separação dos incisivos, foi registrada fotograficamente. Comparando a concentração de PGE2 no extrato da amostra, diferença significativa foi encontrada entre os grupos de fármacos. Comparando com o grupo 1 (controle), o grupo 2 (misoprostol) mostrou uma leve diminuição, o grupo 3 (acetaminofeno) teve uma diminuição de quatro vezes, e o grupo 4 ( ibuprofeno) teve uma diminuição de vinte e uma vezes na concentração de PGE2 produzida no espaço do ligamento periodontal. A análise de covariância revelou uma alta diferença nessa taxa de separação dentária dos vários grupos a partir do 8º dia. No 11º dia, o grupo de misoprostol exibiu  $4,49 \pm 0,49$ mm de separação; ibuprofeno  $2,56 \pm 0,11$ mm, e o grupo controle e acetaminofeno exibiram diminuições similares da separação dentária:  $3,31 \pm 0,07$ mm e  $3,31 \pm 0,08$ mm respectivamente. Este estudo demonstrou que o ibuprofeno inibe significativamente a PGE2 produzida no espaço do ligamento periodontal de porcos Guiné. Associado com essa diminuição, observou-se uma diminuição no grau da taxa de movimentação dentária ortodôntica. Acetaminofeno tem um efeito inibitório na produção de PGE2 a nível do espaço do ligamento periodontal, entretanto o grau da taxa de movimentação dentária não foi



significativamente diferente que no grupo controle. Misoprostol teve uma inibição insignificante na produção de PGE2 local, entretanto o grau da taxa de movimentação dentária foi melhor comparando com os outros do grupo teste. Ao recomendar um analgésico que tem mínimos efeitos adversos na biossíntese da prostaglandina, os clínicos podem reduzir o tempo de tratamento, o que é bem recebido pelo paciente. O acetaminofeno é o analgésico de escolha para alívio da dor e desconforto associado ao tratamento ortodôntico, por apresentar essas características. A questão de administração de uma prostaglandina oral para facilitar o tratamento ortodôntico requer mais estudos.

Roche et al.(1997) tinham como proposta deste estudo avaliar o efeito da administração do acetaminofeno na movimentação dentária ortodôntica usando coelhos como animais modelos. Para isso foram utilizados 14 coelhos, Nova Zelândia, brancos, machos, pesando 2 kg, oito semanas de idade. Foram armazenados em gaiolas próprias, com água, alimentação e temperatura ideais. Após uma semana, os coelhos foram preparados para a implantação do aparelho na arcada inferior, onde uma perfuração buco lingual foi feita no primeiro molar e incisivo do lado direito. Antes do procedimento foram realizadas radiografias para verificar o risco de alterações patológicas pulpares; e moldagem, para servir de registro da distância interdental inicial. Foi feita a instalação do aparelho, com uma mola de 100 gramas força, ativada até o 21º dia, fixada com 0,09” de ligadura. Os coelhos foram sedados para melhor acesso e cooperação. Um investigador cego, diariamente, fazia a administração de frascos contendo 1000mgs de Tilenol (10ml de solução)por dia, em sete coelhos do grupo experimental. Sete coelhos controle receberam água. Os animais foram sacrificados depois de 21 dias. Impressões da distância final interdental foram obtidas e colocadas em gesso para futuros exames. As mandíbulas foram imediatamente removidas e fixadas em formol 10%. A distância interdental foi registrada por um paquímetro entre a borda distal do incisivo e a mesial do molar. Foi observado considerável movimento dentário em ambos os grupos, experimental e controle, mas não houve diferença significativa na movimentação dentária entre eles. Concluiu-se com esse estudo que o acetaminofeno não tem efeito na taxa de movimentação dentária em coelhos, sendo um analgésico comprovado que não possui as propriedades anti-inflamatórias dos AINES, parece ser a droga de escolha para o alívio da dor ortodôntica.

Kyrkanides, Banion, Subtelny (2000) investigaram os efeitos da indometacina na atividade da colagenase e na síntese de procolágeno em culturas de células endoteliais de ratos. Células endoteliais dos ratos foram cultivadas em meio com baixa glicose Dubecco modificado Eagle (DMEM) com 10% de soro fetal de vitelo. As culturas foram cultivadas até 70% de confluência e mantidas em meio livre de soro durante o estudo. As células foram expostas a IL-1 $\beta$  em uma concentração de 5ng/ml em meio isento de soro. As culturas foram pré-tratadas com indometacina (10 $\mu$ mol/l) trinta minutos antes da aplicação de IL-1 $\beta$ . Amostras foram coletadas em 4, 24, 48, 72 horas após o tratamento. A síntese de colágeno pelas células endoteliais foi avaliada através da medição dos níveis de RNA mensageiro para a cadeia de  $\alpha$ 1 do procolágeno tipo IV. A degradação do colágeno mediada pela matriz de metaloproteinase (MMP) foi avaliada através da medição dos níveis de RNA mensageiro para MMP-2 e MMP-9 em quatro horas após o tratamento bem como a atividade da colagenase nas culturas de células endoteliais sobrenadantes 48 horas após o tratamento. Os níveis de RNA mensageiro foram medidos por uma reação em cadeia da polimerase via transcriptase (RT-PCR). Os resultados indicaram que a ativação das culturas de células endoteliais por IL-1 $\beta$  levou a um aumento da síntese de MMP-9 como também atividade de colagenase, acompanhado de uma redução na síntese de pró-colágeno. Houve uma exacerbação adicional das atividades de colagenase (MMP-2 e MMP-9). Concomitantemente, a síntese de procolágeno foi restaurada a níveis normais com remodelamento de colágeno e o resultado de um equilíbrio entre síntese e destruição. Inibição da atividade da ciclooxigenase pode levar a alterações vasculares e remodelação extracelular, afetando a movimentação dentária ortodôntica podendo afetar a eficácia do tratamento.

Ong et al, (2000) tiveram como objetivo desse estudo examinar os efeitos de baixas doses de prednisolona na movimentação ortodôntica. Para isso foram usados 12 ratos machos Wistar com 9 semanas de vida, com uma média de peso de 270,5 g. Ficaram em gaiolas, 2 em cada, por 5 dias com 12 horas de sol e 12 horas com ausência de sol, para aclimatização. Seis animais eram do grupo controle e os outros seis foram tratados com Prednisolona 1mg/kg através de uma sonda estomacal, por 12 dias de período de indução, e pelos próximos dias enquanto o aparelho ortodôntico estava presente. O grupo controle era alimentado com solução

salina, via estomacal também, pelo mesmo período do grupo de tratamento. No 12º dia foi inserida uma força de 30g na mesial do primeiro molar superior esquerdo através do aparelho instalado entre os primeiros molares superiores esquerdos e os incisivos superiores. Uma mola fechada de NITI foi instalada. O nível de força foi medido através de um dinamômetro. A ativação do aparelho foi feita imediatamente após a instalação do mesmo e não foi reativada durante o período do experimento. 12 dias após, os animais foram sacrificados. A magnitude da movimentação dentária foi determinada pela medida da separação entre os primeiros molares superiores esquerdos e segundos molares superiores esquerdos. Os molares direito foram utilizados como controle sem aplicação. Os valores médios dos grupos foram calculados e as diferenças entre os pré- tratamento e pós- tratamento foram registradas como a magnitude de movimentação dentária. Foi realizada preparação histológica, com cortes sagitais ao longo eixo do primeiro molar, espessura de 5µm. Duas séries de secções de cada animal foram tingidas com hematoxilina e eosina, e duas séries de secções com TRAP histoquímico para identificação de células clásticas e seus precursores. Dos 22 hemimaxilares foram divididos em 4 subgrupos: 1 (não esteróide, controle sem aplicação), 2 (não esteróide controle com aplicação), 3 (esteróide sem aplicação), 4 (esteróide com aplicação). As áreas de medição foram os lados de pressão e tensão, das raízes mesial e distal dos molares. Foram examinadas com 40x100 de magnitude usando um calibrador para determinar a largura do ligamento periodontal, o comprimento da reabsorção radicular e a zona hialinizada. Todos os molares tratados com aparelho mostraram evidências de movimentação dentária com espaço entre o primeiro e segundo molar esquerdo. Não houve movimentação dentária presente no lado sem aparelho. Não houve diferença significativa na movimentação dentária dos grupos. Os grupos tratados com esteróide apresentaram menos reabsorção radicular do lado de compressão e poucas células TRAP-positivas dentro do espaço do ligamento periodontal no mesmo lado. O tratamento com a prednisolona não afetou a magnitude da movimentação dentária ortodôntica, comparado com os que não receberam o fármaco. Entretanto, a quantidade de reabsorção radicular do lado mesial da compressão e a atividade TRAP desse mesmo lado foram reduzidas, sugerindo uma supressão da atividade osteoclástica neste lugar.

Sekhavat et al (2002) tiveram como objetivo desse estudo investigar os efeitos do misoprostol na movimentação dentária ortodôntica e se podem com doses menores melhorar a movimentação com mínima reabsorção radicular. Para isso 64 ratos machos Sprague-Dawley, com peso inicial 250g  $\pm$ 20g foram utilizados e separados aleatoriamente em dois grupos controle (sem aparelho e com aparelho) e seis grupos experimentais. Foram expostos ao padrão 12 horas ciclo claro/escuro, alimentados com ração pra rato, adição de libitum em água. Pesados pela primeira vez e anestesiados. Os animais do grupo controle sem aparelho, não receberam qualquer tratamento em duas semanas do experimento. Ao final do experimento os animais foram sacrificados. Os dentes foram examinados através de microscopia para verificar a reabsorção radicular ao longo do eixo da raiz mesial dos primeiros molares superiores direito. Oito animais do grupo controle do aparelho, não receberam misoprostol e sim 0,5ml de água destilada. 48 animais foram divididos em 6 grupos, receberam doses diferentes de misoprostol (2,5-5,0-10-25-50-100 $\mu$ g/kg) a cada 24 horas por duas semanas. Para indução do movimento dentário ortodôntico foi instalado um aparelho que consistia numa mola fechada de níquel titânio, com 5,0mm de comprimento, ligando o primeiro molar superior direito e o incisivo superior direito por um arco de 0,010". A força ortodôntica inicial foi de 60 g/f e não houve reativação. A primeira dose foi administrada 1 hora antes da instalação do aparelho em todos animais do grupo experimental e todos os dias as 10 horas por 2 semanas. No final os animais foram sacrificados e os molares preparados para análise e avaliação. A movimentação dentária foi determinada medindo o espaço entre os primeiros e segundos molares superiores direito com um calibrador padrão, 0,01mm. A distância da mesial do primeiro molar superior direito e distal do terceiro molar superior direito foi medido com um paquímetro digital,0,01mm de resolução. Os primeiros molares superiores direito e esquerdo de cada grupo experimental, e o primeiro molar superior direito de cada grupo controle passaram por exames histológicos para análise da reabsorção radicular nas raízes mesiais desses animais, num total de 99 primeiros molares. Nos animais experimentais o primeiro molar superior esquerdo foi considerado para avaliar o efeito do misoprostol na reabsorção radicular sem força ortodôntica. Todos os grupos que receberam misoprostol por via oral apresentaram um aumento na movimentação dentária ortodôntica, comparado ao grupo controle de aparelho. Sendo estatisticamente significante nas doses de 10, 25, 50, 100 $\mu$ g/kg, mas sem diferença estatística nas quatro diferentes doses. Houve

aumento médio na quantidade de reabsorção radicular nos grupos experimentais I,III,IV,V e VI, comparado com o grupo controle do aparelho. Mas não foi significativo. Não houve diferenças significativas nos primeiros molares superiores esquerdos no grupo experimental quando comparados com os primeiros molares superiores direito do grupo controle sem aparelho, mostrando que o misoprostol sozinho não causa reabsorção radicular. A reabsorção radicular no grupo experimental III foi maior que os outros grupos, estando no intervalo limítrofe de  $P=0,09$ , no intervalo ( $0,05 < \text{radicular} < 1$ ). A quantidade da reabsorção radicular ao longo da raiz mesial, foi menor nas superfícies distais do que nas mesiais em todos os espécimes. Conclui-se com esse estudo que uma dose menor de misoprostol (10, 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) parece melhorar o movimento dentário ortodôntico, como as doses mais elevadas (50, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ). Em todas as doses não houve uma aumento na quantidade de reabsorção radicular, mas no grupo experimental III (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) ficou na faixa limítrofe. A dose ideal para melhorar a movimentação ortodôntica, com mínima reabsorção radicular é de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ . Para confirmar os efeitos do misoprostol na reabsorção radicular, microscopias eletrônicas de varredura e análise quantitativa histomorfométrica são sugeridas, e uma tentativa clínica com misoprostol oral para facilitar a movimentação ortodôntica é fortemente recomendada.

Sari, Olmez, Gurton (2004) tiveram como objetivo desse estudo avaliar os efeitos da aspirina e rofecoxibe no volume do fluido crevicular gengival e nos níveis de prostaglandina E2 durante a movimentação dentária ortodôntica. Para isso um total de 72 dentes caninos superiores (36 direitos e 36 esquerdos), de 36 pessoas, (18 mulheres e 18 homens), com má oclusão de Classe II divisão 1, em tratamento ortodôntico foram usados. Média de idade de  $17,6 \pm 2,5$  anos. Extração bilateral dos primeiros pré-molares superiores foi planejada para todos os pacientes. Foi feita uma divisão em 3 grupos: Grupo aspirina, grupo rofecoxibe, grupo controle. Foi instalado um botão de Nance para controle da ancoragem. Realizado o alinhamento e nivelamento inicial com fio 0,016 NITI, depois 0,16x0,22 com arco Elgiloy e Toe-in nos molares. Os segundos pré-molares e primeiros molares foram distalizados com uma força de 120g/f com mola fechada de NITI entre os segundos pré-molares e caninos. Na ativação, o grupo 1 recebeu 500mg de aspirina 3 vezes ao dia; o grupo 2 recebeu rofecoxibe 25mg no dia da ativação e 12,5 mg no dia seguinte. O grupo 3

não recebeu analgésicos. Amostras do fluido crevicular gengival foram obtidas após a ativação da mola em 24, 48 e 168 horas com quatro tiras de filtro de papel (2x10mm) colocadas em tubo Eppendorf e pesados em uma balança digital. Os papéis foram cuidadosamente inseridos 1mm no sulco gengival, na região distobucal e bucal dos caninos por 3 minutos. As amostras aceitáveis, sem contaminação por sangue, foram colocadas no tubo e pesados novamente para determinar o volume do fluido coletado. Uma solução salina esterilizada foi adicionada aos tubos e as amostras foram centrifugadas. Após esse processo, as tiras foram removidas e as soluções armazenadas a -70°C até o imunoensaio ser executado. O imunoensaio enzimático automatizado foi realizado para medir a PGE2 e o fluido crevicular gengival. O resultado do estudo mostrou que os volumes do fluido crevicular gengival dos grupos aspirina, rofecoxibe e controle não foram significativos durante o período experimental. Entretanto os números de PGE2 aumentaram em todos os grupos em 24, 48 horas, e diminuíram às 168 horas. Quando as drogas foram comparadas, constatou-se que o efeito da inibição da aspirina na PGE2 foi maior do que a do rofecoxibe, às 24 horas. Não houve diferença estatística significativa entre o rofecoxibe e o grupo controle em qualquer ponto de tempo. Isso mostra que a administração da aspirina e rofecoxibe não afetam o volume do fluido crevicular gengival durante o período experimental. Os níveis de PGE2 de ambos os grupos atingiram o pico em 24 horas e diminuíram quase ao nível basal em 168 horas. Rofecoxibe não afetou significativamente os níveis de PGE2 durante o período experimental, mas a aspirina inibiu a síntese de PGE2 mais que o rofecoxibe em 24 horas, sugerindo que o rofecoxibe pode ser usado durante o tratamento ortodôntico, porém, mais estudos devem ser realizados.

Carlos et al.(2006) tiveram como proposta deste estudo comparar os efeitos de um anti-inflamatório não esteróide convencional (diclofenaco) e um inibidor específico de COX-2 (rofecoxibe) na inibição do movimento dentário ortodôntico em ratos. Para isso foram usados 42 ratos, Wistar, machos pesando cerca de 350 gramas, expostos ao padrão 12 horas ciclo claro/escuro, alimentados com alimentação macia com adição de libitum. Um aparelho ortodôntico foi instalado com uma mola fechada, unilateral, esticada do primeiro molar superior esquerdo e incisivo. Os animais foram divididos em seis grupos experimentais com sete ratos cada. O Grupo 1: recebeu uma ativação no parêlho com 50g/f e duas injeções de

1mg/kg de rofecoxibe. O Grupo 2 recebeu 50g/f e duas injeções de 10mg/kg de diclofenaco. O Grupo 3 recebeu 50g/f e injeção de solução salina a 0,9%. Grupo 4 recebeu 100g/f e duas injeções de 1mg/kg de rofecoxibe. Grupo 5 recebeu 100 g/f e duas injeções 10mg/kg de diclofenaco. Grupo 6 recebeu 100g/f e injeções de solução salina. Todas as injeções foram na gengiva maxilar, perto do primeiro molar, no primeiro dia de implantação e novamente no terceiro dia. Após 10 dias da instalação do aparelho os animais foram sacrificados. Os movimentos dentários foram medidos através de telerradiografias de norma lateral de crânio. A aplicação de uma força de 50 gramas demonstrou que tanto o rofecoxibe quanto o diclofenaco foram totalmente eficaz no bloqueio da movimentação dentária em ratos. Com uma força maior, de 100grams, a movimentação dentária média no grupo controle foi ligeiramente maior que no grupo de 50 gramas força, mas sem diferença estatística significativa. A força de 100 gramas no grupo rofecoxibe e diclofenaco reduziu significativamente o movimento dentário nos ratos, embora o grupo do rofecoxibe ter apresentado uma quantidade variável de movimento. Este movimento é compatível com a ideia que os fatores que dependem da síntese da via COX-1 está envolvida na remodelação óssea e no processo de movimentação dentária ortodôntica. Essa pesquisa demonstra que COX-2 é regulado quando forças ortodônticas são aplicadas, levando a reabsorção e movimentação dentária. Como ambos, (AINES inibe COX-1 e COX-2 e rofecoxibe inibe COX-2), inibem a ação do COX-2 e reduzem a quantidade de COX 2, prostaglandinas produzidos, o movimento dentário é muito inibido ou abolido, sem haver diferenças estatísticas significantes, não havendo vantagem em usar inibidores seletivos de COX-2 ao invés de inibidores de COX não específicos para evitar interferências com a movimentação dentária ortodôntica.

Arias, Orozco (2006) tinham como objetivo avaliar os efeitos da aspirina, acetaminofeno e ibuprofeno na movimentação dentária ortodôntica em ratos e comparar seus efeitos histológicos. Para isso foram usados 35 ratos machos adultos Wistar albino, com 12 semanas de idade, pesando entre 250 a 300 gramas. Mantidos em caixas de policarbonato com temperatura, umidade ideais, períodos de claro/escuro. Alimentação e água adequadas. Os animais foram divididos em quatro grupos controle. 3 grupos experimentais e 1 grupo controle. O grupo 1 recebeu 100mg/kg de ácido acetilsalicílico (aspirina 500mg), grupo 2 recebeu 30mg/kg de

Ibuprofeno; o grupo 3 recebeu 200mg/kg de acetaminofeno; o grupo 4 (controle) recebeu 0,6 ml de água filtrada. Foi instalado um aparelho ortodôntico nos incisivos superiores com um loop de rotação de 2mm de diâmetro, braço de 12mm de comprimento. Foi aplicada uma força de 35 gramas. Os ratos foram anestesiados antes da instalação do aparelho e posteriormente, feita uma perfuração no terço gengival de vestibular à palatina por onde passava o aparelho. O mesmo foi mobilizado com resina fotopolimerizável. O aparelho foi mantido por 10 dias, período que foram realizadas as medições com um calibrador de 0,1mm. No fim do período os ratos foram sacrificados, feita a análise histológica na região óssea intraradicular entre a crista alveolar dos incisivos superiores e os ápices dos dentes. Foram realizados 10 cortes histológicos por espécimes. Nos cortes histológicos maxilares do grupo controle, a área de pressão dos dentes, da movimentação ortodôntica, era trabecular devido a grandes áreas de remodelação caracterizadas pelas grandes lacunas de absorção, na qual vários osteoclastos foram encontrados, osteoblastos começando a depositar material osteóide. No grupo de acetaminofeno (grupo 3) os resultados histológicos foram similares ao grupo controle. No grupo que recebeu aspirina (grupo 1), houve pouca área de remodelação óssea, poucos e pequenos osteoblastos na periferia e dificuldade de identificação de osteoclastos. Osteócitos foram distribuídos em camadas paralelas e em maior quantidade que no grupo controle. No grupo do ibuprofeno houve pouca remodelação embora houvesse menos do que em ratos tratados com aspirina. A média de movimentação dentária foi registrada durante o período de estudo com diferenças estatísticas significativas entre os grupos que receberam AINES e o grupo controle. O grupo controle e o grupo que recebeu acetaminofeno foram similares. Os resultados mostraram que os AINES como aspirina e ibuprofeno diminuem o número de osteoclastos, provavelmente pela diminuição das prostaglandinas, diminuindo assim a movimentação dentária ortodôntica. A ação do acetaminofeno no sistema nervoso central não afeta a secreção de prostaglandina assim não altera a regeneração óssea ou dental na movimentação dentária ortodôntica em ratos devendo ser o analgésico de escolha no controle da dor ortodôntica.

Gameiro et al (2008) tiveram como objetivo nesse estudo investigar os possíveis efeitos da administração de celecoxibe a curto e longo prazo, na movimentação dentária ortodôntica. Para isso ratos machos Wistar, pesando entre 300 a 400



gramas, mantidos em temperatura de 23°C, com ciclo 12 horas luz/escuro, alimentação com ração moída, água foram usados. Divididos aleatoriamente em quatro grupos. Grupo 1 (n=9) tratados com injeções salinas intraperitoneais (IP), nos dias 1, 2, 3. Grupo 2 (n=9) tratados injeções IP de celecoxibe 10mg/kg nos dias 1, 2, 3. Grupo 3 (n=7) tratados com injeções IP de solução salina nos dias 1 a 14. Grupo 4 (n=7) tratados com injeções IP de celecoxibe 10mg/kg nos dias 1 a 14. Os animais foram submetidos à anestesia geral, instalado um aparelho ortodôntico com uma mola fechada de NITI calibrada com força de 50g/f ligadas ao primeiro molar superior e conectada a uma banda ortodôntica cimentada sobre o incisivo. Após 14 dias, os ratos foram sacrificados e suas maxilas foram extirpadas. A distância entre a superfície mesial do primeiro molar e a distal do terceiro molar foi medida bilateralmente com um paquímetro eletrônico de alta precisão. Cinco hemimaxilares esquerdos de ratos de cada grupo foram processados para coloração com fosfatase ácida resistente a tartarato; seções de 5 µm de espessura foram feitas. As lâminas foram contra coradas com hematoxilina e examinadas com microscopia. Em cada seção os osteoclastos foram contados no lado de compressão. Observou-se que a quantidade de movimento dentário foi significativamente menor nos animais tratados com celecoxibe do que nos animais controle. A diferença entre o tempo de tratamento não foi estatisticamente significativa. A interação entre tempo e droga não foi estatisticamente significativo. O número de células positivas para TRAP na superfície do osso alveolar não diferiu entre as drogas, nem entre o tempo de tratamento. Mostrou-se então que tanto a terapia a curto quanto em longo prazo com celecoxibe reduz significativamente a movimentação dentária ortodôntica, devendo os ortodontistas estar cientes dos pacientes em terapia com essa droga.

Gonzales et al.(2009) tiveram como objetivo nesse artigo investigar e fornecer uma avaliação quantitativa do efeito de anti-inflamatórios no movimento dentário e reabsorção radicular. Para isso foram utilizados 60 ratos machos Wistar com 10 semanas, pesando de 230-250 gramas, recebendo alimentação e água padrão e armazenados em gaiolas individuais. Os ratos foram divididos em 12 grupos de 5 ratos cada, sendo 2 grupos controle (positivo e negativo) e 10 grupos experimentais. O grupo controle negativo não recebeu tratamento farmacológico nem força ortodôntica; o grupo controle positivo recebeu força ortodôntica, mas não recebeu tratamento farmacológico. Os 10 grupos experimentais foram divididos da seguinte

forma: Grupo Aspirina (alta dose 300mg/kg), grupo Aspirina (baixa dose 60mg/kg), Grupo Acetaminofeno (alta dose 100mg/kg), grupo Acetaminofeno (baixa dose 20mg/kg), grupo Meloxicam (alta dose 67mg/kg), grupo Meloxicam baixa dose 13mg/kg), grupo Celecoxib (alta dose 16mg/kg), grupo Celecoxib (baixa dose 3,2 mg/kg) e Grupo Prednisolona (alta dose 0,67mg/kg) e grupo Prednisolona ( baixa dose 0,13mg/kg). Todos recebendo essas dosagens na água consumida que era trocada diariamente. Uma força mesial de 50 gramas foi aplicada nos primeiros molares superiores esquerdos, com molas de NITI fechada, fixada na área cervical dos incisivos. A movimentação dentária foi medida através de radiografia cefalométrica digital lateral. A quantidade de movimento dentário foi determinada pela mudança na distância entre o ponto mais posterior da coroa do primeiro molar e o ponto mais anterior da borda anterior da coroa do segundo molar superior. No fim de duas semanas do experimento os ratos foram sacrificados. Os primeiros molares superiores juntamente com seu osso alveolar foram cortados em bloco para análise em microscopia eletrônica de varredura. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao peso inicial e final. Os exames mostraram que as raízes radiculares do grupo controle negativo estavam cobertas com cimento não danificado e superfície lisa. O terço apical estavam cobertos com cimento grosso, rugoso, superfície irregular, com ocasional presença de crateras de reabsorção. Em todos os grupos experimentais, lacunas isoladas, fossas de reabsorção superficial e crateras profundas de reabsorção foram encontradas. As reabsorções radiculares foram quantitativamente avaliadas, nas crateras de reabsorção, pela medição das áreas de superfície, profundidade, volume e rugosidade da superfície. A diferença das medições entre os grupos foi observada apenas na Celecoxib e grupos Prednisolona. O volume das crateras de reabsorção foi significativamente menor no Celecoxib altas doses e Prednisolona altas e baixas doses, comparado ao grupo controle experimental. A superfície de reabsorção das crateras mostrou uma estrutura lisa apenas no grupo da Prednisolona. Em relação à movimentação dentária, após 14 dias, as molas ainda estavam ativas, indicando força durante todo o experimento. O grupo controle experimental apresentou  $0,28 \pm 0,02$  mm de movimentação. Entre os grupos experimentais, o grupo da Prednisolona e Celecoxib mostrou menor quantidade de movimentação dentária. Concluiu-se com esse trabalho que após a administração de drogas anti-inflamatórias durante a movimentação ortodôntica por duas semanas, a Prednisolona e Celecoxib

suprimiram ortodonticamente a indução da movimentação dentária e reabsorção radicular. Altas doses de Celecoxib suprimiram a reabsorção radicular significativamente mais do que em baixas doses. Ambas as drogas devem interferir na cascata do ácido araquidônico dependendo da dose limiar.

Knop et al. (2012) tiveram como objetivo nesse estudo analisar a remodelação óssea durante a movimentação ortodôntica sob tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais e esteroidais. Para isso foram usados 90 ratos machos Wistar, com 12 semanas de idade, pesando 350 gramas. Inicialmente divididos em três grupos: C(controle), AINES (diclofenaco de potássio), e SAID (fosfato dissódico de dexametasona), com 30 animais em cada. Os animais foram mantidos em gaiolas, três animais por gaiola, e alimentados com dieta forte e água. Mantidos em 12 horas de luz e 12 horas de ausência de luz, a 20°C durante o experimento. O grupo controle recebeu 0,9% de solução salina diariamente; no grupo AINES receberam 5mg/kg de diclofenaco de potássio intramuscular e no grupo SAID receberam 2mg/kg de fosfato dissódico de dexametasona. A movimentação ortodôntica foi feita através de molas fechadas de NITI, com força de 30g/f entre o primeiro molar superior direito e incisivo central superior. Os animais foram sacrificados nos 3°, 7°, 14° dias. Após isso a maxila foi removida e fixada em formol 10% por 72 horas. Em cada espécime, dezesseis cortes transversais das raízes mesiobucais dos primeiros molares foram processados histologicamente e quantificados os vasos sanguíneos, e células tipo osteoclastos, ativos nas lacunas de Howship, com ampliação de 400 de magnitude usando microscopia, calculando a porcentagem de colágeno imaturo/ maduro presente. Os resultados mostraram que, em 3 e 7 dias, os AINES e os SAIDS apresentaram menos vasos sanguíneos, lacunas de Howship e células semelhantes à osteoclastos quando comparados ao grupo controle. Nos dias 7 e 14, houve um menor percentual de colágeno maduro no grupo SAID ( $P < 0,001$ ). Estes dados demonstram que o diclofenaco de potássio e a dexametasona inibem a reabsorção óssea durante o período inicial do movimento ortodôntico e que a dexametasona atrasa o processo de maturação do colágeno na matriz óssea estabelecida.

## DISCUSSÃO

De acordo com Yamasak et al (1984), as prostaglandinas têm sido usadas clinicamente através de injeções locais de PGE1 sendo eficazes e um método aplicável para acelerar a movimentação dentária ortodôntica. O que vai de encontro com Lee (1990), que mostrou que a aplicação local e sistêmica de PGE1 promove maior reabsorção óssea evidenciando ainda que a aplicação sistêmica promove maior reabsorção óssea que na administração local. Outra situação mostrada também na movimentação dentária é que a inibição da lipoxigenase leva à diminuição da movimentação dentária ortodôntica de acordo com Wong, West (1992) e que a inibição da cicloxigenase também diminui essa movimentação, Kyrkanides, Banion, Subtelny (2000).

Para demonstrar o papel das prostaglandinas na remodelação óssea foram utilizados inibidores da cicloxigenase, como os AINES. Eles têm demonstrado que diminuem significativamente o número de osteoclastos, mas nem todos mostram uma diminuição na movimentação dentária ortodôntica, confirmando que as prostaglandinas não são os únicos mediadores inflamatórios associados à movimentação. Segundo Chumbsly, Tuncay (1986), Giunta et al (1995), Kyrkanides, Banion, Subtelny (2000) a Indometacina promove a inibição das prostaglandinas e uma diminuição da movimentação dentária ortodôntica. Já Wong, West (1992), Sari, Olmez, Gurton (2004), Arias, Orozco (2006) mostram que o ácido acetil salicílico também inibe a síntese de prostaglandina, mas não altera a movimentação dentária ortodôntica, indicando que as prostaglandinas podem não ser os únicos mediadores da reabsorção óssea associada à movimentação dentária ortodôntica. Kehoe et al (1996), Arias, Orozco (2006) mostraram em seus trabalhos que o Ibuprofeno inibe significativamente a produção de prostaglandina e que ocorre também uma diminuição na movimentação dentária ortodôntica. Mas esses mesmos autores mostram também que o Acetaminofeno inibe a síntese de prostaglandina, mas não altera a movimentação dentária ortodôntica, que vai de encontro com Roche et al (1997), que ainda sugere ser o acetaminofeno a droga de escolha para o alívio da dor ortodôntica. Kehoe et al (1996), Sekhvat et al (2002) mostraram que o Misoprostol apresenta uma inibição insignificante da prostaglandina E2 e a taxa de

movimentação dentária foi melhor, comparada com Ibuprofeno e Acetaminofeno. Ong et al (2000) mostraram que a Prednisolona não altera a movimentação dentária ortodôntica, apesar da reabsorção radicular do lado de compressão e a atividade TRAP desse lado terem sido reduzidas, sugerindo uma supressão da atividade osteoclástica neste lugar. Entretanto, Gonzales et al (2009) mostram que ocorre diminuição da movimentação dentária ortodôntica com o uso de Prednisolona por 2 semanas. Sekhavat et al (2002) mostram que Rofecoxibe não afeta significativamente os níveis de prostaglandina E2, não alterando a movimentação dentária ortodôntica, entretanto, Carlos et al (2006) mostram que a movimentação é inibida com o uso de Rofecoxibe e uma força de 50 gramas. Carlos et al (2006) mostraram também que o uso de Diclofenaco com força de 50 gramas inibe a movimentação dentária ortodôntica, com a inibição da síntese de prostaglandina E2, como é mostrado por Knop et al (2001), Gameiro et al (2008) e Gonzales et al (2009) mostraram que a Celecoxibe inibe a movimentação dentária ortodôntica, sendo que Gameiro mostra essa situação e tratamentos de longo e curto prazo, já Gonzales refere a tratamentos de 2 semanas.

## CONCLUSÃO

Conclui-se com este trabalho que as prostaglandinas apresentam um papel importante na reabsorção óssea, aumentando a velocidade da movimentação dentária ortodôntica. A inibição da prostaglandina por alguns medicamentos pode ter influência no percentual da movimentação dentária ortodôntica.

Vários autores afirmam que a indometacina, ibuprofeno, rofecoxibe, diclofenaco, celecoxibe, prednisolona e ácido acetilsalicílico inibem a movimentação dentária ortodôntica. Mas existem autores, que dizem que a prednisolona e ácido acetilsalicílico não alteram a movimentação, assim como o acetaminofeno. Já em relação ao aumento da movimentação outros autores mostram uma relação direta do misoprostol com a aceleração da movimentação dentária ortodôntica.

Muitos fármacos apresentados nesse estudo são usados rotineiramente pelos pacientes e vários deles mostram interferência na movimentação dentária ortodôntica. Porém, o metabolismo basal do paciente, a biodisponibilidade da droga, tempo de meia vida, deve ser levado em consideração, pois a dose e o tempo de tratamento interferem na resposta do osso à movimentação dentária. A maior parte dos relatos aqui mostrados é feito com animais experimentais, em que os efeitos dos medicamentos sobre os tecidos para serem observados devem ser em altas doses e por um longo período. O uso dessas drogas deve ser considerado pelo ortodontista quando os pacientes estão em terapia de curto ou longo prazo para avaliar o sucesso do protocolo de movimentação dentária. Mais estudos são necessários para avaliar o uso dessas medicações em humanos e sua interação com a movimentação dentária ortodôntica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARIAS, Oscar R.; OROZCO, Maria C. Marquez. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop** 2006; 130:364-370.
2. CARLOS, Felix; COBO, Juan; ESNAL, Belen Diaz; ARGUELLES, Juan; VIJANDE, Manuel; COSTALES, Marina. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.**2006:129:402-406.
3. CHUMBLEY, A. Brent; TUNCAY, Orhan C. The effect of indomethacin (na aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.** 1986; 89:312-314.
4. GAMEIRO, Gustavo Hauber; NOUER, Darcy Flávio; NETO, João Sarmiento Pereira; SIQUEIRA, Vânia Célia; ANDRADE, Eduardo Dias; NOVAES, Pedro Duarte; VEIGA, Maria Cecília Ferraz. Effect of short na long term celecoxib on orthodontic tooth movement. **Angle Orthodontist.**2008;78:860-865.
5. GIUNTA, Daniela; KELLER, Jonny; NIELSEN, Farso; MELSEN, Birte. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.** 1995;108:361-366.
6. GONZALES, Carmem; HOTOKEZAKA, Hotoshi; MATSUO, Ken- Ichiro; SHIBAZAKI, Tatsunori; YOZGATIAN, Joseph H.; DARENDELILER, M. Ali; YOSHIDA, Noriski. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. **Angle Orthod.** 2009;79:715-726.

7. KEHOE, Michael J., COHEN, Steven M.; ZARRINNIA, Kourosh; COWAN, Alan. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. **Angle Orthodontist** 1996;66:339-350.
8. KNOP, Luégua Amorim Henriques; SHINTCOVSK, Ricardo Lima; RETAMOSO, Luciana Borges; RIBEIRO, Jucienne Salgado; TANAKA, Orlando Motohiro. Non-steroidal and steroidal anti-inflammatory use in the context of orthodontic movement. **European Journal of Orthodontics** 2012; 34: 531-535.
9. KYRKANIDES, Stephanos; O'BANION, M. Kerry; SUBTELNY, J. Daniel. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthodontic tooth movement: metalloproteinase activity and collagen synthesis by endothelial cells. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.** 2000;118:203-209.
10. LEE, Wenchen. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1, administration. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.** 1990;98:231-241.
11. MOHAMMED, Abbas H.; TATAKIS, Dimitris N.; DZIAK, Rosemary. . **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.** 1989;95:231-237.
12. ONG, Colin K.L.; WALSH, Laurence J.; HARBROW, Douglas; TAVERNE, Aart A. R.; SYMONS, Anne L. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. **Angle Orthod** 2000; 70:118-125.
13. ROCHE, John J; CISNEROS, George J.; ACS, George. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. **Angle Orthod** 1997; 67(3): 232-236.



14. SARI, Emel; OLMEZ, Huseyin; GURTON, A. Umit. Comparison of some of acetylsalicylic acid and rofecoxibe during orthodontic tooth movement. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.**2004;125:310-315.
15. SEKHAVAT, Ali Reza; MOUSAVIZADEH, Kazem; PAKSHIR, Hamid Reza; ASLANI, Fatemeh Sari. Effect of misoprostol, a prostaglandina E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.**2002;122:542-547.
16. WONG, Albert; WEST, Victor C. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.**1992;102:360-365.
17. YAMASAKI, Kenichi; SHIBATA, Yasunori; IMAI, Satoshi; TANI, Yuji; SHIBASAKI, Yoshinobu; FUKUHARA, Tatsuo. Clinical application os prostaglandina E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. **Am. J. Orthod. Dentofac, Orthop.**1984;85:508-518.