

Origem das controvérsias sobre os analgésicos após a ativação dos aparelhos ortodônticos

Ácido acetilsalicílico ou acetaminofeno?

Alberto Consolaro*, Vanessa Bernardini Maldonado**, Milton Santamaria Júnior***, Maria Fernanda M-O. Consolaro****

A variedade de fármacos disponíveis induz questionamentos sobre os efeitos desejáveis e indesejáveis no movimento ortodôntico. Medicamentos como os anti-inflamatórios não-esteroidais – ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina e celecoxib –, os corticosteroides e os bisfosfonatos poderiam produzir efeitos no metabolismo ósseo a ponto de interferir no movimento ortodôntico?^{3,18}

Quando administrados para controlar a dor e o desconforto após a ativação dos aparelhos ortodônticos, qual seria a influência do ácido acetilsalicílico e do acetaminofeno na movimentação dentária e nas reabsorções radiculares associadas? Para colaborar no esclarecimento deste questionamento, Maldonado³⁴ e equipe propuseram-se a verificar quantitativamente essa influência do ácido acetilsalicílico e do acetaminofeno na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares, por meio da microscopia óptica. Em outro trabalho descreveu-se o histórico e os mecanismos de ação desses dois medicamentos¹⁴.

Mas, ao se analisar a literatura sobre o assunto, constata-se que nenhum trabalho repetiu o

mesmo modelo experimental de qualquer outro trabalho. O aparelho aplicado para movimentar o dente, a força aplicada, a dosagem e o tempo de uso do medicamento, a via de administração, o animal experimental, o dente movimentado, o tipo de corte tecidual e as formas de avaliação do movimento dentário, e muitos outros detalhes, diferem de trabalho para trabalho, impossibilitando comparações. Sem comparações e sem discussão amparada e fundamentada em literatura adequada, torna-se difícil extrair inferências para aplicações clínicas.

Fundamentos e hipóteses

O movimento ortodôntico ocorre pela aplicação prolongada de forças mecânicas controladas no dente em direção ao osso, resultando em áreas de pressão e tensão no ligamento periodontal. A remodelação óssea que promove o movimento dentário é resultante do estresse celular e eventualmente da inflamação, envolvendo os clastos, osteoblastos, osteócitos, cementoblastos e fibroblastos. Mediadores – como várias citocinas, fatores de crescimento e produtos do ácido araquidônico como as prostaglandinas e os leucotrienes

* Professor titular de Patologia da FOB-USP e da pós-graduação da FORP-USP.

** Mestre pela FORP-USP e clínica privada em Ribeirão Preto.

*** Professor doutor da pós-graduação em Ortodontia da Universidade de Araras.

**** Professora doutora de Ortodontia e da pós-graduação em Biologia Oral da USC.

– participam do processo como moléculas intercomunicadoras entre as células^{11,13,16}.

As cininas primariamente induzem a dor nas terminações nervosas livres e as prostaglandinas potencializam o efeito das cininas, que após 5 a 6 horas deixam de fazer efeito desejável. Essa potencialização dos efeitos das cininas pelas prostaglandinas também ocorre nos vasos da microcirculação, aumentando a permeabilidade vascular. O mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não-esteroidais e do acetaminofeno pode ser resgatado em trabalhos específicos sobre o assunto^{1,4,6,7,8,10,15,19,20,21,26,30,31,35,39,42,45,46,53}.

Aparentemente, com a prescrição de medicamentos após a ativação dos aparelhos ortodônticos se constrói um paradoxo: *se inibem a dor e o desconforto do paciente com analgésicos redutores do nível de prostaglandinas, reduzisse-ia também a efetividade do estresse celular e da inflamação como mecanismo de reabsorção óssea e movimentação dentária induzida?*

A partir de relatos descritos na literatura e do comportamento de casos clínicos ortodônticos, na concepção do trabalho de Maldonado³⁴ adotou-se a seguinte hipótese:

... a prescrição do ácido acetilsalicílico ou do acetaminofeno poderia manter inalteradas as reações biológicas relacionadas à efetiva movimentação ortodôntica e à frequência e severidade da reabsorção radicular associada? A administração eventual e aleatória ou em períodos mais longos apresentaria efeitos diferentes?

Os trabalhos com períodos curtos de uso desses fármacos são criticados^{3,56} por ignorarem os períodos mais longos de administração. Na proposição de Maldonado³⁴, os resultados do grupo experimental acetaminofeno e ácido acetilsalicílico com administração curta e longa poderiam ajudar a responder qual seria a influência da utilização desses fármacos em períodos curto e longo de administração no movimento ortodôntico? Para Jerome et al.²⁵, os medicamentos anti-inflamatórios até ofereceriam

proteção contra as reabsorções radiculares durante o movimento ortodôntico.

As alterações celulares, teciduais e vasculares induzidas pelas prostaglandinas estão presentes, mas não há evidências de inibição do movimento dentário ortodôntico pelos medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroidais⁵⁶. A reabsorção óssea associada ao movimento dentário induzido não é mediada exclusivamente pelas prostaglandinas^{9,58}, mas por um *pool* de mediadores como leucotrienes, adenosina monofosfato cíclica (AMPc)^{16,58}, collagenase e muitos outros²⁹ gerados pelas forças aplicadas nos tecidos periodontais.

A vida molecular das prostaglandinas compreende apenas alguns segundos. As doses eventuais aleatoriamente administradas em períodos curtos de tempo levam à redução transitória de prostaglandinas, mas suficiente para reduzir a dor e desconforto após a ativação dos aparelhos ortodônticos. Apenas a redução prolongada de prostaglandinas a partir de doses regulares e repetidas promoveria um efeito redutor do edema e pode reduzir a eficiência das células inflamatórias, conhecido como efeito anti-inflamatório, muito utilizado nos períodos pós-operatórios cirúrgicos^{12,13}.

A discrepância da literatura e possíveis explicações

A literatura sobre os efeitos dos medicamentos durante a movimentação dentária induzida ainda é carente de metodologia padronizada, em todos os seus aspectos. A grande diversidade e o antagonismo nos resultados apresentados geram confusões interpretativas. O levantamento bibliográfico sobre o assunto evidencia, muitas vezes, inexperiência com o modelo experimental e animal utilizado. Assim, se criam verdadeiras “correntes literárias”, aonde um trabalho vai citando outro sem checar detalhes metodológicos fundamentais. A seguir, descreveremos as principais variáveis envolvidas na

falta de coerência entre os resultados apresentados na literatura.

1. Variações quanto aos medicamentos

As doses de ácido acetilsalicílico ou de acetaminofeno e os tempos de administração empregados nos vários trabalhos com movimentação dentária induzida são muito diferentes:

- Wong et al.⁵⁷ (1992): 65mg de AAS por 28 dias,
- Kehoe et al.²⁷ (1996): 200mg de ACT por 11 dias,
- Roche et al.⁴⁷ (1997): 1.000mg de ACT por 21 dias,
- Sari et al.⁵⁰ (2004): 500mg de AAS por 2 dias,
- Arias et al.² (2006): 100mg de AAS e 200mg de ACT por 10 dias,
- Salmassian et al.⁴⁸ (2009): 600mg de ACT por 7 dias,
- Stabile et al.⁵² (2009): 200mg de ACT por 2 dias.

Essas diversidades levaram dois grupos de pesquisadores a rever o assunto: Walker e Buring⁵⁶ e Bartzela et al.³ Na revisão sistemática de Bartzela et al.³ sobre o movimento dentário induzido e o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo o acetaminofeno, os autores encontraram 49 artigos. Os critérios de seleção foram *design* experimental, magnitude de força e medicação. Os autores criticaram os resultados dos estudos com os anti-inflamatórios não-esteroidais no movimento dentário induzido, concluindo que a maioria dos estudos revisados avaliou experimentos em períodos curtos, subestimando os efeitos da administração prolongada dos medicamentos.

Uma revisão semelhante havia sido realizada em 2001, por Walker e Buring⁵⁶ com conclusões semelhantes às de Bartzela et al.³, em 2009. Os autores ressaltaram que não há evidências, explicações concretas de completa inibição do processo de movimentação dentária induzida, nem

em períodos curtos ou longos de administração das drogas. Justificam suas conclusões com base na concepção de que as prostaglandinas não são os únicos moduladores da reabsorção óssea. Ainda consideram, pelas pesquisas já realizadas, que a quantidade de força exata e necessária para criar o movimento dentário não foi padronizada, deduzindo que os estudos em animais são limitados e em períodos muito curtos.

2. Variações quanto aos animais e dentes movimentados

As metodologias empregando movimentação dentária induzida com a administração de medicamentos são numerosas na literatura, mas não há uma uniformidade na escolha do modelo experimental quanto ao tipo de aparelho e de animal escolhido, como: coelhos⁴⁷, gatos⁹, porcos^{27,57} e ratos^{2,17,32,33,36,37,38,40,41,49,52,54,55,59}.

Os dentes utilizados para a movimentação dentária induzida representam outra variável que influencia os muitos resultados diferentes apresentados. Os incisivos dos roedores são muitos diferentes na sua morfologia quando comparados com a do homem. Sua odontogênese, além disso, é contínua. Por exemplo:

- Wong et al.⁵⁷ (1992) utilizaram incisivos de porquinhos da Índia,
- Kehoe et al.²⁷ (1996) observaram incisivos de porquinhos da Índia,
- Roche et al.⁴⁷ (1997) pesquisaram em molares de coelhos,
- Sari et al.⁵⁰ (2004) experimentaram em humanos, via fluido gengival,
- Arias et al.² (2006) utilizaram incisivos superiores de ratos,
- Salmassian et al.⁴⁸ (2009) mensuraram o efeito na dor em humanos com aparelhagem ortodôntica fixa,
- Stabile et al.⁵² (2009) pesquisaram em incisivos superiores de ratos.

As pesquisas em animais justificam-se porque são numericamente mais representativas,

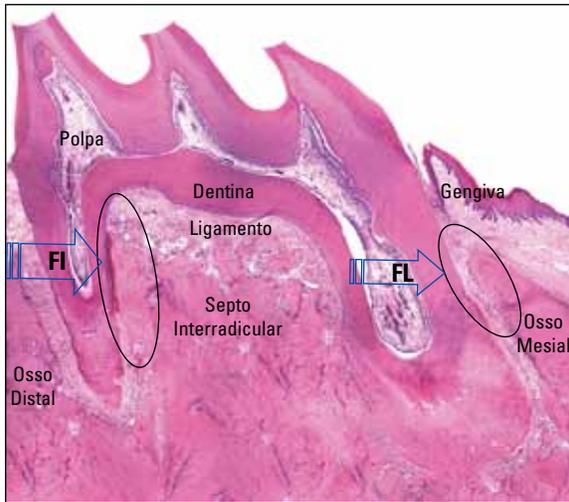


FIGURA 1 - Em corte longitudinal de primeiro molar murino pode se comparar as similaridades entre esse dente murino e o molar humano. No modelo experimental de Heller e Nanda²², na raiz mesial as forças aplicadas são consideradas leves (FL) em função de seu volume e tamanho. Na raiz distovestibular suas dimensões reduzidas implicam em forças intensas (FI) com maior ação sobre o ligamento periodontal, hialinizando-o extensamente (área vermelha no círculo maior).

quando comparadas à avaliação em humanos. A análise microscópica do movimento dentário induzido em humanos é limitada, uma vez que requer extrações, rompendo as fibras do ligamento periodontal e parte do tecido que deveria ser analisado fica aderida ao osso alveolar e suas conseqüentes alterações não podem ser analisadas⁵.

O modelo de movimentação dentária induzida em ratos encontra-se universalmente aceito, sendo mais ético e passível de extrapolação para o homem, considerando-se a morfologia radicular favorável dos murinos, as proporções no tamanho dos seus molares (Fig. 1, 2, 3) e as peculiaridades anatômicas, apesar do metabolismo ser duas vezes maior que no homem^{12,43,51}.

3. Variações quanto ao design do aparelho ortodôntico experimental

Muitos designs de aparelhos são empregados para se obter a movimentação dentária experimental e influenciam nos resultados, in-

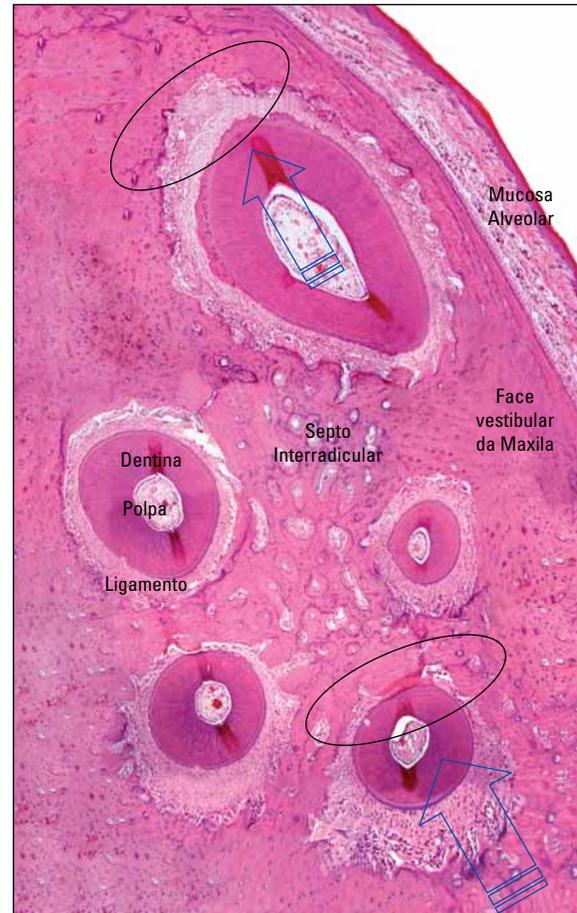


FIGURA 2 - Em corte transversal de primeiro molar murino pode se comparar as similaridades entre esse dente murino e o molar humano e suas reações com uma ainda maior precisão histomorfométrica frente a forças leves (seta menor) e intensas (seta maior) como as áreas hialinas no ligamento periodontal (círculos) e as reabsorções dentárias associadas. Nos cortes transversais podem ser observadas todas as cinco raízes do primeiro molar murino e o osso adjacente.

dependentemente se associados ou não ao uso de drogas:

- Os aparelhos em forma de “V” têm a finalidade de separar os incisivos^{2,52}, dentes que em murinos apresentam rizogênese contínua.
- Os elastômeros introduzidos entre o primeiro e o segundo molares superiores exercem uma força não tão eficiente e nem tão contínua, mas rapidamente dissipante, pois atua sobre dois dentes, em

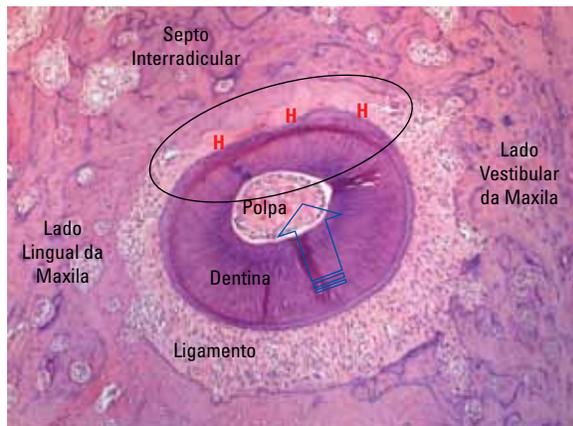


FIGURA 3 - Em maior aumento de um corte transversal de raiz do primeiro molar murino nota-se a possibilidade de mensurar as suas reações com precisão histomorfométrica frente a forças (seta) aplicadas, como por exemplo as áreas hialinas (H) no ligamento periodontal (círculo) e as reabsorções ósseas e dentárias associadas, quando estiverem presentes.

vez de apenas um. Além disso, a força ainda é absorvida por uma considerável deflexão das cristas e septos ósseos de dois dentes, e não apenas de um^{40,55}.

- Os parafusos expansores entre os primeiros molares superiores promovem a vestibularização dos primeiros molares superiores^{23,24}. As molas transversais de vestibularização dos molares²⁸ atuam tanto nos dentes quanto na sutura palatina, sem uma determinação segura da proporção em que isso ocorre. A tábua óssea do rato é muito fina e sofre deiscências não passíveis de uma aferição na padronização de uso dessas molas.
- As molas distendidas entre os incisivos e os molares com o objetivo de mesializar os molares, atualmente representam o *design* predominante e permitem a quantificação e padronização das forças utilizadas no modelo experimental, conferindo maior credibilidade na extrapolação dos resultados obtidos^{17,36,37,38,41,49,54,59}. Esse modelo foi idealizado por Heller e Nanda²² e aperfeiçoado por Martins-Ortiz³⁶ (Fig. 1, 2, 3).

4. Variações quanto à intensidade e distribuição das forças

Talvez o mais determinante dos fatores que influenciaram nas discrepâncias e diversidades dos resultados sobre o assunto não diga respeito apenas ao aparelho experimental, mas especialmente à intensidade e distribuição das forças aplicadas para se obter a movimentação dentária:

- Wong et al.⁵⁷ (1992) movimentaram incisivos superiores de porquinhos da Índia com aparelho em “V” e força de 8cN.
- Kehoe et al.²⁷ (1996) movimentaram incisivos de porquinhos com aparelho do tipo em “V” e aplicaram forças de 25cN.
- Roche et al.⁴⁷ (1997) mesializaram molares de coelhos com molas distendidas aos incisivos, aplicando forças de 100cN.
- Sari et al.⁵⁰ (2004) distalizaram caninos humanos e aplicaram forças de 120cN.
- Arias et al.² (2006) separaram incisivos superiores murinos com aparelho em forma de “V” e força de 35cN.
- Salmassian et al.⁴⁸ (2009) não padronizaram a intensidade de força.
- Stabile et al.⁵² (2009) movimentaram incisivos superiores de ratos com aparelho em “V” e força de 30cN.

Essa importante discrepância pôde ser encontrada também nos dados descritos em 2004 na revisão sistemática de Ren⁴⁴: em 20% dos estudos sobre movimentação dentária induzida as forças aplicadas foram menores que 20cN; 27% dos estudos utilizaram elastômeros com forças desconhecidas; 37% aplicaram forças de 20 a 50cN e 12% usaram forças de 50 a 100cN.

5. Variações quanto aos critérios de interpretação e mensuração dos resultados

Os critérios de interpretação e mensuração dos efeitos celulares e teciduais das forças aplicadas, das reabsorções radiculares associadas e da influência dos medicamentos nos tecidos periodontais representam outra variável

limitadora da extrapolação clínica dos resultados anteriormente apresentados na literatura.

Por exemplo, nas pesquisas sobre movimentação dentária induzida, as áreas de hialinização no ligamento periodontal significam que as forças aplicadas foram efetivas quando se analisa microscopicamente os resultados do experimento. Os resultados encontrados por Bohl et al.⁵ sobre a medida das áreas de hialinização após o movimento dentário experimental são muitos frágeis na literatura, pois há:

- grande variação nas metodologias empregadas,
- variabilidade de área e de tempo no aparecimento das áreas hialinas,
- ampla diferença na aplicação de forças quanto ao tipo e intensidade

Em 2007, Fracalossi¹⁷ revelou que as diferenças podem ocorrer ainda no plano de corte dos dentes movimentados para a análise microscópica. Os cortes transversais permitiram melhor avaliação dos efeitos teciduais, tornando fácil a visualização das raízes em um plano único e paralelo¹⁷ (Fig. 1, 2, 3).

Acetaminofeno ou ácido acetilsalicílico?

No trabalho de Maldonado³⁴, os resultados comparativos entre o ácido acetilsalicílico e o acetaminofeno com curta e longa duração na administração das drogas foram obtidos utilizando-se do modelo idealizado por Heller e Nanda²² e posteriormente modificado por Martins-Ortiz³⁶, pois ele permite uma padronização da força e do tipo de movimento. Os primeiros molares de ratos jovens têm morfologia muito semelhante aos de humanos e sua formação não é contínua como acontece com os incisivos desses mesmos animais.

A reprodutibilidade dos resultados baseou-se na mensuração de dois parâmetros importantes: a ocorrência das áreas hialinas (Fig. 1, 2, 3) e a presença de reabsorções radiculares. As áreas hialinas indicam que houve compressão vascular

e áreas de hipóxia que determinam a migração e a necrose celular; em outras palavras, isso significa que a força atuou nas primeiras horas e dias do experimento. As áreas de reabsorções radiculares, por sua vez, indicam mobilização celular, em especial dos clastos, indicando que as forças continuaram atuando mesmo após vários dias de força aplicada e movimentação dentária.

A dosagem administrada no trabalho de Maldonado³⁴ teve como base a recomendada para humanos e considerou que os ratos têm metabolismo duas vezes maior que o homem. Para o alívio da dor humana, essas drogas – o ácido acetilsalicílico e o acetaminofeno – são administradas com a recomendação ao paciente de ingeri-las quando houver a necessidade, ou seja, no tempo, a administração é aleatória. Dessa forma, a administração dessas drogas em períodos curtos tentou simular essa situação de aleatoriedade e eventualidade. No entanto, alguns pacientes com maior sensibilidade e dor podem ingeri-las várias vezes ao longo de alguns dias. A administração por período longo procurou simular essa situação.

Nesse estudo – analisando-se histomorfometricamente os efeitos da movimentação dentária induzida em ratos (200g) com molas distendidas dos molares superiores aos incisivos, com força de 75cN, associada ao uso de 25mg de ácido acetilsalicílico e 25mg de acetaminofeno (administração curta/2 dias e longa/9 dias) comparativamente com o controle – não foram encontradas diferenças estatísticas significativas nas médias dos percentuais das áreas hialinas no ligamento periodontal. As reações teciduais nos grupos experimentais são semelhantes às do grupo controle.

As reabsorções radiculares também foram avaliadas pelo método quantitativo histomorfométrico e não foram encontradas diferenças estatísticas significativas nas médias dos percentuais das áreas de reabsorção radicular entre o grupo ácido acetilsalicílico e o grupo

acetaminofeno com o grupo controle, nos períodos de tempos avaliados.

As mesmas considerações foram observadas quando comparamos o grupo experimental ácido acetilsalicílico e acetaminofeno entre si com relação ao percentual de áreas hialinas encontradas. Em nossos pareceres, estatisticamente não foi encontrada diferença significativa nas médias das áreas hialinas entre os grupos experimentais nos momentos de 5, 7 e 9 dias. Os efeitos microscópicos foram semelhantes nos grupos experimentais.

A comparação entre o grupo ácido acetilsalicílico e o grupo acetaminofeno (administração curta e longa), em relação à média dos percentuais de áreas de reabsorções radiculares encontradas, não diferiu estatisticamente nos períodos dos tempos avaliados.

Os resultados desse trabalho tiveram dificuldades em ser comparados diretamente com os de outros autores, visto que o modelo experimental, em quase todos os seus aspectos, difere significativamente.

Nesse modelo experimental a extrapolação dos resultados para a clínica em humanos pode ser mais segura e diretamente feita pelas dosagens e análises efetuadas, mas em especial pelo fato de permitir, observar e mensurar, no mesmo dente, os efeitos celulares e teciduais de forças leves e pesadas, sem e sob o efeito das drogas testadas. Tais cuidados foram sugeridos por Bartzela et al.³, Walker e Buring⁵⁶.

Consideração final

Os resultados do trabalho de Maldonado³⁴ indicaram que o ácido acetilsalicílico e o acetaminofeno não interferiram nos fenômenos celulares e teciduais da movimentação dentária induzida e no grau e frequência das reabsorções radiculares associadas. Isso corrobora a afirmação de Walker e Buring⁵⁶ de que as prostaglandinas – alvo principal da ação do ácido acetilsalicílico e do acetaminofeno – não são os únicos mediadores locais da reabsorção óssea. Essas drogas atuam como moduladores da produção de prostaglandinas para controlar a dor e o desconforto, e não como inibidoras totais de sua síntese no local de estresse celular e inflamação, enquanto outros mediadores da reabsorção óssea continuam a atuar normalmente nos tecidos periodontais.

Ao prescrever um analgésico para aliviar a dor e o desconforto do paciente após a ativação de aparelhos ortodônticos – sempre por escrito no receituário – a escolha deve levar em consideração o histórico do paciente com os efeitos colaterais e a possibilidade de hipersensibilidade à droga. Se nenhuma dessas situações se caracterizar, a escolha entre o ácido acetilsalicílico e o acetaminofeno dependerá da acessibilidade ou do custo do medicamento, a critério do profissional e/ou do paciente. Os resultados revelam ausência de influência sobre a efetividade da movimentação ortodôntica e na frequência das reabsorções radiculares associadas, tanto para o ácido acetilsalicílico quanto para o acetaminofeno.

REFERÊNCIAS

- Abramson SB, Weissmann G. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1989; 32:1-9.
- Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Sep;130(3):364-70.
- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009 Jan;135(1):16-26.
- Bianchi M, Panerai AE. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *British Journal of Pharmac.* 1996;117:130-32.
- von Böhl M, Kuijpers-Jagtman AM. Hyalinization during orthodontic tooth movement: a systematic review on tissue reactions. *Eur J Orthod.* 2009 Feb;31(1):30-6.
- de Carlos F, Cobo J, Díaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Mar;129(3):402-6.
- de Carlos F, Cobo J, Perillan C, Garcia MA, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after different coxib therapies. *Eur J Orthod.* 2007 Dec;29(6):596-9.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 Oct;99(21):13926-31.
- Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1986 Apr;89(4):312-4.
- Clissold SP. Acetaminophen and phenacetin. *Drugs.* 1986; 32:46-59.
- Consolaro A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2ª ed. Maringá: Dental Press; 2005.
- Consolaro A. Analgésicos e antiinflamatórios na movimentação dentária induzida: metodologia e interpretação. Você sabe o que é extrapolação cefalométrica? *Rev Dental Press Ortod Ortop Facial.* 2007 maio/jun;12(3):19-23.
- Consolaro A. Inflamação e reparo. 1ª ed. Maringá: Dental Press; 2009.
- Consolaro A, Maldonado VB, Santamaria Jr, M Consolaro MFMO. Ácido acetilsalicílico ou acetaminofeno? Qual o medicamento para aliviar a dor e o desconforto após a ativação dos aparelhos ortodônticos? *Rev Clin Ortodon Dental Press.* 2009 dez;2010 jan;8(6):106-10.
- Courade JP, Caussade F, Martin K, Besse D, Delchambre C, Hanoun N, Hamon M, Eschaliere A, Cloarec A. Effects of acetaminophen on monoaminergic systems in the rat central nervous system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001 Dec;364(6):534-7.
- Davidovitch Z, Shanfeld J. Cyclic AMP level in alveolar bone of orthodontically treated cats. *Arch Oral Biol.* 1975 Sep; 20(9):567-74.
- Fracalossi ACC. Análise da movimentação dentária induzida em ratos. Influências do alendronato nas reabsorções dentárias, estudo comparativo em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação. [Dissertação]. Bauru (SP): Universidade de São Paulo; 2007.
- Gameiro GH, Pereira-Neto JS, Magnani MB, Nouer DF. The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *J Clin Orthod.* 2007 Feb;41(2):73-8.
- Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995 Oct;108(4):361-6.
- Goodman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p. 517-50.
- Graf P, Glatt M, Brune K. Acidic nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue. *Experientia.* 1975 Aug 15;31(8):951-3.
- Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1979 Mar;75(3):239-58.
- Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994 Sep;106(3):279-89.
- Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1644-9.
- Jerome J, Brunson T, Takeoka G, Foster C, Moon HB, Grageda E, Zeichner-David M. Celebrex offers a small protection from root resorption associated with orthodontic movement. *J Calif Dent Assoc.* 2005 Dec;33(12):951-9.
- Jones M, Chan C. The pain and discomfort experienced during orthodontic treatment: a randomized controlled clinical trial of two aligning archwires. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992;102:373-81.
- Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 1996;66(5):339-49.
- Iwase M, Kim KJ, Kobayashi Y, Itoh M, Itoh T. A novel bisphosphonate inhibits inflammatory bone resorption in rat osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles. *J Orthop Res.* 2002 May;20(3):499-505.
- King GJ, Collier J. A bone resorptive agent extracted from orthodontically-treated tissues of the rat. *Angle Orthod.* 1986 Oct;56(4):299-308.
- Krishnan V. Orthodontic pain: from causes to management - a review. *Eur J Orthod.* 2007 Apr;29(2):170-9.
- Law SLS, Southard KA, Law AS, Logan HL, Jakobsen JR. An evolution of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000 Dec;118(6):629-35.
- Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995 Oct;108(4):380-8.
- Macapanpan LC et al. Early tissue changes following tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1954;24(2):79-95.
- Maldonado VB. Efeitos microscópicos do ácido acetilsalicílico (aspirina) e do acetaminofeno (tylenol) na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas. [Dissertação] Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2009.
- Marshall PJ, Kulmacz RJ, Lands WE. Constraints on prostaglandin biosynthesis in tissues. *J Biol Chem.* 1987 Mar 15;262(8):3510-7.
- Martins-Ortiz MF. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas. [tese]. Bauru (SP): Universidade de São Paulo; 2004.
- Mazzeiro ET. Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos. [Tese]. Bauru (SP): Universidade de São Paulo; 1999.
- Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1989 Mar;95(3):232-37.
- Ngan P, Kess B, Wilson S. Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989 Jul;96(1):47-53.
- Ohkawa S. Effects of orthodontic forces and anti-inflammatory drugs on the mechanical strength of the periodontium in the rat mandibular first molar. *Am J Orthod.* 1982 Jun;81(6):498-502.
- Pereira AAC. Avaliação microscópica da influência de anticoncepcional e gravidez na movimentação dentária induzida, em especial nos fenômenos da reabsorção dentária. [dissertação]. Bauru (SP): Universidade de São Paulo; 1995.
- Polat O, Karaman AI. Pain control during fixed appliance therapy. *Angle Orthod.* 2005;75:214-9.

43. Porter G. The norway rat (*Rattus norvegicus*). In: Lanne-Petter, W. et al. The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals. 3rd ed. London: Livingstone; 1967. p. 353-90.
44. Ren Y, Maltha JC, Jagtman-Kuijpers AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement - a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod*. 2004;26:483-490.
45. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int*. 1981;33(4):349-51.
46. Rodan GA, Yeh CK, Thompson DT. Prostaglandin and bone. In: Norton LA, Burstone CJ. The biology of tooth movement. Boca Raton: CRC Press; 1989. Chapter 16:263-7.
47. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod*. 1997;67(3):231-6.
48. Salmassian R, Oesterle LJ, Shellhart WC, Newman SM. Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009 Apr;135(4):516-21.
49. Santamaria MJR. Biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas. Influência do gênero e dos bisfosfonatos. [tese]. Bauru (SP): Universidade de São Paulo; 2009.
50. Sari E, Olmez H, Gürton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004 Mar;125(3):310-5.
51. Schour I, Massler M. The teeth. In: Farris EJ, Griffith JQ. The rat in laboratory investigation. 2nd ed. New York: Hafner; 1963.6:104-65.
52. Stabile AC, Stuani MB, Leite-Panissi CR, Rocha MJ. Effects of short-term acetaminophen and celecoxib treatment on orthodontic tooth movement and neuronal activation in rat. *Brain Res Bull*. 2009 Aug 14;79(6):396-401.
53. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit*. 2002 Dec;8(12):BR496-503.
54. Vasconcelos MHF et al. A histological study of tooth movement in rats under contraceptive use. In: Davidovitch Z, Mah J. Biological mechanisms of tooth eruption, resorption and replacement by implants. Alabama: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics; 1998.
55. Waldo CM, Rothblatt JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat: procedure and preliminary observations. *J Dent Res*. 1954 Aug;33(4):481-6.
56. Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother*. 2001 Jan;35(1):113-5.
57. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992 Oct;102(4):360-5.
58. Yamasaki K. The role of cyclic AMP, calcium and prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. *J Dent Res*. 1983 Aug;62(8):877-81.
59. Zhou D, Hughes B, King GJ. Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indomethacin inhibition. *Arch Oral Biol*. 1997 Oct/Nov;42(10-11):717-26.

Endereço para correspondência

Alberto Consolaro
E-mail: consolaro@uol.com.br