



Influência dos anti-inflamatórios na movimentação ortodôntica

The influence of antinflammatory drugs on orthodontical movement

Andréa R. T. Mendonça

Natália Valli

Patricia R. A. Oliveira

Acadêmicos da FO/UFF - Polo de Nova Friburgo (FOUFF/PUNF)

José A. Calasans-Maia

Etyene Castro Dip

Professores Adjuntos da FOUFF/PUNF

Resumo

Foi realizada revisão bibliográfica quanto à influência dos anti-inflamatórios e da dieta na fisiologia óssea e taxa de movimentação dentária. Os trabalhos analisados mostraram que quando diferentes classes de medicamentos são utilizadas por longo tempo ocorre influência na remodelação óssea, mas as modificações na taxa de movimentação dentária dependem também de parâmetros cinéticos do fármaco e do metabolismo basal do animal experimental ou do ser humano estudado. Esta relação não se mostrou linear, sendo importante para o ortodontista ter exatidão no planejamento e no controle clínico radiográfico, individualizando o tratamento ortodôntico dos pacientes que utilizam medicações sistêmicas de uso contínuo.

Palavras-chave: anti-inflamatórios; remodelação óssea; movimentação ortodôntica.

Abstract

It has been done a systematic review of the influence of anti-inflammatory drugs and diet on bone physiology and tooth movement. The analyzed works showed that when different groups of drugs are used for a long time, bone remodeling is seen, although the rate of tooth movement also depends on drugs kinetics parameters and animal basal metabolism. This relationship is not linear, being important to the orthodontist a precise clinical case proposal and radiographic control, in order to reach an individualized orthodontic treatment in patients that use continuous systemic medications.

Keywords: antinflammatory drugs; bone remodeling; orthodontic movement.

Introdução

A base biológica da Ortodontia reside no conhecimento de que a aplicação de força pode gerar sobre o dente e suas estruturas de suporte, induzindo reações teciduais que levam a movimentação dentária. As reações tissulares que ocorrem são mecanismo biológico compensatório, acompanhado de processo inflamatório controlado (25, 27).

O tratamento ortodôntico é baseado no princípio de que a aplicação de uma força prolongada aos dentes resultará em remodelação óssea das estruturas de suporte. O osso é removido na área de compressão e adicionado nas áreas de tensão. Como a resposta óssea é mediada pelo ligamento periodontal, o movimento dentário é um fenômeno do ligamento periodontal (29).

A reação tecidual às forças ortodônticas pode ser influenciada pela administração de medicamentos como os anti-inflamatórios (2, 9). O mecanismo de ação desses fármacos se baseia ou em inibir as enzimas cicloxigenases, que metabolizam o ácido araquidônico a prostaglandinas, ou em aumentar a atividade celular de síntese proteica que impedem a atividade fosfolipase e a liberação do araquidonato dos fosfolipídeos da membrana dos leucócitos. Portanto, qualquer anti-inflamatório diminui a síntese de mediadores químicos endógenos responsáveis por eventos celulares e vasculares que caracterizam a reação inflamatória aguda e o início da movimentação dentária (3, 20). No local da lesão tecidual, esses mediadores pró-inflamatórios são sintetizados especialmente pela via da cicloxigenase (COX-2). A inibição da atividade enzimática fisiológica ou induzida, durante a resposta inflamatória, a diminuição no recrutamento celular e a imunossupressão são atividades farmacológicas descritas para os anti-inflamatórios e, assim, o uso desses medicamentos pode modificar a taxa de movimentação ortodôntica (1, 2, 3, 5, 11). Como esses fármacos representam uma importante classe de medicamentos utilizados para o controle da dor e da inflamação na clínica médica e odontológica, este trabalho teve como objetivo revisar a influência do uso agudo e crônico dos anti-inflamatórios, a inibição na síntese de mediadores químicos inflamatórios em relação à remodelação óssea e a taxa de movimentação dentária.

Revisão da Literatura

O crescimento crânio facial e as estruturas que compõem o aparelho mastigatório estão sujeitas às influências intrínsecas

e extrínsecas, em diferentes épocas do desenvolvimento humano. Fatores genéticos, as funções do sistema estomatognático e o ambiente modificam adaptativamente as estruturas ósseas do crânio (38).

O movimento ortodôntico se inicia da mesma forma que o movimento dentário fisiológico, porém como a força ortodôntica é contínua o fluido intersticial que antes exercia resistência hidráulica ao movimento dentário passa a drenar para os tecidos vizinhos, deixando de exercer a pressão hidráulica que continha o movimento. Dessa forma, a raiz aproxima-se da parede do osso alveolar, distendendo as fibras do ligamento periodontal do lado em que a força foi gerada e comprime as células e fibras do lado oposto. Na área de compressão, os vasos sanguíneos ficam diminuídos e, na área de tensão, ficam aumentados. Dessa maneira, ocorre mudança nos componentes bioquímicos do ligamento periodontal, a partir da alteração no fluxo de oxigênio (6, 10).

No lado de compressão, há extravasamento do fluido extracelular para os espaços medulares provocando alterações vasculares (16), promovendo a liberação de mediadores químicos e elétricos das fibras nervosas sensitivas (37) e deflagrando um processo inflamatório periodontal (11, 16, 31, 34). Os vasos sanguíneos ficam estreitos, ocorre migração dos leucócitos a partir dos capilares, síntese e liberação de prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento, que vão induzir a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoclastos que são responsáveis pela reabsorção do osso alveolar (12, 16).

No lado de tensão, há aumen-

to do espaço referente ao ligamento periodontal e, conseqüentemente, aumento da irrigação sanguínea. Os mediadores químicos estimulam a proliferação celular, com predominância de osteoblastos, resultando em deposição de tecido osteoide seguida de sua mineralização. Ocorre também a remodelação das fibras colágenas que voltam a apresentar sua tonicidade e equilíbrio normais (16, 22). Portanto, substâncias químicas que modificam a síntese dos mediadores endógenos, durante esta resposta inflamatória, alteram o ritmo e o tempo do tratamento ortodôntico (17, 36).

Eicosanoides são grupos de moléculas sinalizadoras envolvidas na regulação de muitos processos intracelulares em condições fisiológicas ou patológicas. São derivados do metabolismo do ácido araquidônico por ação das cicloxigenases (COX) que o convertem a tromboxano, prostaglandinas e prostaciclina na dependência da célula de origem. Existem três isoformas fisiológicas de COX, a COX-1, COX-2 e a COX-3. Em condições patológicas, como na reação inflamatória, na resposta imune, anafilaxia e estimulação de terminações nervosas periféricas e no local da injúria tecidual, a COX-2 é induzida, aumentando a síntese dos eicosanoides (4, 8, 12, 32).

O tromboxano sintetizado via COX-1 nas plaquetas age como vasoconstrictor e facilita a agregação plaquetária. Tem sua síntese aumentada durante a resposta inflamatória sendo encontrados, por exemplo, em bolsas periodontais profundas sem, contudo, ter relação direta com a perda óssea. O tromboxano aumenta a taxa de movimentação

dentária, sendo oposta a resposta óssea à administração de fármacos que inibem a síntese deste mediador (5, 14).

O efeito fisiológico da prostaciclina é oposto ao descrito para o tromboxano na agregação plaquetária. São, portanto antiagregantes plaquetários e vasodilatadores. Embora apresente atividade fisiológica antagônica nos vasos sanguíneos, a administração local de prostaciclina aumenta o ritmo da movimentação dentária de forma comparável ao efeito observado para o tromboxano. Este efeito pode ser explicado por ambos mediadores promoverem aumento da expressão da isoforma COX-2 no local da força ortodôntica aplicada, com conseqüente aumento na síntese de eicosanoides e da resposta inflamatória (5, 32).

As prostaglandinas (PG) desempenham um papel importante na inflamação. Tem efeito em músculo liso, na agregação plaquetária, terminações nervosas periféricas e na homeostasia do cálcio. Clinicamente, o misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina é utilizado em várias condições, como na prevenção de úlceras pépticas e indução do parto. Estudos experimentais em modelos animais e ensaios clínicos em humanos analisaram a influência das PG exógena série (E2 – dinoprostone e E1 - alprostadil) sob a taxa de movimentação dentária, mostrando que ambas a aumentaram (19, 24).

Outros fatores podem influenciar diretamente a resposta inflamatória no organismo vivo, como o equilíbrio entre os ácidos graxos, ômega-3 e ômega-6 provenientes da dieta (8). Dietas ricas em ômega-3 diminuem a síntese de ácido araquidônico e

prostaglandinas (PGE2) no osso alveolar, diminuindo a dor pós-operatória. Quanto à movimentação ortodôntica, ratos submetidos à dieta rica em ômega-6 tiveram maior concentração tanto de prostaglandinas quanto de ácido araquidônico e a taxa de movimentação dentária neste grupo foi maior (18, 21). Os medicamentos com ação sistêmica, administrados topicamente, bem como, suplementos alimentares, vitaminas e minerais podem influenciar tanto a densidade, a mineralização óssea quanto à diferenciação e quimiotaxia celular (11).

Anti-inflamatórios Não Esteroidais

Anti-inflamatórios não esteroidais (Aines) é a classe mais importante de inibidores da síntese dos eicosanoides. São fármacos com efeito analgésico, antipirético, anti-inflamatório e antitrombótico, prescritos em diversas patologias agudas e crônicas. Nas doenças crônicas como artrite reumatoide, osteoartrite e gota são medicamentos prescritos em altas doses e por longo período de tempo. Nas doenças cardiovasculares e câncer de cólon, embora administrados em doses subterapêuticas, são utilizados preventivamente por toda a vida do paciente. De acordo com o caso clínico, são os medicamentos de primeira escolha no tratamento das cefaleias, enxaquecas e para o controle da dor pós-operatória. Como são medicamentos mais prescritos na clínica médica e odontológica, não obstante a automedicação, o cirurgião-dentista deve estar atento à in-

fluência desses fármacos na movimentação dentária.

Os Aines suprimem a síntese dos eicosanoides (tromboxano, prostaciclina, prostaglandinas) por inibição das cicloxigenases (COX-1, COX-2 e COX-3). A COX-1 é isoforma de enzima constitutiva enquanto a COX-2 além de constitutiva também é induzida durante o processo inflamatório. O ácido acetil salicílico, por exemplo, inibe irreversivelmente a COX-1 nas plaquetas e competitivamente a COX-2 no local da injúria tecidual. A COX-1 esta relacionada com a síntese de prostaglandina responsável pela formação de muco e com a diminuição da produção de ácido clorídrico nas células parietais do estômago. O principal efeito adverso desses fármacos são os distúrbios gastrintestinais e o aumento no tempo de sangramento. No endotélio vascular, a COX-2 sintetiza prostaciclina responsável por vasodilatação e desagregação plaquetária fisiológica. O principal efeito adverso dos fármacos inibidores seletivos de COX-2 (Coxibs) são os efeitos pró-trombóticos (15, 23, 35, 39). Os coxibes foram desenvolvidos para o uso em doenças crônicas como a osteoartrite, dor crônica e dismenorrea. Contudo, as preocupações sobre o aumento do percentual de infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares, associados ao longo tempo de uso e altas doses desse grupo de fármacos, geraram uma política mais rigorosa na prescrição e a retirada de algumas marcas desses medicamentos do mercado.

Estudos em animais experimentais descrevem os efeitos dos Aines na movimentação dentária e relacionam doses diárias e di-

minuição do número de osteoclastos em atividade. Este fato ocorre uma vez que a prostaglandina está envolvida tanto direta quanto indiretamente na diferenciação dessas células, bem como no estímulo de sua atividade. Para o ácido acetil salicílico, flubiprofeno (34), indometacina (13) e ibuprofeno (3), os resultados ainda não foram totalmente comprovados (Tabela I).

Leucotrienos são eicosanoides que independem da via de síntese enzimática da COX. A conversão do ácido araquidônico a leucotrienos ocorre pela ação das enzimas lipoxigenases (5, 12 e 15 - LX) e participam de processos patológicos como alergia e asma. Seus efeitos são inibidos pela ação dos medicamentos Montelukast e Zafirlucast, antagonistas dos receptores de leucotrienos ou pela ação da Zileutina, inibidor da enzima 5-lipoxigenase. A ação dos leucotrienos pode resultar em reabsorção ou deposição óssea. O uso crônico dos antagonistas dos receptores de leucotrienos e do inibidor da enzima lipoxigenase diminui o percentual de movimentação dentária no tratamento ortodôntico (26).

Corticoides

Os corticoides são hormônios esteroidais produzidos pelo córtex adrenal envolvidos no metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídeos, no equilíbrio de hidroeletrólitos do organismo, na resposta imune, na inflamação, no estresse e durante o exercício físico. Osteoblastos e osteoclastos expressam receptores de cortisol sendo influenciados por citocinas e interleucinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a IL-11 (1). Análogos sintéticos do cortisol, os glicocorticoides

são fármacos prescritos em várias doenças inflamatórias crônicas e em patologias autoimunes incluindo artrite reumatoide, dermatites, alergias, asma e como imunossupressor após transplante de órgãos. O efeito anti-inflamatório é baseado no aumento da síntese da proteína anexina-1 que bloqueia a fosfolipase A-2. Simultaneamente, ocorre supressão gênica da síntese de citocinas (TNF e IL-1), COX-2 e das moléculas de adesão vascular (ICAM e VCAM). A consequência é a inibição na síntese dos eicosanoides, citocinas, interleucinas e da migração leucocitária. A ação imunossupressora é tempo, dose dependente e está relacionada à inibição do interferon gama (IFN- γ), além das interleucinas.

Na movimentação dentária foi estudado o efeito da cortisona, prednisolona e metilprednisolona. De forma contraditória aos demais anti-inflamatórios, a cortisona acelera a movimentação ortodôntica quando injetada localmente em doses de 15 mg/kg por quatro dias antes e imediatamente após a aplicação de força ortodôntica (100 cN durante 14 dias) (4). Tanto para a prednisolona (1 mg/kg por 12 dias) (28), quanto para a metilprednisolona (8 mg/kg por 7 semanas) (20) não foi evidenciada modificação no percentual da mesialização de molares em ratos, submetidos a força ortodôntica de 30 cN.

Tabela 1. Descrição dos grupos, subgrupos dos Aines, dose mínima necessária para diminuir a taxa de movimentação dentária referente a estudos em modelos *in vivo* (mesialização de molares ou lateralização de incisivos), variação de força ortodôntica aplicada (Força cN) e referências bibliográficas (Ref.)

Grupos	Subgrupo	Dose necessária para diminuir movimentação dentária	Força(cN)	Ref.
Salicilatos	Ácido acetil salicílico Salicilatos não acetilados Salicilato de sódio Trissalicilato de magnésio Diflunisal	100 mg/kg, duas vezes ao dia, via oral ou injeções locais em molares de 17,5 – 35 mg/kg	35 - 100 cN	3
Ácido indolacético	Indometacina Sulindaco	4 mg/kg via oral	40 -100 cN	26, 40
Ácido Heteroarilacéticoococo	Diclofenaco sódico Diclofenaco potássico Tolmetina Aceclofenaco	4 mg/kg ou 10 mg/kg, via parenteral	4 mg/kg ou 10 mg/kg, via parenteral	7
Ácido Arilpropiónicos	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Cetoprofeno	30 mg/kg, duas vezes ao dia, via oral, por 5 dias	25 - 50 cN	33, 34, 37
Ácidos enólicos	Piroxicam Meloxicam Tenoxicam	### ### 20 mg, via oral, por 3 dias	### ### ###	#### ## 2
Coxibs	Celexocibe Valdecoxibe Rofecoxibe	1 mg/kg injeção local	100 cN	7
Paracetamol	Acetaminofeno	---	100 cN	30

Estudos não conclusivos (###); não foi observada influência na taxa de movimentação dentária independente da dose/via de administração ou força ortodôntica aplicada (—).


Conclusão

Medicamentos podem ter importante influência no percentual da movimentação dentária. A informação sobre o uso dos medicamentos é fundamental na discussão do plano de tratamento com os pacientes que serão submetidos à ortodontia (5). As classes de fármacos mais prescritos na clínica médica e odontológica incluem os anti-inflamatórios, antidepressivos, antiulcerativos e antimicrobianos de amplo espectro. Todo o medicamento de uso contínuo em patologias crônicas como asma, osteoporose ou doenças cardiovasculares deve ser alvo de atenção do ortodontista, não apenas pela possibilidade de interferirem na remodelação óssea ou na

movimentação ortodôntica, mas também porque os diversos efeitos secundários e adversos modificam a morfofisiologia dos tecidos bucais.

Os eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos e tromboxano) aumentam a velocidade da movimentação ortodôntica. O efeito contrário é observado no uso de anti-inflamatórios. Os hormônios corticoides, paratireoides e a tiroxina também aumentam a velocidade da movimentação dentária, fato não observado para o estrógeno que provavelmente a diminui.

Aspectos relacionados ao metabolismo basal do paciente e parâmetros farmacocinéticos dos fármacos como biodisponibilidade, tempo de meia vida, absorção e excreção devem ser

ponderados uma vez que a dose e o tempo de tratamento influenciam diretamente as respostas no osso e na movimentação ortodôntica. Embora os modelos experimentais *in vivo* e ensaios clínicos em humanos sejam reprodutíveis e corroboram nos resultados descritos na literatura, a relação entre dose do medicamento, cinética e força ortodôntica aplicada não é linear. Torna-se, portanto, evidente a convergência do profissional de saúde à individualização do tratamento ortodôntico em pacientes que façam uso crônico de anti-inflamatórios, avaliando-os com maior periodicidade quanto aos aspectos clínicos, radiográficos de sucesso ou insucesso do tratamento realizado. 

Referências Bibliográficas

- ANGELI, A., DOVIO, A., SARTORI, M. L. *et al.* Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann NY Acad. Sci.*, v. 966, p. 97-107, 2002.
- ARANTES, G. M., ARANTES, V., ASHMAWI, H. *et al.* Tenoxicam controls pain without altering orthodontic movement of maxillary canines. *Orthod. Craniofac. Res.*, v. 12, p. 14-9, 2009.
- ARIAS, O. R., MARQUEZ-OROZCO, M. C. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 130, p. 364-70, 2006.
- ASHCRAFT, M. B., SOUTHARD, K. A., TOLLEY, E. A. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod Dentofacial Orthop.*, v. 102, p. 310-9, 1992.
- BARTZELA, T., TÜRP, J. C., MOTSCHALL, E. *et al.* Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.*, v. 135, p. 16-26, 2009.
- BÖHL, M. V., MALTHA, J. C., HOFF, H. V. D. *et al.* Changes in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low continuous forces in beagle dogs. *Angle Orthodont.*, v. 74, n. 1, p. 16-25, Feb., 2004.
- DE CARLOS, F., COBO, J., DIAZ-ESNAL, B. *et al.* Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 129, p. 402-6, 2006.
- DIP, E. C., SILVA, A., PIENZNAUER, G. *et al.* Dietoterapia: O equilíbrio entre ômega 6 e ômega 3 no controle da inflamação e dor bucofacial. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 62, p. 256-9, 2005.
- FRACON, R., TEÓFILO, J., SATIN, R. *et al.* Prostaglandins and bone: Potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *Journal of oral science*, v. 50, n. 3, p. 247-52, 2008.
- GAENGLER, P., MERTE, K. Effects of force application on periodontal blood circulation: a vital microscopic study in rats. *J. Periodontal Res.*, v. 18, n. 1, p. 86-92, Jan., 1983.
- GAMEIRO, G. H., PEREIRA-NETO, J. S., MAGNANI, M. B. *et al.* The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *J. Clin. Orthod.*, v. 41, p. 73-8, 2007.
- GARLET, T. P., COELHO, U., SILVA, J. S. *et al.* Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movements in humans. *Eur. J. Oral Sci.*, v. 115, p. 355-62, 2007.
- GIUNTA, D., KELLER, J., NIELSEN, F. F. *et al.* Influence of indometacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 108, p. 361-6, 1995.
- GURTON, A. U., AKIN, E., SAGDIC, D. *et al.* Effects of PGI2 and TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.*, v. 74, p. 526-32, 2004.
- HLA, T., NEILSON, K. Human cyclooxygenase 2 cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 89, p. 7384-8, 1992.
- HUGHES, F. J., TURNER, W., BELIBASAKIS, G. *et al.* Effects of growth factors and cytokines on osteoclast differentiation. *Periodontol.*, v. 41, p. 48-72, 2006.
- ISAACSON, J. R. Your patients are on drugs [editorial]. *Angle Orthod.*, v. 70, p. 96, 2000.
- IWAMI-MORIMOTO, Y., YAMAGUCHI, K., TANNE, K. Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.*, v. 69, p. 365-71, 1999.
- KALE, S., KOCADERELI, I., ATILLA, P. *et al.* Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 125, p. 607-14, 2004.
- KALIA, S., MELSEN, B., VERNA, C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement

- in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod. Craniofac. Res.*, v. 7, p. 26-34, 2004.
21. KOKKINOS, P. P., SHAYE, R., ALAM, B. S. *et al.* Dietary lipids, prostaglandin E2 levels, and tooth movement in alveolar bone of rats. *Calcif. Tissue Int.*, v. 53, p. 333-7, 1993.
22. KRISHNAN, V., DAVIDOVITCH, Z. The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthod. Craniofac. Res.*, v. 9, p. 163-71, 2006.
23. LÁUDANO, O. M., CESOLARI, J. A., ES-NARRIAGA, J. *et al.* Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dig. Dis. Sci.*, v. 46, p. 779-84, 2001.
24. LEIKER, B. J., NANDA, R. S., CURRIER, G. F. *et al.* The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 108, p. 380-8, 1995.
25. MASELLA, R. S., MEISTER, M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 129, p. 458-68, 2006.
26. MOHAMMED, A. H., TATAKIS, D. N., DZIAK, R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 95, n. 231, p. 7, 1989.
27. NOXON, S. J., KING, G. J., GU, G. *et al.* Osteoclast clearance from periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, v. 120, n. 5, p. 466-76, Nov., 2001.
28. ONG, C. K., WALSH, L. J., HARBROW, D. *et al.* Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod.*, v. 70, p. 118-25, 2000.
29. ROBERTS, W. E., GOODWIN, W. C. JR., HEINER, S. R. Cellular response to orthodontic force. *Dent. Clin. N. Am.*, v. 25, n. 1, p. 3-17, Jan., 1981.
30. ROCHE, J. J., CISNEROS, G. J., ACS, G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod.*, v. 67, p. 231-6, 1997.
31. RYGH, P. Ultrastructural changes in tension zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, v. 70, n. 3, p. 269-281, Sep., 1976.
32. SAKUMA, Y., LI, Z., PILBEAM, C. C. *et al.* Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase - 2 by prostaglandin E(2) and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone*, v. 34, p. 827-34, 2004.
33. SANDY, J. R., FARNDALE, R. W., MEIKLE, M. C. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, v. 103, n. 3, p. 212-22, Mar., 1993.
34. SANDY, J. R., HARRIS, M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur. J. Orthod.*, v. 6, p. 175-82, 1984.
35. SEIBERT, K., ZHANG, Y., LEAHY, K. *et al.* Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 91, p. 12013-7, 1994.
36. TYROVOLA, J. B., SPYROPOULOS, M. N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int.*, v. 32, p. 365-71, 2001.
37. VAYDA, P., LOVELESS, J., MILLER, R. *et al.* The effect or short term analgesic usage on the rate of orthodontic tooth movement. *J. Dent. Res.*, v. 79, p. 614, 2000.
38. VAN LIMBORGH, J. A. New view on the control of the morphogenesis of the skull. *Acta Morphol. Neerl Scand.*, v. 8, p. 143, 1970.
39. WONG, A., REYNOLDS, E. C., WEST, V. C. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 102, p. 360-5, 1992.
40. ZHOU, D., HUGHES, B., KING, G. J. Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indometacin inhibition. *Arch Oral Biol.*, v. 42, p. 717-26, 1997.

Recebido em: 10/02/2010

Aprovado em: 15/04/2010

Etyene Castro Dip

Rua Flávio Pinto Severo, 282/108 - Engenho do Mato

Itaipu, Niterói/RJ, Brasil - CEP: 24344-070

E-mail: etyenedip@vm.uff.br