

**Mestrado Integrado em Medicina Dentária**  
**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**



**DOR NO MOVIMENTO DENTÁRIO ORTODÔNTICO – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Larissa de Jesus Silva Rocha

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Luísa Novais Maló de Abreu

Co-orientador: Mestre José Pedro Martinho Fernandes Caetano

Coimbra, 2022



**Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal**

**Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

**Dor no movimento dentário ortodôntico – revisão sistemática**

**Rocha, L.<sup>\*</sup>, Martinho, JP.<sup>\*\*</sup>, Abreu, AL.<sup>\*\*\*</sup>**

\* Aluna de Medicina Dentária, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

\*\* Instituto de Endodontia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

\*\*\* Instituto de Ortodontia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Dissertação submetida à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra como requisito para a obtenção do grau de Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Avenida Bissaya Barreto, Blocos de Celas

3000-075 Coimbra

Fax: +351 239402910

Telefone: +351 239484183

Correio eletrónico: larajesus1996@gmail.com

## Índice

Resumo .....	i
Abstract .....	i
Siglas e Acrónimos .....	iii
I. Introdução .....	1
II. Materiais e métodos .....	3
1. Protocolo .....	3
2. Critérios de elegibilidade .....	3
Desenho do estudo .....	3
Critérios de inclusão .....	4
Critérios de exclusão .....	4
Tipos de avaliação de resultados .....	5
3. Estratégia de pesquisa .....	5
Critérios de pesquisa .....	7
Seleção dos estudos .....	7
4. Extração dos dados .....	7
5. Avaliação do risco de viés e da qualidade dos estudos .....	8
III. Resultados .....	9
1. Seleção dos estudos .....	9
2. Avaliação da qualidade da metodologia pelo AMSTAR-2 .....	12
3. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE .....	13
IV. Discussão .....	15
V. Conclusões .....	18
VI. Agradecimentos .....	20
VII. Referências bibliográficas .....	20

## RESUMO

**Introdução:** Todos os procedimentos ortodônticos como colocação de separadores, colocação e ativações de arcos, remoção dos aparelhos fixos ou a aplicação de forças ortopédicas produzem dor. Durante o tratamento ortodôntico, substâncias como o paracetamol, ibuprofeno ou o ácido acetilsalicílico são utilizadas para diminuir o desconforto e dor associados ao processo inflamatório criado.

**Objetivos:** Esta revisão sistemática guarda-chuva pretende avaliar criticamente a qualidade geral da evidência demonstrada por revisões sistemáticas sobre a eficácia da utilização de medicação analgésica na dor provocada pelo movimento dentário ortodôntico.

**Materiais e Métodos:** A revisão foi realizada de acordo com o PRISMA e encontra-se a aguardar aceitação no PROSPERO (342307). Foram realizadas pesquisas nas bases de dados Medline via PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Web of Science Core collection, EMBASE e Google Scholar. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2012 e fevereiro de 2022 em idioma inglês. A avaliação qualitativa foi realizada com recurso às ferramentas AMSTAR-2 e GRADE.

**Resultados:** De um total de 885 estudos, foram extraídos para leitura integral 14 artigos, dos quais 7 artigos obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão, tendo sido incluídos na revisão sistemática.

**Conclusões:** O acetaminofeno e o ibuprofeno são eficazes não controlo da dor ortodôntica quando tomados entre 1 hora antes até 6 horas depois da consulta. Como a evidência existente quanto à eficácia na utilização de medicação analgésica no controlo da dor ortodôntica é de baixa a moderada qualidade, exigindo estudos de maior qualidade que permitam retirar ilações.

**Implicações clínicas:** O acetaminofeno é o analgésico preferencial dado que não interfere com o movimento dentário ortodôntico.

**Palavras-Chave:** dor, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, paracetamol, movimento dentário ortodôntico, inflamação asséptica

## **ABSTRACT**

**Introduction:** All orthodontic procedures such as separator placement, placement and activation of orthodontic archwires, removable or fixed appliances, or orthopaedic forces application produce pain. During orthodontic treatment, substances such as paracetamol, ibuprofen or acetylsalicylic acid are used to reduce discomfort and pain associated with the inflammatory orthodontic process.

**Objectives:** This umbrella systematic review is intended to critically assess the overall quality of evidence of systematic reviews on the efficacy of using analgesic medication for pain caused by orthodontic tooth movement.

**Materials and Methods:** The systematic review was carried out in accordance with PRISMA and is awaiting acceptance in PROSPERO (342307). Research was carried out the databases: Medline via PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Web of Science Core collection, EMBASE and Google Scholar. Studies published between January 2012 and February 2022 in English were included. The qualitative assessment was carried out using the AMSTAR-2 and GRADE tools.

**Results:** From a total of 885 studies, 14 articles were extracted for full reading, of which 7 articles met the inclusion and exclusion criteria and were included in the systematic review.

**Conclusions:** Acetaminophen and ibuprofen are effective in controlling orthodontic pain when taken between 1 hour before up until 6 hours after the orthodontic appointment. As the existing evidence regarding the efficacy in the use of analgesic medication in the control of orthodontic pain is of low to moderate quality, this requires higher quality studies to draw safer conclusions.

**Clinical Implications:** Acetaminophen is the analgesic of choice as it does not interfere with the orthodontic tooth movement.

**Keywords:** pain, analgesic, non-steroidal anti-inflammatory, paracetamol, orthodontic tooth movement, aseptic inflammation

## **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

AINEs - anti-inflamatórios não esteroides

CGRP - Peptídeo relacionado com o gene da Calcitonina

COX - cicloxigenase

NFP - proteína do neurofilamento

NPY - neuropeptídeo Y

PGs - prostaglandinas

SP - Substância P

VIP - Peptídeo intestinal vasoativo

## I. INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão real ou potencial do tecido<sup>1</sup>. É uma resposta subjetiva, apresentando variações individuais significativas e depende de fatores como idade, sexo, limiar de dor pessoal, intensidade da força aplicada, estado emocional no momento, stress, diferenças culturais e experiências anteriores de dor<sup>2</sup>. Ela é um efeito comum presente durante o tratamento ortodôntico, particularmente associada às consultas de colocação e de ativação da aparatologia, sendo a principal razão para o desejo de se querer descontinuar o tratamento<sup>3</sup>. Pode-se afirmar que existe uma relação não linear entre idade, sexo, estado psicológico e histórico cultural na percepção da dor após a colocação de aparelhos ortodônticos e esses fatores devem ser considerados antes do início do tratamento<sup>4</sup>.

O movimento dentário ortodôntico é resultante da aplicação de forças mecânicas aos dentes e ocorre através de alterações adaptativas dos tecidos afetados. Os dentes sob o efeito de forças ortodônticas controladas deslocam-se através de áreas de reabsorção direta frontal no lado do movimento, com a simultânea aposição óssea no lado oposto ao movimento, numa tentativa de manter constantes as dimensões do espaço periodontal<sup>5</sup>.

As forças ortodônticas são estímulos mecânicos que desencadeiam uma série de reações teciduais no ligamento periodontal e no osso alveolar, cuja remodelação é facilitada em grande parte por reações inflamatórias assépticas. Os tecidos periodontais sujeitos a forças de pressão no lado do movimento e a forças de tensão no lado oposto ao do movimento, remodelam por mecanismos de reabsorção e aposição óssea, permitindo o deslocamento dentário<sup>6,7</sup>. O estudo do movimento ortodôntico feito com base em métodos histológicos apoia-se no conceito de pressão-tensão do movimento que está na base da teoria do fluxo sanguíneo. Apesar desta teoria não ser atualmente considerada indiscutível<sup>8,9</sup>, a nomenclatura ainda é utilizada com objetivos descritivos e pedagógicos.

Todos os procedimentos ortodônticos como colocação de separadores, colocação e ativações de arcos, remoção dos aparelhos fixos ou a aplicação de forças ortopédicas produzem dor. Os doentes descrevem os diversos desconfortos sentidos como sensação de pressão, de tensão e sensibilidade dentária e dor propriamente dita<sup>10</sup>.

A presença de dor foi relatada em 70% a 94% dos doentes sujeitos a tratamento ortodôntico, quer fixo quer removível, estando os aparelhos fixos associados a uma maior intensidade de dor. Durante o tratamento com aparelhos fixos, a dor geralmente aumenta gradualmente duas horas após a colocação do arco, com o pico às 24 horas, diminuindo gradualmente posteriormente. No entanto, a sensação dolorosa pode prolongar-se por dois dias a uma semana ou mesmo por um período de tempo maior<sup>1</sup>.



Nos casos de lesões assépticas que decorram sem a presença de patógenos, a inflamação aguda presente tem como objetivo a reparação tecidual. As moléculas libertadas por células em processo de morte, produtos da degradação da matriz extracelular e produtos da cascata proteolítica ativada pela lesão vascular estão envolvidos no processo inflamatório e são detetados quer por macrófagos residentes nos tecidos, quer por nociceptores que despoletam a sensação de dor na área afetada<sup>11</sup>. As fibras nervosas periféricas participam também no processo inflamatório neurogénico que envolve a libertação de neuropeptídeos após a estimulação das terminações nervosas aferentes<sup>3</sup>. A libertação de mediadores bioquímicos algógenos como substância P (SP), histamina, encefalina, dopamina, serotonina, glicina, glutamato, ácido gama-amino butírico, prostaglandinas (PGs), leucotrienos e citocinas provoca alterações do fluxo sanguíneo e uma resposta hiperálgica com sensação de dor<sup>1,3,12</sup>.

Segundo Burstone (1962) a resposta dolorosa à força aplicada tem um efeito inicial imediato associado à compressão do ligamento periodontal e um efeito retardado devido à hiperalgesia do ligamento<sup>4</sup>. Também segundo o autor, o grau de perceção da dor em resposta à intensidade da força aplicada pode ser categorizado em 3 condições: (1) o doente não tem consciência da dor, a menos que o ortodontista manipule os dentes para serem movidos pelo aparelho; (2) a dor ou desconforto causado pelo ato de pressionar ou morder com força ocorre geralmente na primeira semana após a colocação do aparelho fixo e (3) o doente é incapaz de mastigar alimentos de consistência normal<sup>4</sup>.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são a classe mais importante de supressores da produção de prostanoides, inibindo as enzimas COX-1 e COX-2 (ciclooxigenases) responsáveis pela modelação da síntese das prostaglandinas no ciclo do ácido araquidónico<sup>13,14</sup>. Eles têm efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios e a sua dosagem depende da patologia à qual se destinam<sup>14</sup>.

Durante o tratamento ortodôntico, substâncias como o paracetamol, ibuprofeno ou ácido acetilsalicílico são utilizadas para diminuir o desconforto e dor associados ao processo inflamatório criado. No caso particular do movimento dentário ortodôntico, estes medicamentos são tomados incidentalmente por automedicação<sup>14</sup>, uma vez que são facilmente acessíveis em muitos países sem que haja necessidade de receituário<sup>15</sup>. De referir, contudo, que estes medicamentos têm efeitos adversos para os doentes, uma vez que a diminuição do conteúdo de algumas PGs leva a uma diminuição da taxa de movimento dentário<sup>15,16</sup>, sendo de questionar a utilização de AINEs no alívio da dor ortodôntica. As PGs, tais como as PGE1 e PGE2, são importantes mediadores da reabsorção óssea, e tem sido sugerido que a supressão de sua atividade com AINEs pode afetar o rácio de movimento ortodôntico<sup>17</sup>.

O ácido acetilsalicílico, mais conhecido como aspirina, é o anti-inflamatório não esteróide mais utilizado, não só pelo seu efeito analgésico e antipirético, mas também pelo seu efeito protetor do sistema cardiovascular e pelas propriedades antiagregantes plaquetares<sup>18</sup>.

O acetaminofeno ou paracetamol é uma molécula de primeira escolha, não opióide e sintética, devido ao seu perfil de segurança. Ele é utilizado nomeadamente em doentes idosos com osteoartrite devido ao seu baixo risco cardiovascular e em situações de dor dentária ou pós-operatória oral em crianças, para as quais o ácido acetilsalicílico é contraindicado<sup>18</sup>. O acetaminofeno não tem ação anti-inflamatória porque não inibe a síntese de COX-1 e COX-2. Inibe, contudo, a nível central e através da COX-3 a secreção das PGE1 e PGE2, mecanismo que explica o seu efeito antipirético<sup>19</sup>. Na medicina dentária, ele é tão eficaz como o ácido acetilsalicílico ou o ibuprofeno, sendo prescrito na dor ortodôntica dado que não tem efeitos anti-inflamatórios<sup>20</sup>. Já moléculas como o ibuprofeno, além de aliviar a dor, atrasam o movimento ortodôntico devido ao seu efeito anti-inflamatório<sup>20</sup>.

Deste modo, o objectivo desta revisão sistemática guarda-chuva é avaliar criticamente a qualidade geral da evidência demonstrada por revisões sistemáticas sobre a eficácia da utilização de medicação analgésica na dor provocada pelo movimento dentário ortodôntico.

## **II. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **1. Protocolo**

Para realizar esta revisão sistemática foram seguidas as diretrizes dos principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). O protocolo foi registado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), aguardando aceitação com o ID 342307 (*in review*).

### **2. Critérios de elegibilidade**

#### Desenho do estudo

Esta revisão guarda-chuva inclui revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram ensaios clínicos randomizados (*randomized clinical trial*, RCT) e estudos em experimentação animal.

Os RCTs fornecem a melhor evidência científica sobre a eficácia das intervenções médicas<sup>21</sup>. Estudos randomizados e cegos conseguem demonstrar causalidade, eliminam fatores de

confusão e erro, assim como eliminam também a possibilidade dos resultados obtidos terem sido causados por outro tipo de tratamentos ou por enviesamentos<sup>22</sup>.

De igual modo, no sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) para classificação da qualidade da evidência e da força das recomendações das revisões sistemáticas, os RCTs são considerados como tendo a evidência de mais alta qualidade que suportam as estimativas dos resultados das intervenções analisadas<sup>23</sup>.

Já os testes em animais são essenciais para avaliar a segurança dos medicamentos, vantagens que estes modelos proporcionam à investigação. A utilização de alternativas não animais é útil, mas nem sempre oferece a hipótese de estudar mecanismos biológicos que ocorrem nos seres vivos. Concomitantemente, muitas agências reguladoras exigem a utilização de modelos animais para testar determinados aspetos de medicamentos experimentais<sup>24</sup>.

#### Crítérios de inclusão

1. Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise.
2. Estudos em humanos.
3. Estudos em animais.
4. Estudos com administração sistémica ou local de medicamentos analgésicos.
5. Pesquisa efetuada em 3 ou mais bases de dados.
6. Estudos em língua inglesa, portuguesa, espanhola e francesa.

#### Crítérios de exclusão

1. Revisões narrativas.
2. Estudos com a utilização de técnicas analgésicas não medicamentosas.
3. Publicações sob a forma de cartas ao editor, editoriais, comentários, resumos de conferências, pósteres, teses, monografias, artigos ainda não aceites para publicação e artigos que não se encontrem em formato integral disponível.
4. Publicações que não obedecem aos critérios de inclusão.
5. Estudos que não especifiquem os parâmetros de interesse.
6. Estudos laboratoriais.

7. Dor relacionada com exodontias ou procedimentos cirúrgicos necessários ao tratamento ortodôntico.

### Tipos de avaliação de resultados

Esta revisão sistemática guarda-chuva incluirá os resultados relacionados com a diminuição ou eliminação da dor ortodôntica, bem como os efeitos dos medicamentos estudados no tempo de tratamento e na taxa de movimento ortodôntico.

### **3. Estratégia de pesquisa**

Nesta revisão, a questão da pesquisa foi formulada de acordo com o modelo PICO (população, intervenção, comparação, resultado): “*Serão os diferentes tipos de medicação analgésica e anti-inflamatória eficazes na diminuição da dor associada à inflamação produzida pelo movimento dentário ortodôntico?*” (Quadro 1).

**Quadro 1 - Questão PICO**

<b>População (P)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doentes com algum tipo de maloclusão com necessidade de tratamento ortodôntico fixo</li> <li>- Animais sujeitos a movimento dentário ortodôntico</li> </ul>
<b>Intervenção (I)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos sujeitos a tratamento ortodôntico com medicação analgésica ou anti-inflamatória associada</li> <li>- Movimento dentário ortodôntico experimental com medicação analgésica ou anti-inflamatória associada</li> </ul>
<b>Comparação (C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos sujeitos a tratamento ortodôntico sem medicação analgésica ou anti-inflamatória associada ou com a administração de placebo</li> <li>- Movimento dentário ortodôntico experimental sem medicação analgésica ou anti-inflamatória associada</li> </ul>
<b>Resultados (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primários: Eliminação ou alívio da dor ortodôntica</li> <li>Secundários: Diminuição da taxa de movimento dentário</li> <li style="padding-left: 40px;">Aumento do tempo de tratamento</li> <li style="padding-left: 40px;">Paragem do movimento</li> </ul>

A pesquisa para a elaboração da revisão sistemática foi realizada em 6 bases de dados: Medline via PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Embase ([www.embase.com](http://www.embase.com)), Web of Science Core Collection ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>), Google Scholar (<https://scholar.google.com>) e Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>).

A estratégia de pesquisa utilizada recorreu ao uso conjugado de palavras Mesh (*medical subject headings*) e termos livres. Quando possível utilizou-se o filtro *systematic review*, com limitação temporal 2012 a 2022 (Quadro 2). As referências bibliográficas dos estudos selecionados foram avaliadas para identificação de referências adicionais.

**Quadro 2** – Chaves de pesquisa utilizadas nas bases de dados consultadas

Base de dados	Chave de Pesquisa
<b>MEDLINE via PubMed</b>	(pain [Mesh]) AND (analgesics [Mesh] OR painkillers OR anti-inflammatory agents, non-steroidal [Mesh] OR paracetamol [Mesh] OR acetaminophen [Mesh] OR pain relief drugs) AND (orthodontic tooth movement OR aseptic inflammation)
<b>Google Scholar</b>	pain, analgesics, painkillers, anti-inflammatory agents, paracetamol, acetaminophen, pain relief drugs, orthodontic tooth movement, aseptic inflammation, systematic review, overview, meta-analysis
<b>Web of Science Core Collection</b>	TS= (pain) AND TS= (analgesics OR painkillers OR non-steroidal anti-inflammatory drugs OR paracetamol OR acetaminophen OR NSAIDs) AND TS= (orthodontic tooth movement OR aseptic inflammation)

<b>EMBASE</b>	('pain'/exp OR pain) AND ('orthodontic tooth movement'/exp OR 'orthodontic tooth movement') AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2022]/py
<b>Science Direct</b>	(pain) AND (analgesics OR painkillers OR non-steroidal anti-inflammatory agents OR paracetamol OR acetaminophen OR pain relief drugs) AND (orthodontic tooth movement OR aseptic inflammation)
<b>Cochrane Library</b>	(pain) AND (analgesics OR painkillers OR non-steroidal anti-inflammatory agents OR paracetamol OR acetaminophen OR pain relief drugs) AND (orthodontic tooth movement OR aseptic inflammation)

#### Critérios de pesquisa

Estudos em língua inglesa, portuguesa, espanhola e francesa publicados entre janeiro de 2012 e fevereiro de 2022 identificados por pesquisa realizada em fevereiro de 2022 e atualizada em junho de 2022.

#### Seleção dos estudos

A seleção inicial dos estudos foi feita através da triagem dos títulos e resumos dos artigos. Os textos completos foram extraídos quando os resumos eram relevantes ou estavam indisponíveis. A análise da literatura e a seleção de dados foram efetuadas por dois investigadores independentes (L.R. e J.P.M.). Qualquer discordância sobre a inclusão de um estudo na revisão guarda-chuva foi resolvida por meio de discussão com um terceiro investigador independente (L.M.).

As referências duplicadas foram removidas através da ferramenta Mendeley v1.19.4 (Mendeley Ltd, Londres, Reino Unido), que também foi utilizada também na organização das referências bibliográficas.

#### **4. Extração de dados**

Os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram processados para a extração de dados. Os dados extraídos foram os seguintes: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, registo, estratégia de pesquisa, restrições de linguagem, data da pesquisa, número de ensaios e tipo, avaliação do risco de viés, qualidade da evidência, idade

dos participantes, intervenção, comparação, *outcomes*/resultados primários e secundários e conflitos de interesse.

## **5. Avaliação do risco de viés e da qualidade dos estudos**

A avaliação da qualidade da metodologia dos estudos selecionados é obrigatória para a compreensão dos resultados da revisão sistemática. Esta foi feita por dois revisores independentes (L.R. e J.P.M.) que avaliaram a qualidade de cada estudo através da ferramenta AMSTAR-2. Esta tem uma lista de verificação com 16 itens e é usada como guia na elaboração de revisões sistemáticas ou na avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas de RCTs e não RCTs:

Q 1: As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?

Q 2: O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da sua realização e que o relatório justificava quaisquer desvios significativos do protocolo?

Q 3: Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

Q 4: Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?

Q 5: Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicado?

Q 6: Os autores da revisão realizaram a extração dos dados em duplicado?

Item 7: Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?

Q 8: Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?

Q 9: Os autores da revisão usaram uma ferramenta adequada para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos na revisão?

Q 10: Os autores da revisão informaram sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?

Q 11: Se a meta-análise se justificava, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

Q 12: Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB nos estudos individuais nos resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?

Q 13: Os autores da revisão consideraram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Q 14: Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Q 15: Se a síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão efetuaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Q 16: Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?<sup>25</sup>

A avaliação da qualidade das evidências e a força das recomendações dos estudos incluídos foi feita com a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment*) que ajuda os investigadores a extrair a informação necessária de um modo reproduzível, incrementando também a transparência, uma vez que os 5 itens usados na avaliação estão claramente identificados:

1. Risco de viés.
2. Inconsistência.
3. Ausência de retitude.
4. Imprecisão.
5. Viés de publicação<sup>26</sup>

### III. RESULTADOS

Os resultados (*outcomes*) primários avaliados foram a eliminação ou alívio da dor produzida pelo movimento dentário ortodôntico.

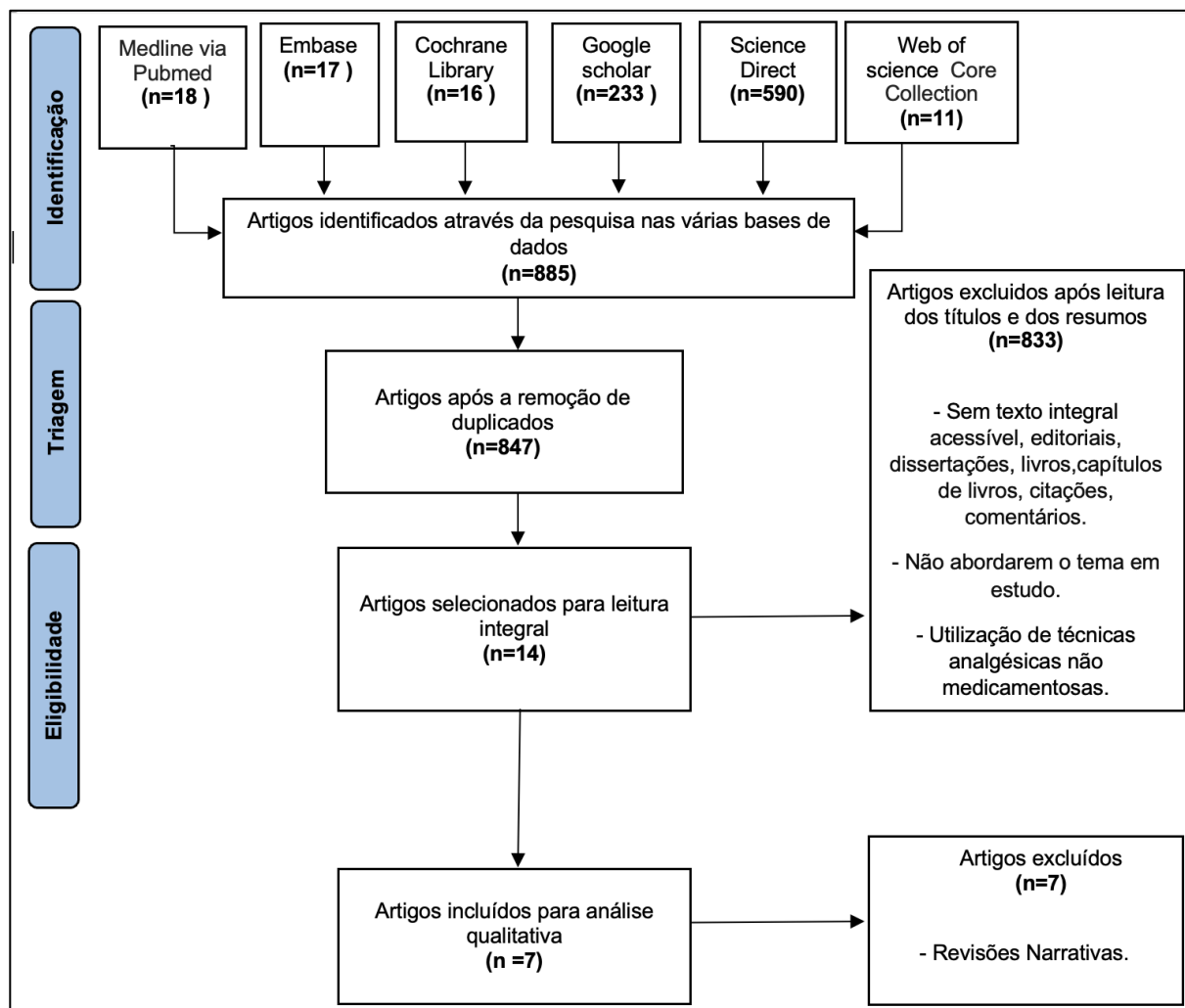
Os resultados secundários avaliados foram a diminuição da taxa de movimento, o aumento do tempo de tratamento e a paragem do movimento.

#### 1. Seleção dos estudos

A pesquisa nas bases de dados da PubMed, Embase, Science Direct, Web of Science, Google Scholar e Cochrane resultou num total de 885 artigos. Após a extração dos duplicados (n=38) efetuada pelo Mendeley v1.19.4 restaram 847 artigos. Destes 847 artigos, após a leitura do título e resumo foram eliminados 833 artigos por não estarem de acordo com o tema e os critérios de inclusão do estudo, restando 14 artigos para análise. Após a leitura dos 14 artigos em formato integral, foram excluídos 7 artigos por serem revisões narrativas, restando 7 artigos para análise qualitativa (Fig. 1).

O resumo dos dados referentes aos 7 estudos selecionados encontra-se no Quadro 3.





**Figura 1** – Diagrama de fluxo da identificação dos artigos incluídos na revisão sistemática de acordo com as diretrizes do PRISMA.

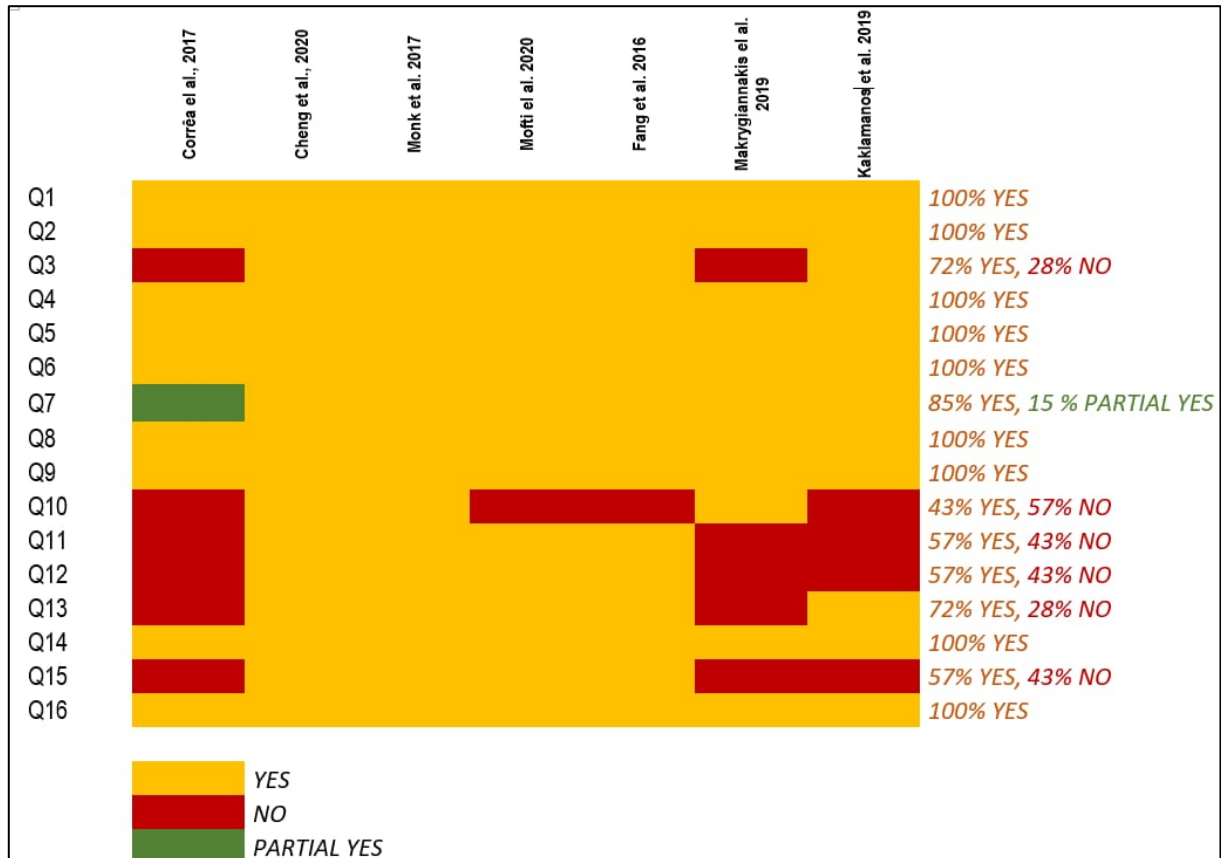
**Quadro 3 – Resumo das características dos estudos selecionados.**

Nome do autor/título da publicação	Desenho de estudo	Registro	Estratégia de pesquisa	Restrições de linguagem	Data de pesquisa	Nº de ensaios e desenhos	Avaliação do risco de vies	Qualidade da evidência	Idade dos participantes	Intervenção	Comparação	Outcomes primários	Outcomes secundários	Conflitos de interesse
Cheng et al., 2020 <sup>7</sup>	RS e MA	ICTRP	PE(3)	Sem restrições	Dezembro de 2019	RCT (12)	Rob-2		Não registrado	Administração de AINES após a aplicação de forçamentos ortodônticos	Grupo placebo	Efeito do alívio da dor		Sem conflitos de interesse
Corrêa et al., 2017 <sup>11</sup>	RS	Não registrado	PE(8)	Sem restrições	Dezembro de 2015	(6)	Cericato et al. (2015)		(Animais)	Administração de AINES após a aplicação de forçamentos ortodônticos	Grupo controle; solução de salicilato de cálcio, solução de carboxime-ticelulose, sem uso de AINES	Taxa de movimento dentário, distância movida, duração total do tratamento ortodôntico		ND
Fang et al., 2016 <sup>9</sup>	RS e MA	Não registrado	PE(8) PM	Inglês	Agosto de 2014	RCT (5)	STATA 11.0		(Animais)	Administração sistemática de AINES	Comparação com grupo controle/ placebo; sem AINES; diferentes doses ou duração dos mesmos AINES	Taxa de movimento dentário ortodôntico		ND
Kaklamanos et al., 2019 <sup>10</sup>	RS	Não registrado	PE (8) PM	Sem restrições	Junho de 2019	(7)	SVRICLE		(Animais)	Administração sistemática de AINES	Comparação com grupo placebo ou outro analgésico, intervenção			Sem conflitos de interesse
Makrygiannakis et al., 2019 <sup>15</sup>	RS	PROSPERO	PE (8) PM	Sem restrições	Outubro de 2018	RCT (14)	SVRICLE	GRADE	(Animais)	Administração sistemática de AINES	Comparação com grupo placebo ou nenhuma intervenção	Taxa de movimento dentário ortodôntico		Sem conflitos de interesse
Mofit et al., 2020 <sup>11</sup>	RS e MA	Não registrado	PE (4) PM	Inglês	Fevereiro 2020	RCT (17)	Rob-2		12-30	Administração sistemática de AINES	Comparação com grupo placebo ou outro analgésico, intervenção	Intensidade ou alívio da dor relatada pelo participante, medido numa escala visual analógica (VAS)	Os efeitos colaterais comuns do uso de AINES (alergias, asma, ulceração gástrica, hipertensão, hemorragia, problemas cardíacos congestivos, insuficiência renal e aterosclerose, potencial interferência no movimento dentário)	ND
Monk et al., 2017 <sup>12</sup>	RS e MA	Não registrado	PE (7)	Sem restrições	Junho de 2017	RCT (83)			Sem restrição de idade	Administração de analgésicos opióides; qualquer fármaco anti-inflamatório não esteróide (AINE); paracetamol; anestésico local	Comparação entre com um placebo ou a mesma intervenção com dose, intensidade ou intervalo de tempo diferente	Intensidade ou alívio da dor relatada pelo participante, medido numa escala visual analógica (VAS)	Análise de resgate (alívio alternativo da dor tomado ou prescrito, incluindo dose e tempo, após o último tratamento ortodôntico). Efeitos adversos do tratamento da dor ortodôntica devido à dor experimental	Sem conflitos de interesse

**Legenda – ND – Não declarado, PE-Pesquisa eletrônica, PM-Pesquisa manual**

## 2. Avaliação da qualidade da metodologia pelo AMSTAR-2

A qualidade da metodologia efetuada pelo preenchimento de 16 perguntas presentes na lista de verificação do AMSTAR-2 demonstrou que os 7 estudos têm no cômputo geral uma qualidade de metodologia elevada. O gráfico com os resultados da avaliação de cada estudo está representado pela Fig. 2.



**Figura 2** – Avaliação da qualidade da metodologia pelo AMSTAR-2.

### 3. Avaliação da qualidade de evidência pelo GRADE

A qualidade da evidência efetuada pela ferramenta GRADE, baseou-se na avaliação de 5 parâmetros descritos anteriormente em cada uma das 7 revisões sistemáticas incluídas no estudo, para posterior classificação da qualidade da evidência em elevado, moderado, baixo e muito baixo. Os 7 estudos avaliados apresentaram uma qualidade de evidência moderada. A Tab. 1 apresenta a síntese dos resultados do uso desta ferramenta e o somatório da evidência está na Tab. 2.

**Tabela 1 – GRADE/Evidência de perfis**

Nº de estudos (Desenho)	Limitações	Inconsistência	Ambiguidade	Publicação de viés	Imprecisão
RCTs(5)	Sem limitações graves	Inconsistenci muito grave	ambiguidade grave	Não detetável	Sem imprecisão grave
RCTs(6)	Limitação grave	Inconsistência muito grave	Ambiguidade grave	Não detetável	Sem imprecisão grave
RCTs(7)	Limitação muito grave	Inconsistência muito grave	Sem ambiguidade grave	Não detetável	Sem imprecisão grave
RCTs(12)	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Ambiguidade grave	Não detetável	Sem imprecisão grave
RCTs(14)	Limitação grave	Inconsistência muito grave	Ambiguidade grave	Não detetável	Imprecisão grave
RCTs(17)	Sem limitação	Inconsistência muito grave	Ambiguidade grave	Não detetável	Sem imprecisão
RCTs(32)	Sem limitação	Inconsistência muito grave	Ambiguidade grave	Não detetável	Sem imprecisão

**Tabela 2 – Somatório das evidências**

<b>Placebo</b>	<b>Analgésicos/AINEs</b>	<b>Risco relativo(95%CI)</b>	<b>Qualidade</b>
10	10	RR 1.39 (-3.06-0.29)	Moderada
45	45	Não detetável	Moderada
48	48	Não detetável	Moderada
39	39	RR 1.34 (-1.93, - 0,74)	Moderada
10	10	Não detetável	Moderada
241	241	RR 3.57 (0.74, 6.39)	Moderada
69	69	Não detetável	Moderada

#### IV. DISCUSSÃO

No movimento ortodôntico, a transdução da força aplicada pelas células dos tecidos periodontais produz uma inflamação asséptica, mediada por uma variedade de citocinas inflamatórias e não representa nenhuma condição patológica<sup>33</sup>. Contrariamente à inflamação crônica pura, na qual a persistência do estímulo nocivo mantém respostas inflamatórias de longa duração, levando à lesão dos tecidos, a expressão de mediadores inflamatórios após a aplicação de forças ortodônticas é transiente e essencial ao movimento dentário, facto a ter em consideração quando as drogas anti-inflamatórias são capazes de o bloquearem<sup>34</sup>.

O ligamento periodontal tem uma complexa rede nervosa com origem em ramos periféricos do nervo trigémio (nervos alveolar superior e inferior) que o penetram a partir do forame apical e dos canais de Volkmann do osso alveolar. Todas as fibras nervosas ramificam amplamente e as células nervosas das suas terminações livres e dos corpúsculos de Ruffini-*like* estão relacionadas com a nociceção e a mecanorreção, particularmente no que diz respeito ao tato e à pressão<sup>35</sup>. Em condições fisiológicas normais, estes recetores estão quiescentes e contêm vários neuropeptídeos como o SP e o Peptídeo relacionado com o gene da Calcitonina (CGRP)<sup>36</sup>.

Sob a aplicação de forças, a matriz extracelular do ligamento periodontal distorce, mecanismo que conjuntamente com o deslocamento do fluido periodontal, provoca a deformação das fibras nervosas dos nervos periféricos participantes na inflamação neurogénica<sup>37</sup>. O processamento de informações complexas decorrentes de aplicação de forças mecânicas ortodônticas induz o recrutamento de neurónios que atuam por meio de mediadores químicos, moduladores da resposta efetora ao estímulo<sup>36</sup>. Qualquer estímulo nocivo ativa os recetores nocitativos aferentes, levando à sua despolarização. As terminações nervosas aferentes são, então, estimuladas a libertar os neuropeptídeos vasoativos como a taquiquinina SP, o Peptídeo intestinal vasoativo (VIP) ou o CGRP, iniciando a resposta inflamatória reativa<sup>37</sup>. Deste modo, os neuropeptídeos libertados são responsáveis pela promoção de uma resposta dolorosa<sup>36</sup>.

O estudo de Kato et al. (1996) sobre a distribuição de fibras nervosas contendo proteína do neurofilamento (NFP), CGRP, VIP e neuropeptídeo Y (NPY) verificou um aumento na quantidade de NFP e CGRP contidos nas fibras nervosas tanto no lado de pressão como no lado de tensão do movimento, 3 dias de aplicação da força, com retorno aos valores normais após os 14 dias. O estudo concluiu que NFP, CGRP, VIP e NPY presentes nas fibras nervosas desempenham um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo, na remodelação tecidual e modulação da percepção dolorosa durante a movimentação dentária<sup>38</sup>.

Os neuropeptídeos promovem a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular; a migração de leucócitos e o extravasamento de plasma para o espaço intersticial; estimulam a proliferação das células endoteliais e dos fibroblastos; regulam positivamente a expressão das moléculas de adesão presentes nas células endoteliais e atuam como neurotransmissores ao nível dos nervos sensoriais do ligamento<sup>37,45</sup>, estabelecendo a ligação entre o estímulo nocivo e a resposta bioquímica do sistema.

A SP é largamente responsável pela vasodilatação, pela alteração da permeabilidade endotelial<sup>39</sup> e pelo extravasamento das proteínas do plasma, eventos da inflamação neurogénica<sup>40</sup>. Após ativação dos nociceptores, a SP é libertada, acumula no ligamento periodontal e vai ligar-se ao recetor celular neuroquinina-1 presente nos vasos sanguíneos<sup>41</sup>. Esta interação com as células endoteliais promove a rápida vasodilatação com a formação de fendas nas paredes dos vasos que permitem o extravasamento de plasma<sup>42</sup>. A SP também atua sobre os mastócitos e leucócitos, estimulando a secreção por estes de histamina, serotonina e PGs que atuam na manutenção do extravasamento a longo prazo<sup>43</sup>.

A CGRP libertada após estimulação e ativação dos terminais aferentes produz vasodilatação e potencia os efeitos da SP, contribuindo também para a resposta inflamatória neurogénica<sup>39</sup>. Induz também a formação de tecido ósseo, estimulando a proliferação de osteoblastos e inibindo a atividade dos osteoclastos<sup>44,45</sup>. A ativação dos seus recetores presentes nos osteoblastos, monócitos, linfócitos e mastócitos leva à amplificação da sinalização intra e intercelular, o que se traduz também na síntese e secreção de mais citocinas com a IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>45</sup>.

A libertação de mediadores químicos como a histamina e a bradiquinina associada a libertação de PGE<sub>2</sub>, Prostaglandina F $\alpha$  (PGF $\alpha$ ) e Prostaciclina<sup>46</sup>, também é responsável pela sensibilização dos nociceptores e consequentemente pela hiperalgesia no local sujeito à agressão ou aplicação de força<sup>47,48</sup>. A dor tem aqui um papel fundamental, dado que obriga à diminuição da atividade da parte do corpo afetada.

A ativação ortodôntica reduz a proprioção e a capacidade dos doentes discriminarem a sensibilidade dolorosa por 4 dias, o que se traduz na diminuição do limiar de dor e na interrupção de mecanismos normais associados à proprioção no ligamento periodontal<sup>49</sup>.

Dado que a dor é deste modo um efeito colateral comum no tratamento ortodôntico devido à criação da resposta inflamatória reativa, métodos farmacológicos de alívio da dor têm sido investigados. Existe, no entanto, alguma incerteza entre os ortodontistas sobre quais analgésicos mais adequados e se a analgesia preventiva é benéfica<sup>32</sup>.

Os AINEs podem suprimir as respostas inflamatórias bioquímicas e aliviar a dor. Eles atuam na síntese das PGs, aumentando os níveis das metaloproteinases MMP-9 e MMP-2 e

concomitantemente estimulando a sua atividade. Facto que leva à redução da síntese de pró-colagénio. Este mecanismo está dependente, tal como dito anteriormente, da inibição da atividade das cicloxigenases com conseqüente alteração vascular e remodelação do colagénio da matriz extracelular, levando a uma diminuição da taxa de movimento dentário<sup>50</sup>. Tal facto levou a que fosse introduzido no mercado o rofecoxib, inibidor da COX-2, sem efeito na PGE1, entretanto retirado do mercado em 2004 após ter sido detectada a sua associação com enfartes e derrames.

A diminuição da taxa de movimento dentário pelo celecoxib, inibidor da COX-2, tem o seu pico às 2-3 semanas e não teve relação com a dosagem da medicação. Esta inibição pode ocorrer devido à diminuição de osteoclastos ativos, o que retarda o movimento ortodôntico. Também a tensão constante a que estão sujeitos os animais dos modelos experimentais em rato, devido a injeções repetidas e à aplicação de força por largos períodos de tempo, pode despertar a resposta ao stress, estimulando a síntese de glicocorticoides endógenos e, conseqüentemente, a inibição da renovação óssea<sup>51</sup>.

A noção de que os analgésicos reduzem a dor quando tomados após a ativação no tratamento ortodôntico quando comparada com a ausência de medicação analgésica ou com a toma de um placebo tem uma evidência moderada. A evidência que demonstra uma eficácia diferente entre a toma de AINEs e paracetamol às 2, 6 ou 24 horas após o tratamento é de baixa qualidade. Também evidência de qualidade muito baixa sugere que o ibuprofeno preventivo proporciona melhor alívio da dor em 2 horas do que o ibuprofeno tomado após o tratamento, não havendo, no entanto, diferença significativa nas tomas às 6 ou 24 horas. Evidência de baixa qualidade demonstra que não há diferença entre a utilização de AINEs tópicos versus anestésicos locais. Evidência de muito baixa qualidade não mostrou existir diferença entre a toma de ibuprofeno e a toma de paracetamol<sup>32</sup>.

Cheng e col. (2020) determinaram existir uma evidência moderada relativamente à eficácia no controlo da dor ortodôntica a curto prazo com a toma de ibuprofeno quando comparada com a toma de placebo em diferentes horários. O uso de AINEs tem um efeito analgésico estatisticamente significativo e, de entre estes, o naproxeno é aquele que demonstra uma maior eficácia analgésica às 2 h e às 6 h, com o prolongar do efeito até 24 h quando comparado com ibuprofeno e acetaminofeno. O ibuprofeno e naproxeno são ambos de efeito analgésico estável que poderia pico às 6 h, enquanto o efeito analgésico do paracetamol aumenta de forma constante de 2 h a 24 h<sup>27</sup>. O estudo destes autores demonstrou também que a dosagem óptima de analgésico é de 400mg de ibuprofeno e 600 mg de acetaminofeno 1 hora antes da consulta de ortodontia até 6 horas depois<sup>27</sup>.



Ngan et al. (1994) demonstraram que a dor é sentida 4 horas após a colocação do arco ortodôntico ou de um separador, atinge o pico às 24 horas, desaparecendo progressivamente ao longo de uma semana. Durante este período de tempo, o recurso a analgésicos poderá ajudar o doente a controlar a dor, mantendo a adesão deste ao tratamento<sup>52</sup>.

Não é possível deixar de referir que os AINEs têm efeitos colaterais que podem impedir seu uso em alguns indivíduos, como alergias, asma, ulceração gástrica, hipertensão, doenças sanguíneas, problemas cardíacos congestivos, insuficiência renal e aterosclerose<sup>12</sup>.

O acetaminofeno é a droga de primeira escolha dado que é inativa como anti-inflamatório nos tecidos periféricos, não interferindo com a síntese de PGs e, por tal, não alterando a velocidade do movimento<sup>14,28,52,53</sup>. A dose de acetaminofeno além de ser clinicamente baixa é tomada durante um período muito curto de tempo, pelo que normalmente ele terá sido eliminado antes de se iniciar o movimento dentário<sup>4</sup>.

Esta característica do paracetamol é importante, uma vez que a preocupação com redução do tempo de tratamento e conseqüentemente com a rapidez do movimento é uma preocupação constante dos ortodontistas e doentes. Por este motivo, uma grande variedade de mecanismos para acelerar o movimento dentário ortodôntico têm sido propostos e os doentes adultos, que constituem uma percentagem cada vez maior da população ortodôntica, são aqueles que com maior frequência relatam desconforto e dor não só com o tratamento ortodôntico, mas também com os procedimentos para aceleração<sup>54</sup>. Se em vez do paracetamol, os doentes tomarem analgésicos como ibuprofeno ou a indometacina, há a promoção de uma redução da taxa de movimento dentário e o tratamento pode ser afetado<sup>30</sup>.

No entanto, a sua propriedade analgésica está associada a mecanismos serotoninérgicos e opioidérgicos, estabelecendo ligações com a (3H)-naxolona, levando ao aumento da concentração de 5-hidroxitriptamina no cérebro e redução dos recetores 5HT<sub>2</sub> nas membranas periólicas num mecanismo sobreponível ao da morfina. Estes efeitos ajudam a explicar a importância clínica do acetaminofeno no controlo da dor ortodôntica<sup>54</sup>.

Fang et al. (2016) reportam a inibição do movimento ortodôntico com acetaminofeno em experimentação animal em modelo de rato, quando utilizado em doses baixas (~100 mg/Kg/dia) e a longo prazo (>1 mês). Apesar de ainda ser pouco claro o mecanismo de atuação, alguns estudos detectaram a diminuição da MMP13, bem como do número de osteoclastos<sup>29</sup>.

A morfina é um analgésico muito eficaz<sup>55</sup>. Embora os opióides endógenos tenham demonstrado aumentar a taxa de movimentação dentária ortodôntica em ratos colestáticos por interação com o óxido nítrico, verificou-se que há diminuição na taxa de movimento após a administração de morfina<sup>56</sup>.

A qualidade da metodologia avaliada pelo AMSTAR-2 revelou que as 7 revisões sistemáticas incluídas no presente artigo apresentaram uma qualidade da metodologia aplicada moderada a elevada.

Já o GRADE demonstrou que a qualidade de evidência dos outcomes dos 7 estudos era elevada, pelo que as suas recomendações têm grande força, nomeadamente a utilização do paracetamol, uma vez que não interfere com o movimento dentário. Todavia, estes resultados devem ser interpretados com alguma cautela devido ao caráter altamente subjetivo da ferramenta GRADE.

Neste estudo optou-se por não se fazer metanálise porque é um estudo misto, englobando revisões com estudos RCTs e revisões com estudos experimentais em animais. Verificou-se que há uma grande heterogeneidade, com resultados discordantes, particularmente nos estudos em experimentação animal com a utilização de diferentes AINEs como o ácido acetilsalicílico, o celecoxib e o meloxicam. Igualmente, foram reportados resultados diferentes sobre o efeito gerais dos AINEs no metabolismo ósseo<sup>15</sup>. A farmacocinética dos diferentes AINEs pode variar entre espécies<sup>57</sup>. Daí a necessidade de se criar uma padronização quanto ao tipo de aparelho utilizado, tipo de droga, dentes envolvidos ou períodos de administração da medicação<sup>28,30</sup>.

## **V. CONCLUSÕES**

1. Os analgésicos são mais eficazes na redução da dor após o tratamento ortodôntico do que o placebo ou nenhum tratamento.
2. O acetaminofeno é a melhor opção para controlo da dor ortodôntica, dado que não interfere com o movimento dentário.
3. Dada que a evidência presente nos trabalhos é, em geral, de baixa qualidade, indica a necessidade de mais pesquisas de alta qualidade para comparar os analgésicos e os anti-inflamatórios utilizados na dor ortodôntica e avaliar a toma preventiva versus a administração pós-tratamento da medicação.

## **VI. AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por toda a força para chegar ao fim desse desafio.

Agradeço em especial à Professora Doutora Ana Luísa Maló pela inestimável contribuição para a realização deste trabalho. Não teria sido possível sem a sua dedicação e paciência especial. Agradeço igualmente ao meu coorientador Professor José Martinho pela supervisão, disponibilidade e apoio prestados.

Agradeço à minha família, em especial à minha mãe e ao meu pai pelo suporte e amor incondicional.

À todos os professores de curso, pelos conhecimentos e competências que me transmitiram ao longo deste percurso académico, que culminaram na elaboração desta tese.

À todos os colegas de curso, em especial à colega e amiga Vânia, com quem tenho vindo a partilhar ideias e conhecimentos e que sempre se mostrou disponível em ouvir as minhas preocupações e dúvidas, mas também as minhas vitórias, ao longo deste processo.

À todos os meus amigos e a todas às pessoas que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a realização final desta trabalho.

Um muito obrigada a todos!

## **VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fleming PS, Strydom H, Katsaros C, Macdonald L, Curatolo M, Fudalej P, Pandis N. Non-pharmacological interventions for alleviating pain during orthodontic treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 23;12(12):CD010263.
2. Camacho AD, Reyes MB, Cujar SAV. A systematic review of the effective laser wavelength range in delivering photobiomodulation for pain relief in active orthodontic treatment. *Int Orthod.* 2020 Dec;18(4):684-695.
3. Oliver R, Knapman Y. Attitudes to orthodontic treatment. *British Journal of Orthodontics* 1985;12:179-88.

4. Krishnan V. Orthodontic pain: from causes to management - a review. *Eur J Orthod.* 2007 Apr;29(2):170-9.
5. von Böhl M, Kuijpers-Jagtman AM. Hyalinization during orthodontic tooth movement: a systematic review on tissue reactions. *Eur J Orthod.* 2009;31:30-6.
6. Davidovitch Z, Okamoto Y, Gogen H, Shanfeld J. Biological response to tooth movements. In: Sachdeva RCL, Bantleon H, White LW, Johnson J editors. *Orthodontics for the next millenium.* Glendora: Ormco, 1997. p.1-30.
7. Cuoghi OA, Topolski F, de Faria LP, de Mendonça MR. Pain and tissue damage in response to orthodontic tooth movement: Are they correlated? *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(9):713–20.
8. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 1999;69:151-8.
9. Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement- a new paradigm. *Eur J Orthod.* 2001;23:671-81.
10. 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.
11. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140:771-6.
12. Polat O, Karaman AI, Durmus E. Effects of preoperative ibuprofen and naproxen sodium on orthodontic pain. *Angle Orthod.* 2005 Sep;75(5):791-6.
13. 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.
14. Bartzela T, Turp 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.
15. Makrygiannakis MA, Kaklamanos EG, Athanasiou AE. Does long-term use of pain relievers have an impact on the rate of orthodontic tooth movement? A systematic review of animal studies. *Eur J Orthod.* 2019 Sep 21;41(5):468-477.
16. Shetty N, Patil AK, Ganeshkar SV, Hedge S. Comparison of the effects of ibuprofen and acetaminophen on PGE2 levels in the GCF during orthodontic tooth movement: a human study. *Prog Orthod.* 2013 May 17;14(1):6.
17. Krishnan V, Davidovitch Z. The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2006;9(4):163-71.

18. Bogdan M, Meca AD, Gheorghe DN, Boldeanu MV, Toma V, Turcu-Stiolica A, Rauten AM. Common non-steroidal anti-inflammatory drugs and orthodontic pain [Internet]. Romanian Journal of Oral Rehabilitation [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.rjor.ro/wp-content/uploads/2019/09/r-COMMON-NON-STEROIDAL-ANTI-INFLAMMATORY-DRUGS.pdf>
19. Alqahtani N, Alwakeel A, Alzamil A, Alturki S, Aldawsari G, Aljabaa A, Albarakati S. Comparison of two analgesics used for pain relief of orthodontic separators. Saudi Pharm J. 2017 Dec;25(8):1169-1174.
20. Nasser A, Abdulaziz A, Abdullah A et al., Comparison of two analgesics used for pain relief of orthodontic separators. Saudi Pharm J. 2017;25:1169-1174.
21. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Boers M, van den Brandt PA. The art of quality assessment of RCTs included in systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2001 Jul;54(7):651-4.
22. Vale MCJP. «Ética da investigação» [Internet]. Comissão de ética para a investigação clínica [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57508/%C3%89tica+da+Investiga%C3%A7%C3%A3o/6b0bba31-029c-4d9a-b7ad-0e8a6dc2eebb>.
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schunemann. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):383-94.
24. Benefits of Animal Testing: How Ethical Testing Aids Research [internet]. Biobide, your zebrafish partner [cited 2022 May 29]. Available from: <https://blog.biobide.com/benefits-of-animal-testing-how-ethical-testing-aids-research>.
25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
26. Meader N, King K, Llewellyn A, Normann G, Brown J, Rodgers M et al. Syst, Rev. 2014 Jul 24;3:82.
27. Cheng C, Xie T, Wang J. The efficacy of analgesics in controlling orthodontic pain: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2020 Sep 18;20(1):259.
28. Corrêa AS, Almeida VL, Lopes BMV, Franco A, Matos FR, Quintans-Júnior LJ et al. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol used for pain control of orthodontic tooth movement: a systematic review. An Acad Bras Cienc. 2017 Oct-Dec 89(4):2851-2863.

29. Fang J, Li Y, Zang K, Zhao Z, Mei L. Escaping the Adverse Impacts of NSAIDs on Tooth Movement During Orthodontics: Current Evidence Based on a Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(16):e3256.
30. Kaklamanos EG, Makrygiannakis MA, Athanasiou AE. Do analgesics used for the pain experienced after orthodontic procedures affect tooth movement rate? A systematic review based on animal studies. *Orthod Craniofac Res*. 2020 May;23(2):143-150.
31. Mofti B, ElShehaby M, Montasser MA, Bearn D. Pharmacological Management of Orthodontic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Scientific Dental Sciences*. 4.9 (2020): 125-135.
32. Monk AB, Harrison JE, Worthington HV, Teague A. Pharmacological interventions for pain relief during orthodontic treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11(11):CD003976.
33. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod*. 2006;28:221-40.
34. Walker Jr J B, Buring S M 2001 NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *The Annals of Pharmacotherapy* 35: 113–115.
35. Garant PR. Periodontal ligament. In: Garant PR editor. *Oral cells and tissues*. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc, 2003b. p. 153-77.
36. Vandevska-Radunovic V. Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement. A review of the literature. *Eur J Orthod*. 1999;21:231-47.
37. Hall M, Masella R, Meister M. PDL neuron-associated neurotransmitters in orthodontic tooth movement: identification and proposed mechanism of action. *Today's FDA*. 2001;13:24-5.
38. Kato J, Wakisaka S, Kurisu K 1996 Immunohistochemical changes in the distribution of nerve fibers in the periodontal ligament during an experimental tooth movement in rat molar. *Acta Anatomica* 157: 53–6.
39. Carmichael NM, Dostrovsky JO, Charlton MP. Enhanced vascular permeability in rat skin induced by sensory nerve stimulation: evaluation of the time course and appropriate stimulation parameters. *Neuroscience*. 2008;153:832-41.
40. Lembeck F, Donnerer J, Tsuchiya M, Nagahisa A. The non-peptide tachykinin antagonist, CP-96,345, is a potent inhibitor of neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 1992;105:527-30.
41. Andrews PV, Helme RD, Thomas KL. NK-1 receptor mediation of neurogenic plasma extravasation in rat skin. *Br J Pharmacol*. 1989;97:1232-8.
42. McDonald DM. Endothelial gaps and permeability of venules in rat tracheas exposed to inflammatory stimuli. *Am J Physiol*. 1994;266:L61-83.

43. Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. *News Physiol Sci.* 2001;16:33-7.
44. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129:458-68.
45. d'Apuzzo F, Cappabianca S, Ciavarella D, Monsurrò A, Silvestrini-Biavati A, Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *The Scientific World Journal.* 2013;2013:105873.
46. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition.* 2010;26:862-6.
47. Juan H. Dependence of histamine-evoked nociception on prostaglandin release. *Agents Actions.* 1981;11:706-10.
48. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain.* 2005;1:3.
49. Soltis J E, Nakfoor P R, Bowman D. Changes in ability of patients to differentiate intensity of forces applied to maxillary central incisors during orthodontic treatment. *J Dent Res.* 1971;50:590–596.
50. Sari E, Ölmez H, Gürton A V. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125:310–315.
51. Gameiro GH, Nouer DF, Neto JSP, et al. Effects of short- and long-term celecoxib on orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2008; 78:860–865.
52. Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 106:88–95.
53. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod.* 1997;67(3):231–6.
54. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;130(3):364–70.
55. Pini LA, Vitale G, Ottani A, Sandrini M. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280: 934-940.
54. Alikhani M, Chou MY, Khoo E et al. Age-dependent biologic response to orthodontic forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018;153:632-644.
55. Joint Formulary Committee. (2017) British National Formulary 73. BMJ Publishing and the Royal Pharmaceutical Society, London.
56. Nilforoushan D, Shirazi M, Dehpour AR. The role of opioid systems on orthodontic tooth movement in cholestatic rats. *Angle Orthod.* 2002;72, 476–480.

57. Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *The Scientific World Journal*, 2012, 606404.



