



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 10, Issue, 08, pp. 39251-39255, August, 2020

<https://doi.org/10.37118/ijdr.19768.05.2020>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

INFLUÊNCIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E SELETIVOS PARA COX-2 DURANTE O PROCESSO DE REPARAÇÃO ÓSSEA: ASPECTOS A SEREM DISCUTIDOS NA ODONTOLOGIA

Lucas Soares Barbosa^{1,*}, Fernanda Carvalho de Rezende Lins¹, Marcus Antônio Brêda Júnior¹, Joedy Maria Costa Santa Rosa¹, Juliana Patrícia Soares Barbosa Lages¹, Sarah Lerner Hora¹, Raphaela Farias Rodrigues², Ricardo José de Holanda Vasconcellos³

¹Centro Universitário Tiradentes – UNIT. Maceió, 57038-000

²Universidade Federal de Alagoas. Maceió, 57072970

³Universidade de Pernambuco – Camaragibe, 54756220.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 17th May 2020

Received in revised form

28th June 2020

Accepted 16th July 2020

Published online 30th August 2020

Key Words:

Osteoblastos,
Anti-inflamatórios,
Remodelação Óssea.

*Corresponding author:

Lucas Soares Barbosa

ABSTRACT

O presente estudo traz uma revisão integrativa da literatura que objetivou identificar o conhecimento produzido na literatura nacional e internacional acerca da influência dos anti-inflamatórios durante o processo de reparação óssea. Durante a busca dos artigos foram utilizadas as bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e Scielo no período de março a agosto de 2020. Na elaboração deste artigo foi seguido uma abordagem cronológica que iniciou com a pergunta norteadora desta pesquisa: qual a relação dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos para cox-2 no processo de reparação óssea? Os dados encontrados na literatura fornecem esclarecimento sobre os efeitos que os AINES convencionais e seletivos da Cox-2 exercem durante o processo de reparação óssea alveolar. Constatou-se que esses fármacos podem causar interferências significativas no reparo ósseo alveolar em ratos. Este estudo favorece a melhora do conhecimento dos profissionais da Odontologia e contribui para melhor desenvolvimento de estratégias terapêuticas e orientação de futuras pesquisas.

Copyright © 2020, Lucas Soares Barbosa et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Lucas Soares Barbosa, Fernanda Carvalho de Rezende Lins, Marcus Antônio Brêda Júnior, Joedy Maria Costa Santa Rosa et al. "Influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos para cox-2 durante o processo de reparação óssea: aspectos a serem discutidos na odontologia", *International Journal of Development Research*, 10, (08), 39251-39255

INTRODUCTION

No cenário atual, os estudos que visam compreender e aprofundar os conhecimentos sobre os principais fatores que estão envolvidos no processo de reparação óssea tem ganhado destaque. Sabe-se, a priori, que o processo de remodelação óssea é influenciado por diversas variáveis e que estão diretamente relacionados a diversos hormônios e citocinas que atuam sinérgica ou antagonicamente entre si em concentrações, tempo e sequências ideais, para garantir adequada função celular na formação e/ou remodelação óssea (Marcelli, 2019). Por outro lado, o processo inflamatório inicial desenvolvido após um procedimento cirúrgico pode ser bastante desconfortável para o paciente devido à geração de dor e edema. Assim, é recomendado ao paciente o uso pós-operatório de anti-inflamatórios (Bahia, 2016).

Esses anti-inflamatórios são fármacos importantes que possuem função de promover alívio da dor, suprimir edema e o aumento do fluxo sanguíneo após um procedimento cirúrgico, especialmente aquele que envolve tecido ósseo. Os anti-inflamatórios podem ser encontrados em dois grandes grupos, os "esteroidais" e os "não esteroidais". Os esteroidais ou corticosteroides possuem um poder de ação maior do que os não-esteroidais, pois atuam bloqueando a enzima fosfolipase A2 que é liberada pela membrana celular, reduzindo assim não só a liberação das prostaglandinas (PGs), mas também de outros metabólicos e mediadores químicos, como os tromboxanos e leucotrienos (Silva et al., 2018). Já os não-esteroidais (AINES), agem comprometendo a síntese das enzimas Ciclooxigenase-1 (COX-1) e Ciclooxigenase-2 (COX-2), produzindo efeitos no metabolismo do ácido araquidônico (AA) e ocasionando a inibição de

prostaglandinas, importantes mediadores do processo inflamatório principalmente desencadeado após uma exodontia (Silva *et al.*, 2018). Adjunto a isso, os anti-inflamatórios também realizam ação analgésica e antipirética (Khanand Andrews, 2019). Os mecanismos de ação dos AINES seletivos para COX-2 ainda não foram totalmente elucidados, mas sabe-se que sua ampla distribuição pelo corpo alcança níveis cerebrais adequados para que exerçam ação analgésica rápida e reduzam significativamente a formação de prostaglandinas nos locais de inflamação (Rang, 2016). Eles podem ser alternativos para indivíduos que apresentam quadro alérgico aos AINES não seletivos e tem cerca de 85% de tolerabilidade (Cruz *et al.*, 2017). As ciclooxigenases são produzidas por quase todas as células do corpo humano e participam ativamente de diversos processos metabólicos, fisiológicos e patológicos. A COX-1 é dita como enzima constitutiva, pois atua na manutenção homeostática, contribuindo assim na agregação plaquetária, manutenção da função renal, citoproteção gastrointestinal e produção de prostaglandinas. Ela pode ser encontrada em osso saudável ou em locais com fratura óssea (Lucotti, 2019). A quantidade de ciclooxigenase na isoforma de COX-2 encontrada no organismo é relativamente pequena, no entanto, pode aumentar exacerbadamente após vários estímulos, como a presença de citocinas, fatores de crescimento, estimulantes tumorais e especialmente durante as fases iniciais do processo de reparação óssea (Hensley and Beales, 2015). Sua expressão é no cérebro, rins, intestino, testículos, glândula tireóide, pâncreas e endotélio vascular (Gurgel, 2017). Quando inibida, é responsável por efeitos terapêuticos (Barreto, 2017).

As PGs inibidas por esses fármacos participam ativamente no metabolismo ósseo induzindo a vasodilatação, angiogênese, replicação e diferenciação dos osteoblastos (Lucas, 2019). No período de renovação óssea, ocorre liberação de fatores de crescimento e citocinas que vão agir diretamente nas células osteoblásticas, atuando nas suas funções de produção de osteóides (Arantes *et al.*, 2015). Desse modo, alguns AINES podem causar interferência no mecanismo de formação óssea, devido à inibição da síntese das PGs, pois o processo de remodelação depende dos receptores que estão nas membranas celulares dos osteoblastos e macrófagos, para os mediadores químicos que são necessários para o gerenciamento da atividade destas células (Carmona *et al.*, 2013). Durante a atividade clínica, cirurgiões-dentistas precisam ter conhecimento farmacológico e devem ser cautelosos na prescrição de anti-inflamatórios no pós-operatório de cirurgias, pois existem evidências, ainda que controversas, que alguns AINES seletivos para COX-2 podem ter influências significativas no processo de reparação óssea (SILVA *et al.*, 2018; Marcelli, 2019). Diante do exposto, este artigo tem o objetivo de identificar o conhecimento produzido na literatura nacional e internacional acerca da influência dos anti-inflamatórios durante o processo de reparação óssea. Sua relevância está na necessidade de melhor compreensão do complexo e dinâmico quadro da reparação óssea para que seja elaborada melhor abordagem terapêutica pelos cirurgiões-dentistas e proporcione melhora no prognóstico dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

METODOLOGIA

Neste estudo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, definida como aquela em que as pesquisas já publicadas são sintetizadas e geram uma explicação mais concreta sobre o tema em estudo. A elaboração da revisão

integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que darão o suporte para pesquisas sobre o mesmo assunto e compreende as seguintes etapas: questão de pesquisa, busca de literatura, categorização dos estudos, avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento. Na elaboração deste artigo foi seguida uma abordagem cronológica que iniciou com a pergunta norteadora desta pesquisa: qual a relação dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos para cox-2 no processo de reparação óssea?

Durante a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e Scielo no período de março a agosto de 2020. Para o levantamento dos artigos, foram utilizados como descritores “osteoblastos, anti-inflamatórios e remodelação óssea”. Na pesquisa foram incluídos somente artigos publicados no período de 2015 a 2020. Posteriormente os descritores foram cruzados em conjunto no “Operador Booleano AND”. Os critérios de inclusão para a seleção da amostra foram: artigos completos disponíveis eletronicamente, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados e indexados nas referidas bases de dados nos últimos cinco anos e que abordassem a temática em estudo: influência dos anti-inflamatórios durante o processo de reparação óssea. A Tabela 1 mostra a estratégia de consulta utilizada, conforme sete estratégias de busca, enumeradas de 1 a 7 conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de pesquisa

Estratégia	Associações
1	(Osteoblastos)
2	(Anti-inflamatórios)
3	(Remodelação Óssea)
4	(Osteoblastos) AND (Anti-inflamatórios)
5	(Osteoblastos) AND (Remodelação Óssea)
6	(Anti-inflamatórios) AND (Remodelação Óssea)
7	(Osteoblastos) AND (Anti-inflamatórios) AND (Remodelação Óssea)

Fonte: dados da pesquisa.

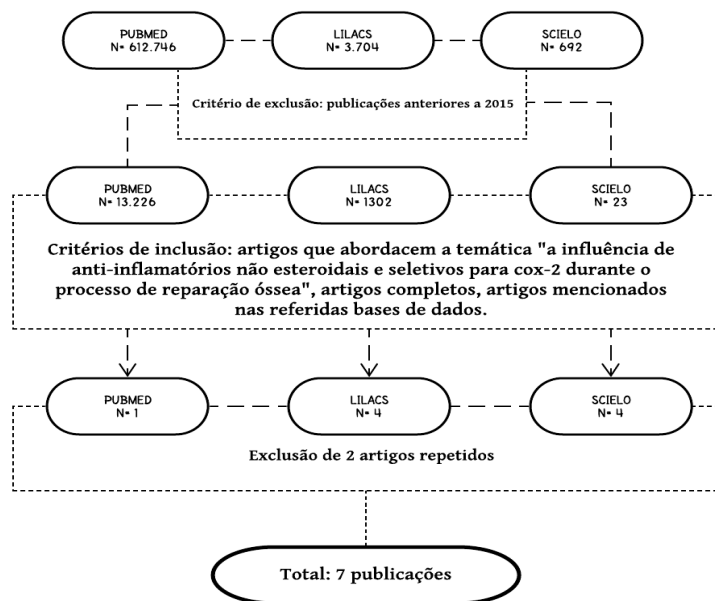
Durante o levantamento dos artigos, foram utilizadas metodologias aplicadas para cada uma das referidas bases de dados, observando suas especificidades de acesso, guiadas pela questão norteadora e critérios de inclusão. Os artigos publicados anteriores a 2015 foram excluídos. Os artigos foram escolhidos após leitura dos títulos e selecionados aqueles que tinham relação com o objetivo desta pesquisa. Ademais, foram analisados os resumos e separados para leitura do artigo na íntegra aqueles que tinham relação com a temática em estudo. Foram lidos, de forma breve, quatorze mil setecentos e noventa e seis artigos por títulos, no entanto, após a análise dos resumos, apenas sete trabalhos se encaixaram nos critérios conforme a Figura 1.

RESULTADOS

Figura 1: fluxograma detalhado da seleção dos artigos incluídos no estudo. Periódico da Lilacs, Scielo e PubMed. Ano 2015-2020. Foram obtidos sete resultados conforme atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Os dados da tabela 2 apresentam características sucintas e centrais dos artigos analisados. Tabela 2: apresentação das características dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo título, ano, objetivo, resultados e conclusão, período de 2015 a 2020. (n=7). Maceió, Brasil, 2020

Tabela 2. Apresentação das características dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo título, ano, objetivo, resultados e conclusão, período de 2015 a 2020. (n=7). Macció, Brasil, 2020

TÍTULO/ANO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos da cox-2 em osteoblastos durante a movimentação dentária induzida em ratos/2015	O presente estudo propôs-se avaliar o efeito a curto prazo do paracetamol, ibuprofeno e nimesulida, em doses terapêuticas, sobre áreas de formação óssea em <i>frot</i> de tensão de cada raiz distovestibular dos primeiros molares superiores esquerdos submetidos a movimentação dentária induzida	O uso de paracetamol em até 5 dias pode gerar interferências na formação óssea. O ibuprofeno é a droga que melhor agiu num período de 7 dias	Primeiro dia deve-se utilizar paracetamol, partir do segundo dia o ibuprofeno. Em casos de distúrbios sistêmicos com ibuprofeno, o medicamento de eleição é a nimesulida
Repercussões dos medicamentos AINE no tecido ósseo: os osteoblastos/2015	O objetivo foi atualizar as informações sobre esse assunto em uma revisão da literatura, a fim de oferecer orientações sobre a prescrição do (s) AINE (s) apropriado (s) para pacientes que necessitam de reparo do tecido ósseo	A maioria dos AINEs tem um efeito adverso no crescimento de osteoblastos por parada do ciclo celular e indução de apoptose. O efeito na diferenciação varia de acordo com o medicamento, a dose e o tempo de tratamento	Em geral, os AINEs têm um efeito adverso no tecido ósseo e, dada a administração rotineira de AINEs a indivíduos que necessitam de reparo ósseo, nos quais o osteoblasto tem um papel essencial, esse efeito no osso deve ser lembrado.
O meloxicam inibe temporariamente a expressão do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) -1 e VEGFR-2 durante o reparo ósseo alveolar em ratos/2015	Este estudo investigou se o uso de meloxicam altera o reparo ósseo por meio de regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular e da expressão do receptor	A densidade de volume ósseo aumentou significativamente em ambos os grupos, com uma forte correlação entre tratamento e período.	No reparo ósseo alveolar de ratos, o meloxicam não afetou a expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) mas reduziu a expressão de VEGFR, o que pode causar um atraso no processo de reparo / remodelação óssea
Efeitos anti-inflamatórios e anti-reabsortivos da atorvastatina na perda óssea alveolar em ratos Wistar/2016	O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito anti-inflamatório e anti-reabsortivo da atorvastatina (ATV) em um modelo experimental de perda óssea alveolar (ABL).	O leucograma foi realizado ao 0, 6, 2, 7 e 11 dias. Foram analisadas as condições renais e hepáticas e a variação da massa corporal. O ATV (3 e 27 mg / kg) inibiu o ABL em 39% e 56%, respectivamente.	O ATV apresentou um efeito protetor periodontal induzido por ligadura, sem alterações nos sistemas sistêmicos, através da inibição do processo inflamatório e pela atividade anabólica no osso alveolar.
Antiinflamatórios Não Hormonais Na Clínica Médica-Odontológica/2017	Revisar a literatura científica sobre o uso racional dos anti-inflamatórios não esteroides na clínica médica-odontológica	Os anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), são os mais utilizados no controle das manifestações musculoesqueléticas. Todavia estes medicamentos podem provocar uma série de efeitos colaterais quando mal empregados.	Os COX-2, além de serem os mais indicados, têm também efeito analgésico e anti-inflamatório semelhante aos demais AINES, estando portanto indicado como sendo de primeira escolha para o tratamento de pacientes que têm predisposição a ulceração e sangramento digestivo
O efeito de anti-inflamatórios não esteróides na cicatrização óssea em humanos: uma revisão sistemática e qualitativa/2018	O objetivo desta revisão sistemática e qualitativa foi investigar o impacto do uso perioperatório de AINEs em humanos na cicatrização pós-operatória de fraturas	Os resultados publicados de ensaios em humanos não mostraram fortes evidências de que os NSAIDs para terapia da dor após osteossíntese de fratura ou fusão espinhal levem a um aumento da taxa de não união	Uma breve exposição perioperatória aos AINEs provavelmente não é prejudicial. No entanto, estudos randomizados e controlados são necessários para apoiar ou refutar essa hipótese.
Positivos e negativos de anti-inflamatórios não esteróides na cicatrização óssea: seus efeitos no reparo ósseo/2018	O objetivo deste estudo foi discutir os dados atuais sobre a anatomia e a função do tecido ósseo, com particular atenção à influência das prostaglandinas	Os benefícios e desvantagens relativos à sua administração devem ser levados em consideração.	A atividade das prostaglandinas no tecido ósseo é definida pela manutenção do equilíbrio da remodelação óssea e de suas reações aos mediadores humorais e ao estresse mecânico. A maioria dos dados confirma que entre as prostaglandinas



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 1: fluxograma detalhado da seleção dos artigos incluídos no estudo. Periódico da Lilacs, Scielo e PubMed. Ano 2015-2020

DISCUSSÃO

Durante a atividade prática na clínica odontológica, com a realização de procedimentos odontológicos que envolvem maior grau de traumatismo tecidual como em cirurgias para colocação de implantes dentários, exodontia de dentes inclusos e cirurgias perirradiculares, faz-se necessário o emprego de medicamentos com ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória para promover prognóstico de melhor qualidade para o paciente (Bahia, 2016). Diante disso, os anti-inflamatórios não esteroidais representam uma das classes de medicamentos de maior emprego na odontologia. Já os anti-inflamatórios seletivos para COX-2, empregados recentemente na odontologia, são hoje medicamentos de primeira escolha no tratamento de pacientes idosos, pacientes predispostos a úlceras e sangramento digestivo e em casos de distúrbios sistêmicos relacionados aos AINES convencionais (Barreto, 2017). No entanto, estudos feitos em animais com a utilização dos AINES após procedimentos envolvendo maior grau de traumatismo tecidual têm demonstrado resultados de comprometimento do processo de reparação óssea (Borgeat, 2018).

A maioria dos estudos que avaliaram as possíveis interferências dos anti-inflamatórios durante o processo de reparação óssea envolveram principalmente ratos, uma vez que o processo reparativo é descrito na literatura como semelhante ao que ocorre nos humanos e só difere na precocidade dos eventos que acontece nos ratos (Schneider, 2017; Carmona, 2013). Os modelos de experimentação animal permitem boa adequação das doses medicamentosas quando levada em consideração a taxa metabólica basal entre o homem e o animal, possibilitando assim a comparação entre ambos, mesmo com as diferenças de massas (Cuoghi, 2014). A variação da massa corporal de ratos da linhagem Wistar Foi estudada por Goes *et al* (2016) e observou-se que a absorção óssea alveolar induzida por ligadura causou reabsorção óssea significativa e que o tratamento com anti-reabsorção da atorvastatina impediu significativamente a perda óssea alveolar. Estudos experimentais realizados por Vilardi (2015) em ratos Wistar demonstraram interferências na formação óssea, pois foi observada diminuição na quantidade de osteoblastos quando administrado paracetamol durante 5 dias e que o ibuprofeno foi a droga que melhor agiu por apresentar menor ação de inibição sobre os osteoblastos durante 7 dias. A mesma autora sugere que o ideal para aliviar dor e/ou desconforto causado pela movimentação ortodôntica sem nenhum dano no reparo ósseo seria o uso da medicação associada: no primeiro dia fazer uso do paracetamol, a partir do segundo dia o ibuprofeno. É caso que ocorram distúrbios sistêmicos devido aos medicamentos indicados, o medicamento de eleição é o seletivo para Cox-2, nimesulida (Vilardi, 2015). Em uma revisão da literatura feita por García *et al* (2015), os estudos analisados mostraram que a maioria dos AINES tem um efeito adverso no crescimento de osteoblastos por parada do ciclo celular e indução de apoptose. Foi possível observar também que o efeito na diferenciação varia de acordo com a droga, dose, e tempo de tratamento. Constatou-se que a adesão aos osteoblastos aumenta e a migração diminui em alguns AINES, como a indometacina e o diclofenaco. O perfil antigênico ou a função fagocítica também podem ser modulados pelos AINES. Em geral, os AINES têm um efeito adverso no tecido ósseo e, dada a administração rotineira de AINES a indivíduos que necessitam de reparo ósseo, nos quais o osteoblasto tem um papel essencial, esse

efeito no osso deve ser lembrado (Silva, 2018). Outra revisão relatou que os anti-inflamatórios seletivos da Cox-2 são os mais indicados e têm efeito analgésico e anti-inflamatório semelhante aos demais AINES (Barreto, 2017). Os fatores de crescimento desempenham um papel extremamente importante durante o processo de reparação óssea. Após a exodontia, é de responsabilidade dos macrófagos a produção de vários fatores de crescimento como o fibroblástico (FGF), o do endotélio vascular (VEGF) e o de transformação- β (TGF- β) (Lisowska, 2018). O uso de meloxicam foi avaliado durante o reparo ósseo alveolar em ratos Wistar machos e demonstrou que o meloxicam não afetou a expressão de VEGF, mas reduziu a expressão de RNA mensageiro do VEGF, o que pode causar um atraso no processo de reparo/remodelação óssea (ARANTES *et al*, 2015).

Conclusão

De acordo com a revisão realizada, os dados encontrados na literatura fornecem esclarecimento sobre os efeitos que os AINES convencionais e seletivos da Cox-2 exercem durante o processo de reparação óssea alveolar. Constatou-se que esses fármacos podem causar interferências significativas no reparo ósseo alveolar em ratos. Este estudo favorece a melhora do conhecimento dos profissionais da Odontologia e contribui para melhor desenvolvimento de estratégias terapêuticas e orientação de futuras pesquisas.

REFERÊNCIAS

- Arantes RV, Cestari TM, Viscelli BA, *et al* 2015. Meloxicam temporally inhibits the expression of vascular endothelial growth factor receptor VEGFR -1 and VEGFR-2 during alveolar bone repair in rats. *J Periodontol.* 86 1 :162-172. doi:10.1902/jop.2014.140259.
- Aguilar del rey FJ, García PR, Haro LM., Rodríguez AJ, Casals SJL, Pérez GR 2016. Efecto Del Bloqueo Del Factor de necrosis tumoral α sobre el metabolismo óseo en las enfermedades inflamatorias articulares crónicas. *MedClin Barc.* 147 2 : 56-62. doi:10.1016/j.medcli.2016.03.029.
- Bahia, EB 2016 .*Dor em urgência odontológica: uso de anti-inflamatórios, corticoides e analgésicos em casos de pulpíte aguda irreversível.* Tese em Português, BR28. 1, B147a.109 p.
- Barreto RC, Diniz, MFF, Pereira, GAS, Celani, HRB 2017. Antiinflamatórios não hormonais na Clínica Médica-Odontológica. *Rev. bras. ciênc. saúde* ; 21 1 : 97-102.
- Borgeat A, Ofner C, Saporito A, Farshad M, Aguirre, J 2018. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review.; *J Clin Anesth*, 49: 92-100.
- Carmona GB *et al* 2013. Efeito do óleo de andiroba na periodontite em ratos Wistar. *Acta Cir. Bras.* São Paulo, v. 28, n. 6, p. 430-434.
- Cuoghi AO, Aiello CA, Consolaro A, Tondelli PM, Mendonça, MR 2014. Resorption of roots of different dimension induced by different types of forces. *Braz Oral Res*, Jan-Feb; 28 1 .
- Cruz EP, Carpiné JAA, Araújo ILP, Ribeiro PGBM 2017. Interações medicamentosas e a odontologia. *RevUningá*, 51 2 :39-44.
- García MO, Luna BE, Ramos TJ, Manzano MFJ, Ruiz, Concepción. 2015. Repercussions of NSAIDS drugs on

- bone tissue: The osteoblast. *Life sciences*. 123. 10.1016/j.lfs.
- Goes, P *et al.* 2016. Efeitos anti-inflamatórios e anti-reabsortivos da atorvastatina na perda óssea alveolar em ratos Wistar. *Braz. Dente. J. Ribeirão Preto*, v. 27, n. 3, p. 267-272.
- Gurgel BCV *et al.* 2017. Inibidor seletivo de COX-2 meloxicam e qualidade óssea que apóia os dentes. Um estudo histomorfométrico em ratos. *Braz. Dente. J. Ribeirão Preto*, 28, n. 2, p. 135-139.
- Hensley A, Beales ILP 2015. O uso de inibidores da ciclo-oxigenase não está associado à recaída clínica na doença inflamatória intestinal: um estudo caso-controle. *Pharmaceuticals*, 8, 512-524.
- Khan S, Andrews, KL 2019. Inibidores da Ciclo-Oxigenase COX da JPF e Risco Cardiovascular: O Anti-Inflamatório Não Esteróide é Realmente Anti-Inflamatório? *Int. J. Mol. Sci.* 20, 4262.
- Lisowska B, Kosson D, Domaracka K 2018. Luzes e sombras de AINEs na cicatrização óssea: o papel das prostaglandinas no metabolismo ósseo. *Drug Des DevelTher.* 12: 1753-1758.
- Lucotti, S *et al.* 2019. Aspirin blocks formation of metastatic intravascular niches by inhibiting platelet-derived COX-1/thromboxane A2. *J Clin Invest* ; 129 5 : 1845-1862.
- Lucas GNC *et al.* 2019. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 124-130, Mar. Marcelli DL, Demambre BA 2019. Interações medicamentosas de interesse em odontologia. *RFO UPF*; 24 1 .
- Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G 2016. *Rang & Dale Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Schneider PP *et al.* 2017. Histological evaluation of the effects of corticotomy on induced orthodontic movement in rats. *Rev. odontol. UNESP*, Araraquara, v. 46, n. 6, p. 368-373.
- Silva CSDA, Klafke JFP, Oliveira MLR, Nardi MK, Hachmann MVOT, Alberguini, VA, Nardi, A. 2018. Principais interações medicamentosas dos anti-inflamatórios não esteroidais mais empregados na Odontologia. *Ação Odonto.*
- Vilardi TMR 2015. *Influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e seletivos COX-2 em osteoblastos durante a movimentação dentária induzida em ratos.* Tese Doutorado – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo. Bauru.
