

Medicamentos que influenciam na movimentação ortodôntica: Revisão de literatura

Drugs that affecting the orthodontic movement: Literature review

Recebido: 01/02/2013
Aceito: 22/04/2013

Paulo Sérgio de Assunção¹
Thaiza Elena Moraes Santos²

Resumo

A movimentação ortodôntica pode ser influenciada por diversos fatores, dentre eles, o uso de medicamentos. Estudos comprovam que uma grande parcela dos pacientes em tratamento fazem uso de alguma preparação farmacêutica com potencial para interferir na movimentação dentária induzida. A movimentação ortodôntica depende fundamentalmente dos processos de remodelação óssea (absorção e aposição) e desta forma o objetivo deste trabalho de revisão da literatura foi identificar os principais medicamentos que podem interferir nestes processos. Dentre os medicamentos estudados, o paracetamol ou acetaminofeno se destacou por não apresentar influência na movimentação dentária induzida, devendo ser o analgésico de escolha no controle da dor associada ao tratamento ortodôntico. Os anti-inflamatórios não esteróides, os bisfosfonatos e as tetraciclina podem reduzir a movimentação ortodôntica de forma dose dependente, ou seja, quando são utilizados por longos períodos de tempo e doses elevadas. Em contrapartida, os anti-inflamatórios esteróides ou corticoesteróides e a isotretinoína, quando levam a um quadro de osteoporose, podem acelerar a movimentação ortodôntica de forma dose dependente. Geralmente, os analgésicos e os anti-inflamatórios são administrados em curtos períodos de tempo e baixas dosagens, não interferindo significativamente na velocidade da movimentação ortodôntica. E os anovulatórios carecem de novas pesquisas.

Palavras-chave: preparações farmacêuticas; movimentação dentária.

The orthodontic movement may be influenced by several factors, including the use of drugs. Studies show that a large proportion of patients in treatment make use of some pharmaceutical preparation with the potential to interfere with the induced tooth movement. The orthodontic movement depends crucially on the processes of bone remodeling (absorption and apposition) and thus the objective of this work of literature review was to identify the main drugs that may interfere with these processes. Among the studied drugs, the paracetamol or acetaminophen stood out for not showing influence on induced tooth movement, and should be the analgesic of choice in controlling pain associated with orthodontic treatment. The anti-inflammatory nonsteroidal, bisphosphonates and tetracyclines can reduce the orthodontic movement in a dependant dose manner, when used for long periods of time and high doses. Otherwise, the anti-inflammatory steroids or corticosteroids and isotretinoin, when lead to a state of osteoporosis, it can accelerate the orthodontic movement in a dependant dose manner. Generally, the analgesic and anti-inflammatory drugs are administered in short periods and low dosages, not interfering significantly in orthodontic movement. The anovulatory requires further research.

Key words: pharmaceutical preparations; tooth movement.

Introdução

A Ortodontia está fundamentada na habilidade do profissional em produzir uma controlada movimentação dos dentes através do osso alveolar, a partir da aplicação da força ortodôntica. Entretanto, a movimentação ortodôntica pode ser influenciada por vários fatores, dentre eles, o uso de medicamentos (1).

Estudos em pacientes sob tratamento odontológico mostraram que 43,1 % (por cento) deles usam algum tipo de medicamento e que muitos destes medicamentos têm potencial de efeitos adversos na Odontologia (2, 3). Devido a um aumento da expectativa de vida, um maior número de pacientes idosos tem procurado tratamento odontológico para uma reabilitação estética e/ou funcional (4).

Para que haja entendimento sobre a influência de medicamentos sobre a movimentação ortodôntica, faz-se necessário compreender a fisiologia da movimentação dentária induzida. Esta acontece graças a uma série de eventos biológicos que alteram o nível local de mediadores químicos relacionados à remodelação óssea, como resposta ao estímulo, representado pelas forças aplicadas via aparelho ortodôntico (5).

O sucesso do tratamento ortodôntico depende, entre outros fatores, da remodelação óssea. A remodelação óssea bem sucedida durante a movimentação dentária induzida apresenta vantagens de promover menor dano histológico, menor dor e movimento dentário mais rápido, resultando em menor período de tratamento (6).

A constante remodelação óssea apresenta velocidades de renovação diferentes para cada região do esqueleto. O *turnover* ósseo na maxila e na mandíbula está entre os mais lentos. A velocidade está na dependência das características funcionais e estruturais de cada osso (7).

Os ortodontistas podem prescrever medicamentos para o controle da dor advinda da movimentação ortodôntica e/ou de disfunções temporomandibulares, alguns dos quais com potencial para interferir na movimentação dentária induzida, seja como agente estimulador ou inibidor (8). Entretanto, os pacientes podem consumir medicamentos para prevenção e/ou tratamento de diversas situações, como doenças inflamatórias, infecções, desordens ósseas, câncer, anticoncepção, que não são associadas ao tratamento ortodôntico, mas que também podem influenciar na movimentação ortodôntica.

Visto que uma grande quantidade de pacientes sob tratamento odontológico fazem uso de algum tipo de medicamento, objetivou-se revisar a influência de

diferentes classes de medicamentos no tratamento ortodôntico e estabelecer recomendações aos profissionais que atendem estes pacientes.

Proposição

Analisar através de uma Revisão de Literatura a influência dos principais medicamentos na movimentação ortodôntica.

Revisão de Literatura e Discussão

➤ Fisiologia da movimentação dentária induzida

O movimento dentário ortodôntico ocorre quando forças biomecânicas são aplicadas sobre os dentes e são transmitidas aos tecidos de suporte, fazendo com que modifiquem sua posição em relação às estruturas que os rodeiam pela atividade remodeladora do osso alveolar. Após a aplicação de forças biomecânicas, as células liberam uma quantidade excessiva de mediadores químicos, inclusive as prostaglandinas (PG), e induzem fenômenos inflamatórios no periodonto, possibilitando a remodelação óssea (9, 5, 10, 11). Ou seja, ocorre absorção do osso alveolar na área de pressão e aposição óssea na área de tração. O processo de reabsorção óssea ocorre em apenas 2 ou 3 semanas, já a aposição óssea requer um período de 3 meses (12). O ligamento periodontal, no lado de pressão, dispõe-se desorganizadamente e a produção de fibras é diminuída, enquanto, no lado de tração, a produção de fibras é estimulada (13).

A movimentação dentária induzida pode ser influenciada por vários fatores, como a dieta e a nutrição, fatores fisiopatológicos, estilo de vida e o uso de fármacos ou suplementos. Este último fator vem sendo amplamente estudado na literatura por inúmeros autores, a fim de elucidar sua influência na movimentação ortodôntica (8).

➤ Medicamentos que interferem na movimentação ortodôntica

• Analgésicos e Anti-inflamatórios

Como a dor e a inflamação possuem mediadores locais comuns, os analgésicos também são anti-inflamatórios e vice versa. Os analgésicos em doses sequenciais e repetitivas por longos períodos, ou semanas, atuam como anti-inflamatórios, assim como os anti-inflamatórios em doses aleatórias no tempo ou, no máximo, distribuídas uniformemente, mas por curtos períodos, atuam como analgésicos. Não é só o medicamento em si que determinará o

¹Mestre em Ortodontia pela UFRJ, coordenador do curso de Especialização em Ortodontia da Odontoclínica Central da Marinha.

²Cirurgiã-dentista, Especialista em Ortodontia pela Odontoclínica Central da Marinha.

efeito analgésico ou anti-inflamatório, e sim o tempo, a forma de administração e sua posologia. Os analgésicos reduzem a formação das PG, mas não bloqueiam e nem impedem a formação delas (14, 15).

- **Anti-inflamatórios não esteróides**

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) caracterizam-se por inibir a atividade das ciclooxigenases (COX) 1 e 2, e, conseqüentemente, da síntese de PG (16).

Segundo alguns autores (17, 18), em seus estudos, o AAS reduziu o movimento dentário e a quantidade de reabsorção óssea. Já de acordo com outros estudos constataram-se que o AAS não afetou o movimento dentário (19, 12, 20).

SANDY; FARNDAL e MEIKLE (21) concluíram que experimentos que utilizam os AINES têm mostrado significativa diminuição no número de osteoclastos, mas em nem todos estes experimentos ocorre uma diminuição na movimentação dentária induzida. Três experimentos analisaram a influência do ibuprofeno sobre a movimentação ortodôntica e verificaram uma diminuição da taxa de movimentação (17, 22, 23). Outros autores afirmaram que os AINES são mais efetivos do que os analgésicos para o alívio da dor no tratamento ortodôntico, mas que os anti-inflamatórios podem reduzir o movimento dentário se forem administrados por um longo período de tempo (12).

Vários autores observaram os efeitos do acetaminofeno ou paracetamol na movimentação dentária ortodôntica e os resultados demonstraram que o medicamento não afetou a movimentação dentária induzida (17, 22). O paracetamol deve ser o analgésico de escolha para dor associada à movimentação ortodôntica, pois age diretamente no sistema nervoso central sem interferir no processo inflamatório localizado.

Os pacientes ortodônticos devem evitar drogas inibidoras de PG, pois as mesmas podem inibir a movimentação dentária induzida e, com isso, prolongar o tratamento ortodôntico.

- **Anti-inflamatórios esteróides**

Os anti-inflamatórios esteróides (AIES) se forem administrados por longos períodos de tempo e doses elevadas podem levar à osteoporose e a perda óssea, o que culminaria com um aumento da movimentação ortodôntica, como aconteceu em alguns experimentos (24-26, 7).

CONSOLARO (7), em 2003, afirmou que a osteoporose só acontecerá em uma fase muito avançada, quando a doença já tiver sido detectada, pois o *turnover* ósseo dos maxilares é mais lento em relação aos demais ossos. Por este

motivo, o autor afirma que pessoas que fazem uso contínuo de corticosteróides devido a doenças inflamatórias crônicas e autoimunes podem ser tratadas ortodonticamente como pacientes normais. Em contrapartida, KALIA; MELSEN e VERNA (28) indicaram que as forças ortodônticas devem ser reduzidas, nos casos de ingestão crônica de corticosteróides, e em casos de ingestão aguda, o tratamento ortodôntico deverá ser adiado até o término da administração da droga, pois os corticosteróides reduzem o *turnover* ósseo.

RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO (5) constataram que os corticosteróides, quando utilizados experimentalmente, podem modificar a velocidade da movimentação dentária induzida, mas clinicamente, essas modificações não refletem alterações estruturais quanto ao trabeculado ósseo nos maxilares.

Os analgésicos e os anti-inflamatórios geralmente são administrados em curtos períodos de tempo e baixas dosagens, não interferindo significativamente na movimentação dentária induzida.

- **Antibióticos**

Geralmente, os antibióticos utilizados no tratamento de infecções odontológicas, são utilizados por um período de tempo maior, em relação a outras drogas utilizadas na clínica odontológica. Por esse motivo, os antibióticos podem contribuir para o surgimento de interações medicamentosas (29).

Existem poucos trabalhos disponíveis na literatura sobre a influência de antibióticos na movimentação dentária induzida, porém, os poucos que falam sobre o assunto, afirmam que as tetraciclina possuem propriedades anti-inflamatórias não relacionadas com o efeito antibiótico (30).

Alguns estudos embasaram a constatação de que as tetraciclina, entre elas a doxiciclina, são capazes de inibir os osteoclastos (30-32). Outros autores afirmaram que as tetraciclina também inibem proteinases, como as colagenases e as gelatinases, existentes em processos inflamatórios (33), confirmando a afirmação de THOMAS et al. (34), que a doxiciclina, em subdosagem (20 mg, duas vezes ao dia), inibe a colagenase. Por esses motivos, as tetraciclina podem reduzir a movimentação ortodôntica.

- **Bisfosfonatos**

Os bisfosfonatos (BF) são drogas utilizadas no tratamento de desordens no metabolismo ósseo, como osteopenia e osteoporose, doença de Paget, metástases ósseas, dores ósseas originadas de alguns tipos de câncer, entre outras doenças ósseas metabólicas, que aumentam a reabsorção óssea. Os

BF reduzem a velocidade de remodelação natural do esqueleto e o índice de reabsorção óssea, por tomarem parte da estrutura óssea e por inibirem os osteoclastos (35-37).

De acordo com ADACHI et al. (38) e KELES et al. (39), os BF podem inibir a movimentação dentária induzida e a recidiva da movimentação conseguida, e ambos os efeitos parecem ser dose dependentes. Esta inibição foi também observada por ZAHROWSKI (40), que afirmou que os BF conforme incorporados na matriz óssea, podem durar anos depois de encerrada a terapia com a droga, e, por este motivo, podem influenciar no movimento ortodôntico. FERREIRA; CASADO e BARBOSA (41) afirmaram que a utilização dos BF é promissora para a manutenção da posição do dente de ancoragem e para diminuição de recidivas após a movimentação dentária induzida.

Os BF administrados oralmente são mais utilizados em pacientes com osteopenia ou osteoporose, já os injetáveis (intravenosos) são mais usados no combate às neoplasias ósseas (42). SCULLY; MADRID e BAGAN (43) e RODRIGUES et al. (44) verificaram que doentes que faziam uso de BF intravenosos ou até mesmo em alguns casos de doentes que faziam uso de BF orais, apresentaram uma manifestação bucal, denominada osteonecrose associada aos BF. O mecanismo pelo qual os BF promovem tal fenômeno ainda é desconhecido, entretanto, o tipo de BF, a via de administração, a dosagem e a duração do tratamento com estas drogas parecem ter relação direta com a incidência de osteonecrose associada aos BF. Já de acordo com ZAHROWSKI (45), a osteonecrose é dificilmente observada após o uso de BF na osteoporose, mas que pode ocorrer com maior frequência nos pacientes ortodônticos.

Os efeitos dos BF demonstrados sugerem a necessidade de informar o paciente das limitações que poderão ser encontradas durante o tratamento. Com o consentimento informado, o tratamento deverá ser constantemente monitorado.

- **Isotretinoína**

A isotretinoína é um retinóide derivado da vitamina A comercialmente conhecido como Roacutan®. É a medicação de eleição para o tratamento da acne severa não responsivo à terapia habitual com antibioticoterapia sistêmica (46). Em relação às dosagens, preconiza-se administrar corticosteróide sistêmico e isotretinoína, com dose de 0,5 a 1,0 mg/kg, 2 vezes ao dia, por 2 semanas. Após a regressão, suspende-se o uso do corticosteróide e mantém-se a isotretinoína por mais 4 a 6 semanas, até a regressão completa das lesões (47). Entretanto, a administração de isotretinoína, é contra indicada

em mulheres aptas a procriar (48).

FRANKEL et al. (49) e VALENTIC; ELIAS e WEINSTEIN (50) avaliaram os efeitos da isotretinoína sobre o nível sérico de cálcio e concluíram que a droga leva a um quadro de hipercalcemia. O longo tempo de intoxicação com a isotretinoína causa também aumento da reabsorção óssea, e que ambos os efeitos são dose dependentes. LEACHMAN et al. (51) confirmaram que houve um aumento da reabsorção óssea, porém, os níveis séricos de cálcio não mudaram. Em contrapartida, outro dois experimentos (52, 53) verificou uma diminuição estatisticamente significativa no nível sérico de cálcio entre a primeira e a segunda coleta de sangue.

Vários autores constataram que a isotretinoína está associada à indução de osteoporose (25, 54, 55). ASHCRAFT; SOUTHARD e TOLLEY (25) afirmaram que os pacientes ortodônticos que fazem uso desta medicação, devem ser considerados possíveis portadores desta condição. RODRIGUES (54), em seu estudo, avaliou a influência da isotretinoína na movimentação dentária induzida e verificou aumento da movimentação no sétimo dia de experimento.

Perante a influência da isotretinoína sobre o metabolismo ósseo, tornam-se necessárias pesquisas futuras que associem o uso deste medicamento à movimentação dentária induzida durante o tratamento ortodôntico. E como não existem comprovações das alterações relacionadas ao uso da isotretinoína no esqueleto craniofacial, fica evidente a preocupação no atendimento de pacientes jovens, submetidos a esta terapia, na área da Ortodontia e Ortopedia Facial em que um dos principais tecidos abordados é o ósseo.

- **Anovulatórios**

Os contraceptivos orais são derivados dos hormônios progesterona e/ou estrogênio. Os hormônios sexuais são, provavelmente, os determinantes mais importantes da massa esquelética em mulheres (56). O estrogênio é um hormônio esteróide ovariano, presente no ciclo reprodutivo feminino da menarca à menopausa, que sofre alterações quantitativas durante o ciclo reprodutivo e na gravidez (57). MAKEPEACE; WEINSTEIN e FRIEDMAN (58), em seu trabalho experimental, verificaram que a ovulação em coelhos foi bloqueada apenas com progesterona. Em outro estudo clínico (59), constataram a efetividade da combinação de progesterona com estrogênio, e neste mesmo ano, foi aprovada a primeira pílula (Enovid, 10 mg de noretinodrel e 150 µg de mestranol) para o uso como agente contraceptivo nos Estados Unidos. Já WILLIAMS e STANCEL (60) afirmaram que essa combinação de hormônios até então usadas, de forma dose dependente,

causava efeitos indesejáveis, e, com isso, iniciou-se o desenvolvimento dos contraceptivos orais de baixa dose (35 µg ou menos de estrógeno). O uso mais comum dos contraceptivos orais é na terapia de reposição hormonal na mulher pós-menopausa e na contracepção, mas os componentes e dosagens usados nestas situações são diferentes.

Os contraceptivos orais podem ser utilizados em constituições diferentes (estrógeno, progesterona, estrógeno/progesterona) e em formas farmacêuticas diferentes (via oral, subcutânea, intramuscular, comprimidos pós-coito). Os contraceptivos orais constituídos por apenas estrógeno ou apenas progesterona são indicados apenas em casos selecionados, pois contraceptivos orais combinados têm efeito de proteção contra câncer de ovário e de endométrio (11).

Numa revisão de literatura sobre a influência de drogas na movimentação ortodôntica, TYROVOLA e SPYROPOULOS (8) afirmaram que o uso de estrógenos, teoricamente, diminuiria a velocidade da movimentação dentária induzida quando utilizados como contraceptivos orais por longos períodos de tempo, podendo influenciar no tratamento ortodôntico. Este não foi o resultado encontrado por VASCONCELOS (57), em seu experimento com ratas prenhes, que demonstrou que a ingestão de anticoncepcionais hormonais, bem como o estado de prenhez, não alteram, exacerbam ou reduzem as alterações celulares e teciduais observadas nas áreas de aplicação de tensão e de pressão dos dentes movimentados ortodonticamente, especialmente com relação ao fenômeno de absorção radicular. Ao contrário dos resultados encontrados anteriormente, RUELLAS (11), em seu experimento, constatou que o uso de contraceptivos orais aumentou a extensão de movimento dentário.

Tornam-se necessárias novas pesquisas que associem o uso de anovulatórios à movimentação ortodôntica em função de que os trabalhos que concluíram uma redução da movimentação não foram realizados pela suplementação de estrógenos e sim pela remoção de ovários dos animais experimentais, gerando deficiência de estrógeno.

Os contraceptivos orais estão entre os medicamentos mais utilizados, não só nos Estados Unidos, como em todo o mundo (60). Os problemas socioeconômicos associados à alta taxa de natalidade fazem com que o uso de contraceptivos orais seja uma necessidade, sendo administrados à maior parte da população feminina adulta jovem. Com o aumento do número de pacientes adultos em tratamento ortodôntico, este risco torna-se uma preocupação. O autor recomendou cautela na ativação de aparelhos ortodônticos de pacientes usuárias de anovulatórios até que novos estudos

sejam realizados, e aconselhou também aumentar o tempo de contenção após o tratamento ortodôntico para diminuir as chances de recidiva (11).

Com o avanço da medicina, novas possibilidades de tratamento para condições diversas surgem a cada dia e o uso de fármacos conseqüentemente. Qualquer droga que possa vir a interferir no processo inflamatório e no metabolismo ósseo deve ser cuidadosamente estudada por diversas especialidades, dentre elas a Ortodontia.

A literatura disponível referente aos efeitos dos medicamentos na movimentação dentária induzida e nas reabsorções dentárias está compreendida quase que exclusivamente de experimentos em animais e a aplicação dos resultados em humanos deve ser cautelosa. Com relação à metodologia dos trabalhos, a falta de padronização em relação aos exemplares de animais, regimes de administração dos fármacos, aplicação e duração das forças ortodônticas é quase absoluta, dificultando a comparação dos resultados. A dosagem geralmente é alta e o período prolongado, se considerarmos o tempo de vida dos animais e dos níveis aplicados clinicamente em humanos (7).

Embora exista esta falta de padronização, os efeitos dos medicamentos mais abordados na literatura apontam para uma direção comum, porém, não podemos afirmar sobre qualquer alteração na movimentação dentária induzida causada por algum tipo de medicamento que o paciente faça uso durante o tratamento ortodôntico.

Fica claro que para um medicamento influenciar no *turnover* ósseo dos maxilares deve ser ingerido em altas doses e por períodos prolongados, pois o *turnover* ósseo na maxila e na mandíbula está entre os mais lentos. O medicamento influenciará mais rápido no *turnover* de outras áreas esqueléticas e tardiamente, nos maxilares. Para ser capaz de interferir no *turnover* ósseo maxilar, deve se basear em um efeito altamente específico para esta região ou então sua aplicação deverá ser local (5).

Recomenda-se aos ortodontistas adicionarem na ficha de anamnese o questionamento de todos os pacientes quanto ao uso de medicamentos e a frequência de utilização. O paciente deverá ser informado de todos os riscos potenciais dos medicamentos na movimentação ortodôntica e deverá assinar um termo de consentimento informado.

Conclusão

Dentre as medicações estudadas parece lícito concluir que os anti-inflamatórios não esteróides, os bisfosfonatos e as tetraciclinas podem reduzir a movimentação ortodôntica de forma dose dependente, ou seja, quando são utilizados por longos períodos

de tempo e doses elevadas. Os anti-inflamatórios esteróides e a isotretinoína, quando levam à osteoporose, podem acelerar a movimentação ortodôntica; o paracetamol ou acetaminofeno não interfere no processo e os anovulatórios carecem de novas pesquisas.

Referências Bibliográficas

1. Baroni DB, Scanavini JR, Ferrari MV, Zanin MJ, Scanavini PE. Influência de fármacos na movimentação dentária induzida. *Ortodontia SPO*. 2011; 44:6573-6578.
2. Cottone JA, Kafrawy AH. Medications and health histories: a survey of 4365 dental patients. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago. May, 1979; 98(5):713-718.
3. Miller CS, Kaplan AL, Guest GF. Documenting medication use in adult dental patients: 1987-1991. *J. Am. Dent. Assoc.* November, 1992; 123(11):40-48.
4. Valle-Corotti KM, Valle CVM, Neves LS, Henriques JFC, Pinzan A. Ortodontia na atuação odontogerátrica. *R. Dental Press, Maringá*. Março/Abril, 2008; 13(2):34-39.
5. Ramos LVT, Furquim LZ, Consolaro A. A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica - Uma análise crítica da literatura. *R. Dental Press, Maringá*. Janeiro/Fevereiro, 2005; 10(1):122-130.
6. Park DM. Influência do estrógeno (17β- estradiol) na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratas [Trabalho de conclusão de curso]. Alfenas: Faculdade de Odontologia, Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas. Curso de Especialização em Ortodontia; 2000.
7. Consolaro A. Medicamentos versus Ortodontia. *R. Dental Press, Maringá*. Abril/Maio, 2003; 2(2):100.
8. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int.*, Berlin. May, 2001; 28(5):365-371.
9. Consolaro A. Dentes mais resistentes à reabsorção dentária: a perspectiva dos bisfosfonatos. *R. Dental Press, Maringá*. Agosto/Setembro, 2005;4(4).
10. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *J. Am. Orthod.* October, 1967;53(10):721-745.
11. Ruellas ACO. Influência do uso de anovulatórios na movimentação ortodôntica: estudo em coelhos [Tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutorado em Odontologia (Ortodontia); 1999.
12. Nova MFP, Capelli JR J. Movimento dentário. In: Almeida MAO, Quintão CCA, Capelli Jr J. Ortodontia: fundamentos e aplicações clínicas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. cap.5, p. 119-143.

13. Oppenheim A. Tissue changes. Particular of the bone incident to tooth movement. *J. Am. Orthod.* 1911; 3:57-67.

14. Consolaro A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. *R. Dental Press, Maringá*. 2002.

15. Consolaro A. Sobre alguns aspectos metodológicos de pesquisas em movimentação dentária induzida e das reabsorções dentárias: uma proposta de guia e cuidados para análise de trabalhos. *R. Dental Press, Maringá*. 2004; 9(2):104-109.

16. Wong KM, Singer L, Ophaug RH. Metabolic aspects of bone resorption in calcium-deficient lactating rats. *Calcif. Tissue Int.* 1980; 32(3):213-219.

17. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *J. Am. Orthod.* 2006; 130:364-370.

18. Resende AC. A influência do ácido acetilsalicílico no movimento dentário ortodôntico [Dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.

19. Gonzales C, Hotokezaka H, Matsuo K, Shibasaki T, Yozgatian JH, Darendeliler MA. et al. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod.* July, 2009; 79(4):715-726.

20. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *J. Am. Orthod.*, St. Louis. April, 1999; 102(4):246-250.

21. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *J. Am. Orthod.* March, 1993; 103(3):212-222.

22. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 1996; 66(5):339-349.

23. Vayda P, Loveless J, Miller R, Theroux K. The effect of short term analgesic usage on the rate of orthodontic tooth movement. *J. Dent. Res.* 2000; 79:614.

24. Angeli A, Dovio A, Sartori ML, Masera RG, Ceoloni B, Prolo P. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 966(97):107.

25. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *J. Am. Orthod.*, St. Louis. October, 1992; 102(4):310-319.

26. Bartzela T, Turp JC, Motscham E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *J. Am.*

Orthod. 2009; 135(1):16-26.

27. Yamane A, Fukui T, Chiba M. In vitro measurement of orthodontic tooth movement in rats given β -aminopropionitrile or hydrocortisone using a time-lapse videotape recorder. *Eur. J. Orthod.*, London. February, 1997; 19(1):21-28.

28. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod. Craniofac. Res.* 2004; 7:26-34.

29. Hersh EV. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part II of a series. *J. Am. Dent. Assoc.* 1999; 130(2):236-251.

30. Grevstad HJ. Doxycycline prevents root resorption and alveolar bone loss in rats after periodontal surgery. *Scandinavian J. of Dental Researc.* 1993; 101:287-291.

31. Ingman T, Sorsa T, Suomalainen K. Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases. A review article. *J. Periodontol.* 1993; 64:82-88.

32. Mavragani M, Brudvik P, Selvig KA. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. *Eur. J. Orthod.* June, 2005; 27:215-225.

33. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv. Dent. Res.*, Washington. November, 1998; 12:12-26.

34. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J. Periodontol.* 2000; 71:1472-1483.

35. Body J. Bisphosphonates. *Eur. J. Cancer.* 1998; 34:263-269.

36. Carano AS, Teitelbaum L, Konsek JDP, Schlesinger H, Blair HC. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vivo. *J. Clin. Invest.* 1990; 85(2):456-461.

37. Warita H, Kirino Y, Kurihara S, Ohya K. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. *J. Jpn. Orthod. Soc.*, Tokyo. 1992; 51(4):292-301.

38. Adachi H, Igarashi K, Mitani H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (Risendronate) on orthodontic tooth movements. *J. Dent. Res.*, Washington DC. August, 1994; 73(8):1478-1786.

39. Keles A, Grunes B, Difuria C, Gagari E, Srinivasan V, Darendeliler MA. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. *Eur. J. Oral Sci.* 2007; 115:131-136.

40. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an

orthodontic concern calling for a proactive approach. *J. Am. Orthod.* March, 2007; 131(3):311-320.

41. Ferreira Jr CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos na Odontologia. *R. Periodontia.* 2007; 17(4).

42. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J. Am. Dent. Assoc.* 2006; 136(12):1658-1668.

43. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dentistry.* 2006; 15:212-215.

44. Rodrigues JFNP, Thurler RCSB, Cotrim-Ferreira FA, Cotrim-Ferreira A. Osteonecrose maxilar e mandibular relacionada ao uso dos bisfosfonatos. *Ortodontia SPO.* 2010; 43(3):269-276.

45. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *J. Am. Orthod.* March, 2009; 135(3):361-374.

46. Azulay DR. Tecido de granulação exuberante (Efeito colateral da terapêutica com isotretinoína. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro. Julho/Agosto, 1985; 60(4).

47. Romiti R, Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro. Setembro/Outubro, 2000; 75(5):611-617.

48. Boucher N, Beaulac-Baillargeon L. Pregnancy prevention among women taking isotretinoin: failure to comply with the recommendations. *Can. Fam. Physician.* March, 2006; 52:338-339.

49. Frankel TL. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. *J. Nutr.*, Bethesda. April, 1986; 116(4):578-587.

50. Valentic JP, Elias AN, Weinstein GD. Hypercalcemia associated with oral isotretinoin in the treatment of severe acne. *JAMA*, Chicago. October, 1983; 250(14):1899-1900.

51. Leachman SA. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch. Dermatol.*, Chicago. August, 1999; 135(8):961-965.

52. Bérgoli RD. Efeito da isotretinoína no reparo alveolar após exodontia estudo em ratos [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia da Pontifícia, Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2009.

53. Oliveira HTR. Efeito da isotretinoína no reparo de defeitos ósseos em calota craniana: estudo em ratos [Tese]. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia da Pontifícia, Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial; 2009.

54. Rodrigues CS. Efeitos da isotretinoína na movimentação dentária induzida em ratos wistar [Dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestrado em Odontologia (Ortodontia);

2009.

55. Rohde CM. Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J. Nutr.*, Bethesda, MD. December, 1999; 129(12):2246-2250.

56. Wolf DA, Dixon SA. Osteoporose: um guia clínico. Martin Dunitz, London. 1988; 2:32-68.

57. Vasconcelos MHF. Análise morfológica comparativa do periodonto de sustentação submetido a forças biologicamente excessivas em ratas adultas sem e sob o uso de anticoncepcionais e em ratas prenhes [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. Mestrado em Patologia Bucal; 1996.

58. Makepeace AW, Weinstein GL, Friedman MH. The effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. *J. Am. Physiol.* 1937; 119:512-526.

59. Pincus G, Garcia C, Rock J. Effectiveness of an oral contraceptive. *Science.* 1959; 130:81-83.

60. Williams CL, Stancel GM. The pharmacological basis of therapeutics. NY Mc Graw-Hill, p. 1411-1440, 1996.

