

MARINHA DO BRASIL
ODONTOCLÍNICA CENTRAL DA MARINHA

CD Thaiza Elena Moraes Santos

**MEDICAMENTOS QUE INFLUENCIAM NA MOVIMENTAÇÃO
ORTODÔNTICA: REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro
2013

MARINHA DO BRASIL
ODONTOCLÍNICA CENTRAL DA MARINHA

CD Thaiza Elena Moraes Santos

**MEDICAMENTOS QUE INFLUENCIAM NA MOVIMENTAÇÃO
ORTODÔNTICA: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Odontoclínica Central da Marinha, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Ortodontia.

Orientador: CMG (RM1-CD) Paulo Sérgio de Assunção

Rio de Janeiro
2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE

Santos, Thaiza Elena Moraes

Medicamentos que influenciam na movimentação ortodôntica: Revisão de literatura / Thaiza Elena Moraes Santos – Rio de Janeiro, 2013.

55 f.

Orientador: CMG (RM1-CD) Paulo Sérgio de Assunção

Monografia (Especialização em Ortodontia) – Odontoclínica Central da Marinha.

1. Preparações farmacêuticas 2. Movimentação dentária.

I. Assunção, Paulo Sérgio de. II. Odontoclínica Central da Marinha. III. Medicamentos que influenciam na movimentação ortodôntica: Revisão de literatura.

FOLHA DE APROVAÇÃO

CD Thaiza Elena Moraes Santos

MEDICAMENTOS QUE INFLUENCIAM NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA: REVISÃO DE LITERATURA

Aprovada em __ de _____ de 2013.

Professor: _____

CC (CD) Alessandro Rodrigo Maggioni

Professor: _____

CC (CD) Karina Schittine Bezerra Lomba

Orientador: _____

CMG (RM1-CD) Paulo Sérgio de Assunção

Rio de Janeiro
2013

A **Deus**, aos **meus pais, irmão**, e **meu namorado**, por estarem sempre ao meu lado, me apoiando e acreditando em mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a **Deus**, que me deu capacidade, força nos momentos mais difíceis da minha vida e por estar sempre me iluminando e me guiando com muita saúde e paz.

À **minha mãe**, Lúcia Elena, pela educação, pelo seu amor e dedicação à família, pelo seu apoio e incentivo e por toda força durante minha caminhada; e ao **meu pai**, Jorge Luiz, que foi um exemplo de pai enquanto esteve aqui, com infinitas qualidades, proporcionando tudo o que tenho na minha vida hoje. Ao **meu irmão**, Thiago Luiz, por toda sua preocupação e proteção, pelos seus conselhos, por estar sempre cuidando de mim nos momentos de alegria e de tristeza, e por ter me dado uma das minhas maiores alegrias, minha sobrinha Tulipa.

À **minha tia**, Tânia, e **minha avó**, Gêgê, por todo carinho e amor, por toda preocupação com todos da família e por serem essenciais na minha vida.

Ao **meu namorado**, Romário, por me fazer uma pessoa cada dia melhor ao seu lado, por todo seu carinho, amor e companheirismo, por toda sua paciência e ajuda, e por toda compreensão da sua família, durante a execução deste trabalho.

À **Odontoclínica Central da Marinha**, pela oportunidade de aperfeiçoamento profissional.

Ao **CMG (RM1-CD) Paulo Sérgio**, por compartilhar seu conhecimento com os alunos, pela sua dedicação ao curso e pelo exemplo a ser seguido na Ortodontia.

Ao **CMG (RM1-CD) Luiz Renato**, pela sua amizade e humildade, pela sua paciência em ensinar, por estar sempre disponível a tirar dúvidas de todos os alunos quantas vezes fossem necessárias e por todas as suas caronas durante o curso.

Às **professoras**, CT (CD) Teresa Cristina, CT (CD) Letícia Machado, 1ºTen (CD) Marcella Savelli e 1ºTen (CD) Ana Sabaneeff, pela dedicação e carinho pelo curso, e por fazerem parte da minha formação.

Aos **colegas de curso e da Clínica de Ortodontia**, pelos momentos de alegria que compartilhamos durante o curso.

Aos **praças**, por toda ajuda compartilhada.

Aos **pacientes**, pela compreensão e permissão para o meu treinamento profissional.

E por fim, a **todos os amigos e familiares** que colaboraram de alguma forma, os meus agradecimentos.

Qualquer pessoa pode conquistar o mundo se quiser,
desde que se tenha dedicação total,
amor e paixão por aquilo que se faz.

(Jorge Luiz Santos)

RESUMO

A movimentação ortodôntica pode ser influenciada por diversos fatores, entre 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 de literatura foi identificar os principais medicamentos que podem interferir nesses 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.

ABSTRACT

The orthodontic movement may be influenced by several factors, including the use of medications. Studies show that a large proportion of patients in treatment make use of any 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 of a dose dependent manner, it means that when used for long periods of time and high doses. In contrast, the anti-inflammatory steroids or corticosteroids and isotretinoin, when they take a frame of osteoporosis, can accelerate orthodontic tooth movement in a dose dependent manner. Generally, the analgesic and anti-inflammatory drugs are administered in short periods of time and low dosages, not interfering significantly in velocity induced tooth movement. And anovulatory require further research.

Key-words: pharmaceutical preparations; tooth movement.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AIES	Anti-inflamatório esteróide (s)
AINES	Anti-inflamatório não esteroide (s)
BF	Bisfosfonato (s)
cN	Centinewtons
COX	Ciclooxigenase (s)
g	Gramas
kg	Quilo
mg	Miligrama (s)
ml	Mililitro
mm	Milímetros
PG	Prostaglandina (s)
µg	Microgramas
µm	Micrômetros
%	Por cento

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	11
2 - PROPOSIÇÃO.....	13
3 - REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 - Fisiologia da movimentação dentária induzida.....	15
3.2 - Medicamentos que interferem na movimentação ortodôntica.....	17
3.2.1 - Analgésicos e Anti-inflamatórios.....	17
3.2.1.1 - Anti-inflamatórios não esteróides.....	17
3.2.1.2 - Anti-inflamatórios esteróides.....	21
3.2.2 - Antibióticos.....	24
3.2.3 - Bisfosfonatos.....	24
3.2.4 - Isotretinoína.....	28
3.2.5 - Anovulatórios.....	32
4 - DISCUSSÃO.....	35
5 - CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS.....	49

1 - 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 (BARONI et al., 2011).

Estudos (COTTONE e KAFRAWY, 1979 e MILLER et al., 1992) 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. As mulheres usam medicamentos mais frequentemente que os homens, sendo os hormônios, incluindo os contraceptivos orais, os mais utilizados. 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 (VALLE-COROTTI et al., 2008).

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 (RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO, 2005).

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 (PARK, 2000).

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 (CONSOLARO, 2003).

Mudanças no processo inflamatório e no metabolismo ósseo alteram a movimentação dentária induzida. Estas mudanças podem ser acarretadas por vários fatores, como a dieta e a nutrição, fatores fisiopatológicos, estilo de vida, e uso de fármacos ou suplementos (TYROVOLA e SPYROPOULOS, 2001). Este último fator vem sendo amplamente estudado

na literatura por inúmeros autores, a fim de elucidar sua influência na movimentação ortodôntica.

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 (TYROVOLA e SPYROPOULOS, 2001). 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.

2 - PROPOSIÇÃO

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

3 - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 - Fisiologia da movimentação dentária induzida

Após a aplicação de uma força ortodôntica, ocorre absorção do osso alveolar através dos osteoclastos na zona de pressão, e, concomitantemente, aposição óssea pelos osteoblastos na zona de tração, permitindo o movimento dentário. No lado de tração, a reprodução celular aumenta devido ao estímulo provocado pelo estiramento do feixe de fibras do ligamento periodontal. Em termos de conteúdo de fibras, o ligamento periodontal, no lado de pressão, dispõe-se desorganizadamente e diminui a produção de fibras, enquanto, no lado de tração, a produção de fibras é estimulada (OPPENHEIM, 1911).

A movimentação dentária ortodôntica tem como fundamento biológico as respostas celulares em decorrência de forças biomecânicas, indutoras de fenômenos inflamatórios no periodonto, que possibilitam a remodelação óssea conferindo plasticidade ao osso alveolar. O processo de remodelação óssea permite ao dente se mover e, então, manter a largura fisiológica do espaço periodontal (REITAN, 1967).

Oposto ao osso alveolar, o cemento radicular, por sua vez, não deveria sofrer alterações estruturais durante a movimentação, uma vez que as células presentes no tecido cementóide que recobre as raízes não são aptas ao processo de absorção (HELLSING e HAMMARSTROM, 1996).

Frequentemente, a absorção radicular é vista como um dos principais efeitos adversos da movimentação dentária induzida e considerada inevitável por muitos autores, ainda que do ponto de vista subclínico (MELSEN, 1999).

Forças mecânicas exercidas sobre os dentes são transmitidas aos tecidos de suporte e, se de magnitudes adequadas, propiciam a atividade remodeladora responsável pelo movimento dentário. O entendimento dos mecanismos biológicos que possibilitam o osso se adaptar a mudanças no seu meio é essencial para a prática da Ortodontia. Atualmente, tem-se pesquisado muito a respeito de mediadores químicos do movimento dentário, substâncias que favorecem ou dificultam a movimentação dentária induzida (RUELLAS, 1999).

Mudanças no processo inflamatório e no metabolismo ósseo alteram a movimentação ortodôntica. Estas mudanças podem ser acarretadas por vários fatores, tais como: a) dieta e nutrição (consumo excessivo de cafeína e álcool, dieta pobre em cálcio e vitamina D,

distúrbios psicoalimentares como anorexia nervosa); b) fatores fisiopatológicos (idade, raça, gênero, doenças renais, hepáticas e gastrointestinais e alterações hormonais); c) estilo de vida (sedentarismo, exposição ao sol, fumo); d) 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 (TYROVOLA e SPYROPOULOS, 2001).

Segundo CONSOLARO (2004), os fenômenos celulares e teciduais da movimentação dentária induzida ocorrem ao longo de 7 a 15 dias. A atividade dos osteoclastos inicia-se após 10 horas e atingem sua plenitude entre 36 a 48 horas após ativação do aparelho. A ação dos osteoclastos é induzida por vários mediadores, inclusive as prostaglandinas (PG). O nível muito elevado de PG na área de pressão do ligamento periodontal eventualmente ocorre após a ativação do aparelho ortodôntico em alguns pacientes por algumas horas ou até 1 a 3 dias. A dor nas agressões teciduais é promovida pela ação das cininas sobre as terminações nervosas, mas para gerarem desconforto devem ser potencializadas pelas PG, que são produzidas pelas células quando estão sob compressão, hipóxia ou hiperfunção.

As células só exercem sua função mediante a liberação dos mediadores químicos. Quando uma célula está em equilíbrio iônico, libera quantidades moderadas de mediadores químicos. Em situações de hipóxia, compressão mecânica ou numa hiperfunção, as células liberam uma quantidade excessiva destes mediadores. Os mediadores químicos são “consumidos” rapidamente, em segundos, requerendo constante formação para a manutenção dos fenômenos induzidos. Caso o estímulo desapareça de uma determinada região tecidual, a constante formação de mediadores também diminuirá e desaparecerá. Este processo do estímulo físico se transformar em resposta celular, leva à reabsorção e à aposição óssea. A reação inflamatória local, as modificações no citoesqueleto das células, a geração de potenciais elétricos e as respostas celulares frente a esses estímulos fazem parte de uma série de eventos biológicos, provocando reabsorção e aposição óssea (RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO, 2005).

Segundo NOVA e CAPELLI JR. (2008), o tecido gengival não é reabsorvido após o tratamento ortodôntico, e sim retraído, ao contrário do ligamento periodontal e do tecido ósseo, prevenindo a formação de bolsa periodontal e a perda de inserção da gengiva. O processo de reabsorção óssea ocorre em apenas 2 ou 3 semanas, é muito mais rápido que o da aposição óssea, que é necessário um período de 3 meses em média.

3.2 - Medicamentos que interferem na movimentação ortodôntica

3.2.1 - Analgésicos e Anti-inflamatórios

Como a dor e a inflamação possuem mediadores comuns, os analgésicos também são anti-inflamatórios e vice e versa. Os analgésicos são indicados quando ocorre dor, ou seja, suas doses são aleatórias no tempo ou, no máximo, são distribuídas uniformemente, mas em curtos períodos de tempo. O efeito dos anti-inflamatórios requer tempo e dosagens regulares, ou seja, não é só o medicamento em si que determinará o efeito analgésico ou anti-inflamatório, e sim o tempo, a forma de administração e a sua posologia (CONSOLARO, 2002).

CONSOLARO (2004) descreveu que a utilização de analgésicos em doses sequenciais e repetitivas por longos períodos, ou semanas, atuam como anti-inflamatórios, pois ao reduzir o nível local de PG na área agredida, reduz o edema determinado na inflamação. Os analgésicos reduzem a formação das PG e a exacerbação de seu efeito nas terminações nervosas, diminuindo a potencialização das cininas e controlando a dor. Os analgésicos não bloqueiam e nem impedem a formação das PG, apenas diminuem sua formação exacerbada.

3.2.1.1 - Anti-inflamatórios não esteróides

WONG; SINGER e OPHAUG (1980) afirmaram que todos os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) apresentam mecanismos de ação e efeitos similares, atuando na inibição das ciclooxigenases (COX) 1 e 2, que são enzimas produtoras dos prostanoídes (PG, prostacilinas e tromboxanos). Algumas drogas não seletivas, como o ácido acetilsalicílico (AAS), inibem a COX-1 e COX-2 de forma irreversível.

As PG são os únicos mediadores químicos da movimentação ortodôntica que têm sido usadas clinicamente. Num estudo em pré-molares e caninos de pacientes em fase de retração, a injeção local de PG exógenas em um dos lados, com a dose de 10 mg (miligramas), foi efetiva, provocando o dobro do movimento dentário quando comparado ao lado controle. As evidências clínicas e radiográficas não demonstraram nenhum efeito danoso no tecido periodontal e no osso alveolar, e os autores afirmaram que a PG pode ser usada clinicamente (YAMASAKI et al., 1984).

Em 1986, CHUMBLEY e TUNCAY, interessados nas PG como estimuladoras de reabsorção óssea, realizaram um estudo em doze gatos, que receberam uma mola fechada exercendo uma força de 250 g (gramas) entre o canino inferior e o terceiro pré-molar inferior

do lado direito, com o objetivo de avaliar o efeito da indometacina, uma droga análoga à Aspirina®. Os animais foram divididos em dois grupos e apenas um recebeu injeções de indometacina de 5 mg/kg (quilo), uma vez ao dia. Os animais do grupo experimental mostraram significativamente menos movimento dentário do que os animais do grupo controle. Os autores recomendaram que pacientes ortodônticos evitem drogas inibidoras de PG, como a Aspirina® ou qualquer outro AINES, porque os mesmos podem prolongar o tratamento.

BERTOZ et al. (1990), em seu estudo, avaliaram os efeitos das PG e da indometacina sobre a movimentação ortodôntica em cães. Os animais foram divididos em três grupos, onde o primeiro recebeu injeções de PG, o segundo de indometacina e o terceiro soro fisiológico entre os incisivos superiores, que foram tracionados no sentido mesial. Os resultados mostraram que os animais tratados com PG tiveram uma taxa de movimento dentário superior aos outros dois grupos.

A administração de PG repercute na reabsorção óssea aumentando o número e tamanho dos osteoclastos e ativando os já existentes. Entretanto, a administração local tem como desvantagens a dor na administração, curta duração e aumento na tendência à absorção radicular. Pode-se tentar a associação com lidocaína ou partículas de gordura. Já a administração sistêmica apresentou como efeitos indesejáveis uma ação generalizada, sendo parte dela metabolizada nos pulmões e, até agora, não foi encontrada uma solução para que este problema fosse contornado (LEE, 1990).

SANDY et al. (1993) demonstraram o papel das PG na remodelação óssea utilizando os AINES. Experimentos que utilizaram estes medicamentos mostraram significativa diminuição no número de osteoclastos, mas em nem todos estes experimentos ocorreram uma diminuição na movimentação dentária induzida, confirmando que as PG não são os únicos mediadores da inflamação associada à movimentação ortodôntica.

LEIKER et al. (1995) mostraram que a aplicação local de PG aumenta a tendência à absorção radicular, acrescentando, ainda, que quanto maior a dose e o número de aplicações, maior a tendência à reabsorção. A aplicação de PG mesmo numa baixa concentração e numa única dose já é efetiva na aceleração do movimento dentário.

O acetaminofeno ou paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados mundialmente no combate à dor e à febre. É considerado um fraco inibidor de PG e não possui efeitos anti-inflamatórios significantes. Os autores compararam os efeitos do acetaminofeno, ibuprofeno e misoprostol na movimentação dentária induzida em porcos da Índia, que foram divididos em um grupo controle e três grupos experimentais para cada tipo

de medicação. Foi aplicada uma força ortodôntica nos incisivos superiores e medições lineares da separação desses dentes nos dias experimentais 2, 4, 6, 10 e 11 foram realizadas. O grupo que recebeu acetaminofeno foi o único que apresentou movimentação dentária induzida similar ao grupo controle (KEHOE et al., 1996).

Segundo RESENDE (1999), o AAS foi o primeiro medicamento a ser descoberto que é inibidor da síntese de PG, seguido pela indometacina, que é mais forte e, hoje em dia, muito pouco utilizada. O autor afirmou que o AAS e a indometacina reduzem a quantidade de reabsorção óssea e do movimento dentário.

WONG; REYNOLDS e WEST (1999) afirmaram que o AAS, administrado por via oral, em porcos Guinéa, não afetou o movimento dentário, levantando novamente a questão das PG não serem os únicos mediadores da reabsorção óssea associados às forças ortodônticas.

VAYDA et al. (2000), em seu experimento, analisaram os efeitos do ibuprofeno por 5 dias. Após ser aplicada uma força de 50 g em molares de ratos, durante 21 dias, observou-se uma considerável diminuição da movimentação dentária induzida.

TYROVOLA e SPYROPOULOS (2001) observaram que a administração sistêmica de PG apresenta um efeito melhor que a administração local. Entretanto, a inatividade rápida de PG no pulmão, a irritação local e a flebite estão entre os efeitos colaterais da administração intravenosa. Mas, de acordo com os autores, são necessárias pesquisas futuras a fim de aprimorar os métodos de aplicação dessas drogas e superar determinados problemas técnicos.

Os inibidores seletivos da COX-2 foram analisados quanto à efetividade contra a absorção radicular associada a forças ortodônticas. Foi aplicada uma força de 80 g nos primeiros molares de vinte ratas, divididas em três grupos: o primeiro recebeu 50 mg/kg de Celebrex[®], o segundo recebeu 25 mg/kg e o terceiro apenas água. A taxa de movimentação dentária induzida foi semelhante nos três grupos e os autores afirmaram que a administração de Celebrex[®] parece oferecer alguma proteção contra a absorção radicular (JEROME et al., 2005).

Em 2006, DE CARLOS et al. compararam os efeitos de um AINES convencional com um inibidor específico da COX-2 na movimentação ortodôntica. Foram utilizados quarenta e dois ratos, divididos em cinco grupos, de acordo com a droga e a força aplicada, além do grupo controle. Foram administradas duas injeções de rofecoxib (Vioxx[®]) na dose de 1 mg/kg ou de diclofenaco (Voltaren[®]), na dose de 10 mg/kg. Foram introduzidas molas nos molares com uma força de 50 g ou 100 g. Os dois medicamentos inibiram a movimentação dentária

induzida, embora o rofecoxib tenha inibido parcialmente. Os autores concluíram que não há diferenças substanciais ao usar um inibidor seletivo da COX-2.

Ao realizar experimentos com ratos, ARIAS e MARQUEZ-OROZCOB (2006) observaram os efeitos do AAS, ibuprofeno e acetaminofeno na movimentação dentária induzida. Foi aplicada uma força de 35 g nos incisivos laterais de trinta e seis ratos, que receberam 100 mg/kg de AAS (Aspirina® 500 mg) ou 30 mg/kg de ibuprofeno (Motrin® 400 mg) ou 200 mg/kg de acetaminofeno (Tylenol® 500 mg). Os resultados indicaram que a Aspirina® e o Motrin® diminuíram o número de osteoclastos, provavelmente inibindo a secreção de PG, e reduziram a movimentação dentária induzida. O Tylenol® não interferiu na movimentação, e, segundo os autores, deve ser o analgésico de escolha no tratamento da dor associada à movimentação ortodôntica.

STABILE (2008), em sua dissertação de mestrado, avaliou a influência do celecoxibe e do acetaminofeno na separação dos incisivos centrais superiores de ratos. Os animais foram tratados através de sonda gástrica com 80 mg/ml (mililitro) de acetaminofeno e 20 mg/ml de celecoxibe. Após trinta minutos, foram submetidos à movimentação dentária induzida com 35 g de força. Os resultados demonstraram que os medicamentos não afetaram a movimentação ortodôntica, e, com isso, o celecoxibe seria uma possível alternativa ao acetaminofeno para o alívio da dor em pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico.

NOVA e CAPELLI JR. (2008), em seus estudos sobre a influência das drogas no movimento dentário, constataram 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. Se forem administrados num período de tempo ≤ 3 dias e a dose inicial sendo administrada antes da ativação, é improvável que aumentem o tempo de tratamento. Já os analgésicos por si só e o AAS não podem diminuir o movimento dentário. A medicação de preferência para os pacientes ortodônticos seria o paracetamol, pois age diretamente no sistema nervoso central sem interferir no processo inflamatório localizado.

Após a administração de doses baixas e altas de acetaminofeno, meloxicam, celecoxibe, prednisolona e Aspirina®, os autores verificaram a influência destes medicamentos (não esteróides e esteróides) na movimentação dentária induzida em ratos. Foram utilizados 60 ratos, divididos aleatoriamente em 12 grupos de 5 animais cada: 2 grupos controle (1 negativo e 1 positivo) e 10 grupos experimentais. O grupo controle negativo não recebeu nenhuma droga nem sofreu movimentação dentária induzida. Uma mola fechada exercendo uma força de 50 g foi instalada entre o incisivo superior e o molar superior do lado

direito de cada um dos ratos dos grupos experimentais e do grupo controle positivo. Este último grupo recebeu apenas a movimentação ortodôntica por 2 semanas mas não recebeu nenhum tratamento farmacológico. Após os resultados, pode-se concluir que apenas os grupos que receberam prednisolona (baixa e alta dosagem) e o celecoxibe (alta dosagem) mostraram uma significativa diminuição da absorção radicular e da movimentação ortodôntica, quando comparados ao grupo controle (GONZALES et al., 2009).

3.2.1.2 - Anti-inflamatórios esteróides

Os anti-inflamatórios esteróides (AIES) ou corticosteróides, em particular os glicocorticóides, constituem-se em um grupo de drogas muito usadas em medicina clínica, porém, com indicações precisas. Em virtude de seu amplo espectro de atividade e por serem os mais potentes anti-inflamatórios existentes, encontram uso praticamente em todas as especialidades. No entanto, é justamente esse "amplo espectro" de atividade que os torna capazes de provocar efeitos colaterais, que não poupam praticamente nenhum tecido do organismo humano (DAMIANI; SETIAN e DICHTCHEKENIAN, 1984).

BRUDVIK e RYGH (1991), em seu experimento com ratos, analisaram a influência da prednisolona na movimentação ortodôntica. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa na movimentação ortodôntica entre os animais tratados com prednisolona e o grupo controle.

Os efeitos da osteoporose induzida por corticoesteróides foram testados no experimento de ASHCRAFT; SOUTHARD e TOLLEY (1992). Foram aplicadas injeções de acetato de cortisona em coelhos, na dose de 15 mg/kg/dia, antes e durante a aplicação de uma força ortodôntica de 100 g. O tempo de administração, de 14 dias, e a dose elevada levaram os coelhos à osteoporose. A taxa de movimento dentário foi maior, cerca de três a quatro vezes mais, em relação aos animais controle, e a recidiva foi mais rápida.

Apesar da hidrocortisona ter um efeito sistêmico, um experimento com ratos concluiu que não há influência na taxa de movimento ortodôntico em molares. Por não ter desenvolvido um estado de osteoporose, como nos outros trabalhos, esta condição justificou os resultados encontrados, já que a osteoporose é causada pela quebra do equilíbrio reabsorção-neoformação, importante para o movimento dentário ortodôntico (MENDONÇA, 1994).

O curto período de administração de corticosteróides (hidrocortisona) em gatos, nos estudos de YAMANE; FUKUI e CHIBA (1997), tornou improvável a possibilidade de

hipercortisonismo iatrogênico ou hiperparatireoidismo. Os resultados constataram que houve menor taxa de movimentação dentária induzida com hidrocortisona.

ONG et al. (2000) observaram os efeitos da administração de prednisolona na taxa de movimentação dentária induzida em doze ratos, que foram divididos em 1 grupo controle e 1 grupo experimental, com uma dose de 1 mg/kg/dia, durante 12 dias, previamente a realização do experimento. Foi instalada uma mola fechada entre o incisivo superior e o primeiro molar superior do lado esquerdo e aplicada uma força mesial de 30 g no molar. Foi utilizada uma técnica padronizada para indução da movimentação ortodôntica em ratos, que imita a movimentação dentária induzida em humanos. Os autores concluíram que o tratamento com prednisolona não afetou significativamente a magnitude da movimentação ortodôntica quando comparado com o grupo controle.

Os corticosteróides são uma classe dos hormônios esteróides produzidos no córtex adrenal, envolvidos em efeitos fisiológicos difundidos nos diversos órgãos, como as respostas inflamatórias e imunológicas. Os corticosteróides são divididos em 3 grupos: os glicocorticóides (cortisona, hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, dexametasona), os mineralocorticóides (aldosterona, corticosterona, desoxicortisona, fluoro-cortisona) e os esteróides sexuais (andrógenos e estrógenos). A administração de glicocorticóides levam a osteoporose e as citocinas pró-inflamatórias são ativadas pela ação destas drogas, atuando na dinâmica do metabolismo ósseo através da estimulação da perda óssea (ANGELI et al., 2002).

Segundo CONSOLARO (2002), os medicamentos glicocorticóides são usados principalmente como anti-inflamatórios, antialérgicos e imunossupressores no tratamento de diversas doenças crônicas. Eles atuam indiretamente inibindo a ação da enzima fosfolipase A2 e a síntese de COX-1 e COX-2, degradando os fosfolipídios da membrana celular e inibindo assim a formação de moléculas do ácido araquidônico e conseqüentemente de seus produtos, as PG e os leucotrienos. A ação imunossupressora é obtida através da inibição de interleucinas e de interferon-gama.

Segundo CONSOLARO (2003), os corticosteróides podem levar à osteoporose quando administrados por longos períodos e doses elevadas, mas nos maxilares isto só acontecerá em fase muito avançada, pelo *turnover* ósseo ser muito lento. Porém, muito antes disto, a doença será detectada e o tratamento com a droga redimensionada.

Em 2004, KALIA; MELSEN e VERNA avaliaram a metilprednisolona na dose de 8 mg/kg/dia na movimentação ortodôntica. Foram divididos dois grupos: no primeiro grupo, a droga foi administrada durante 7 dias, e, após esse período, foi realizada a movimentação

ortodôntica com uma força de 25 g durante 3 dias. No segundo grupo, não houve período prévio de administração da droga. Os resultados indicaram aumento da taxa de movimentação dentária induzida no primeiro grupo, e no segundo grupo, a metilprednisolona não mostrou efeito. Os autores verificaram que a ingestão aguda de corticoesteróides reduz o *turnover* ósseo, e com isso, o tratamento destes pacientes deve ser adiado até o término da administração do medicamento. Na ingestão crônica, como nas doenças inflamatórias crônicas e autoimunes, a movimentação dentária induzida leva ao aumento da reação biológica, indicando que as forças ortodônticas devem ser reduzidas.

RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO (2005), em sua revisão de literatura, 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 ou quanto ao índice de absorção radicular, pois o *turnover* ósseo dos maxilares é mais lento em relação aos demais ossos. Por este motivo, pessoas que fazem uso contínuo de corticosteróides devido a doenças inflamatórias crônicas e autoimunes podem ser tratadas ortodonticamente como pacientes normais.

Os glicocorticóides também estão envolvidos na fisiologia óssea, embora seu mecanismo não esteja completamente elucidado. Sabe-se que os osteoblastos e osteoclastos podem expressar seus receptores. Esta expressão é influenciada por fatores pró-inflamatórios, como as interleucinas IL-6 e IL-11. Alguns efeitos dos glicocorticóides no balanço de cálcio incluem: aumento da excreção renal de cálcio, diminuição da absorção intestinal de cálcio, resultando em risco aumentado de osteopenia e osteoporose. Em altas doses, os esteróides sintéticos levam à perda óssea e osteoporose. Mesmo em baixas dosagens, interferem no ciclo normal de deposição e reabsorção óssea (BARTZELA e MOTSCHALL, 2009).

GONZALES et al. (2009), em seu experimento com sessenta ratos, analisaram os efeitos do acetaminofeno, meloxicam, celecoxibe, prednisolona e Aspirina® na movimentação ortodôntica. Após a administração de doses baixas e altas desses medicamentos (não esteróides e esteróides), por 2 semanas, foi aplicada uma força de 50 g, através de molas, entre o incisivo superior e o molar superior do lado direito de cada um dos ratos. Os autores concluíram que apenas a prednisolona (baixa e alta dosagem) e o celecoxibe (alta dosagem) mostraram uma significativa diminuição da absorção radicular e da movimentação ortodôntica, quando comparados ao grupo controle.

3.2.2 - Antibióticos

Segundo GREVSTAD (1993), as tetraciclina possuem propriedades antiinflamatórias não relacionadas com o efeito antibiótico. Entre elas, a doxiciclina promove uma redução no número de osteoclastos, além de prevenir a perda de osso alveolar.

Além de sua capacidade antimicrobiana as tetraciclina são capazes de inibirem neutrófilos, osteoclastos e metaloproteinases da matriz (INGMAN et al., 1993).

A Terramicina[®] é o nome comercial de um antibiótico derivado das tetraciclina. As tetraciclina constituem um grupo de antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro, que foram extensamente empregados no tratamento das infecções. As tetraciclina também inibem proteinases destruidoras de tecidos, como colagenases e gelatinases, existentes em processos inflamatórios. Provavelmente as tetraciclina adicionariam à sua ação antibacteriana esse efeito estabilizador do colágeno, promovendo cicatrização das lesões (GOLUB et al., 1998).

Os agentes antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções odontológicas são normalmente utilizados por período de tempo maior, quando comparados aos outros fármacos utilizados na clínica odontológica, fato esse que pode contribuir para o surgimento de interações medicamentosas (HERSH, 1999).

A doxiciclina é uma tetraciclina sintética bastante usada e, em subdosagem (20 mg, duas vezes ao dia), tem ação anticolagenolítica sendo um importante e eficiente inibidor de colagenase sem promover resistência bacteriana, que é um dos efeitos adversos do uso constante de antimicrobianos (THOMAS et al., 2000).

Em 2005, MAVRAGANI; BRUDVIK e SELVIG observaram o efeito da administração sistêmica de doxiciclina, em doses baixas, em relação à absorção radicular ortodôntica. A doxiciclina foi administrada durante todo o experimento, onde o primeiro molar superior de vinte e oito ratos foram mesializados com uma força de 50 g. Os resultados mostraram uma redução significativa da absorção radicular e do número de osteoclastos.

3.2.3 - Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos (BF) são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia, na prevenção da osteoporose humana, entre outras indicações. As moléculas de BF tomam parte da estrutura óssea que será, em futuro breve, reabsorvida durante a remodelação natural do esqueleto. Mas as moléculas de BF, ao serem transportadas juntamente com os componentes isolados do osso, através do citoplasma dos osteoclastos, induzem eventos

bioquímicos capazes de iniciar a morte desta célula. Esta forma de morte natural reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação (CARANO et al., 1990).

Segundo WARITA et al. (1992), os BF são fármacos utilizados no tratamento de distúrbios no metabolismo ósseo, como osteoporose, doença de Paget, metástases ósseas, dores ósseas originadas de alguns tipos de câncer, entre outras doenças ósseas metabólicas, que aumentam a reabsorção óssea.

Em 1994, ADACHI et al., em seus experimentos, realizaram movimentos mesiais ou distais em molares de ratos com força aproximada de 15 g. O movimento dentário ortodôntico e a recidiva foram diminuídos por aplicação tópica de BF e ambos efeitos parecem ser dose dependentes. A inibição da formação de osteoclastos pode ser o mecanismo pelo qual vários BF inibem a reabsorção óssea alveolar no movimento dentário. O número de osteoclastos diminuiu com doses altas, além de afetar a estrutura e função dos mesmos. A densidade mineral óssea da tíbia de animais sob a ação do bisfosfato aumenta, indicando significativos efeitos sistêmicos da aplicação tópica.

Estes fármacos têm uma afinidade pela matriz óssea mineralizada, tornando-a mais resistente à dissolução pelos osteoclastos. Uma vez que o BF seja depositado na superfície óssea, este composto é captado pelos osteoclastos, inibindo sua atividade de realizar a reabsorção óssea (BODY, 1998).

Em 1999, MAZZIERO, em seu estudo, avaliou os efeitos dos BF, via oral, sobre a movimentação ortodôntica. O autor não encontrou diferenças na movimentação dentária induzida e nem no grau de absorção radicular. Sugere-se que pacientes que fazem uso de BF podem ser tratados normalmente.

Os medicamentos alendronato e risedronato são os BF mais administrados por via oral no tratamento de osteoporose e osteopenia em mulheres pré e pós-menopausa, devido à maior documentação de benefício em prevenção de fraturas e à maior comodidade posológica (BURNHAM e WICKERSHAM, 2003).

O alendronato e o risedronato também são administrados em crianças com condições de enfraquecimento ósseo como ocorre na osteogênese imperfeita, displasia fibrosa e osteoporose provocada por glicocorticoides (MARINI, 2003).

Segundo CONSOLARO (2005), os BF são drogas utilizadas para controlar processos patológicos que levam o esqueleto à osteoporose, prescrevendo-se atualmente, de forma mais frequente, o alendronato. Ao longo dos anos, se a ingestão for regular, todo esqueleto terá BF em sua composição. A administração precoce e incorporação de BF na estrutura radicular aumentam a resistência do dente à absorção radicular de dentes permanentes, se administrada

desde os 2 a 3 anos de idade, o período em que se inicia a formação radicular e cessando-se ainda na adolescência. Nos dentes esta incorporação é definitiva, pois os dentes não sofrem remodelação ao longo da vida. Quando houver traumatismo dentário ou movimentação ortodôntica e criar-se uma situação em que habitualmente ocorreria absorção radicular, se houver moléculas incorporadas de BF na estrutura dentária, os osteoclastos sofrerão apoptose e a perda de estrutura não ocorrerá. Ensaios experimentais clínicos ainda devem ser realizados sobre os efeitos colaterais dos BF em crianças normais durante a fase de crescimento, apesar de casuísticas e estudos já realizados em casos de portadores infantis de distúrbios metabólicos revelarem que estes efeitos são mínimos e não contra indicadores. Entretanto, a premissa de aumentarmos a resistência biológica dos dentes à absorção radicular é promissora e encantadora.

Em pacientes com osteoporose é esperado que os BF consigam conter a perda de estrutura óssea, além de aumentar a densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda de massa óssea. Os BF administrados oralmente são mais utilizados nos pacientes com osteoporose. Já os injetáveis são mais usados no combate às neoplasias ósseas (MIGLIORATI et al., 2006).

Os primeiros relatos de osteonecrose associada aos BF envolveram doentes que faziam uso de BF intravenosos para o tratamento de doenças ósseas metastáticas. Alguns casos foram associados ao uso de BF orais, como o alendronato e o ibandronato de sódio, muito utilizados nos casos de osteoporose/osteopenia (SCULLY; MADRID e BAGAN, 2006).

Numerosas pesquisas têm sido realizadas para avaliação dos BF na Odontologia. A utilização dos BF é promissora para a prevenção da reabsorção óssea, como adjunto à terapia periodontal; para manutenção da posição do dente de ancoragem e para diminuição de recidivas após movimentação dental e óssea, durante o tratamento ortodôntico; para manutenção da altura do rebordo alveolar após exodontias (FERREIRA; CASADO e BARBOZA, 2007).

Em 2007, KELES et al., em um estudo com ratos, analisaram os efeitos do Pamidronato na movimentação dentária induzida. Utilizaram uma força de 20 g na movimentação dos primeiros molares em direção palatal e com dosagem de 5 mg/kg, durante 8 dias. Os autores constataram uma diminuição significativa na taxa de movimentação ortodôntica.

ZAHROWSKI (2007) afirmou que os BF possuem uma forma de eliminação rápida, de semanas na superfície óssea, e uma forma de eliminação lenta, de anos após a incorporação na estrutura óssea. Quando os BF são incorporados na matriz óssea, possuem uma meia-vida

extremamente longa, de 10 anos ou mais, e, com isso, efeitos adversos durante o tratamento ortodôntico, incluindo a diminuição do movimento dentário, podem durar anos depois de encerrado o tratamento com a droga.

Na remodelação óssea, promove-se de um a três milhões de pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras ativas. Nos estados caracterizados pela osteopenia e sua consequente osteoporose, há uma hiperatividade das unidades osteorremodeladoras, em especial dos osteoclastos, que atuam diretamente sobre a superfície óssea, retirando os íons minerais pela liberação de ácidos. A remodelação óssea não envolve os dentes, apesar de estar ocorrendo a apenas 250 μm (micrômetros) de distância da superfície cementária, aproximadamente. Os íons minerais e outros componentes dos tecidos dentários duros, uma vez incorporados na estrutura dentária, não mais são removidos naturalmente. A remoção dos componentes ocorre apenas em condições patológicas, nos dentes permanentes, no processo de absorção radicular. Durante os estados osteopênicos e osteoporóticos, não há envolvimento das superfícies radiculares, pois estão protegidas pela camada cementoblástica. A incorporação de BF nos protocolos de tratamento antineoplásico passou a chamar a atenção de alguns profissionais, que passaram a associar a osteomielite como efeito colateral destas drogas. Isoladamente, os BF não revelam evidências de que predisõem à osteomielite, mas sim o estado debilitado do paciente. Em pacientes normais, muito menos ainda, os BF não têm como predispor o organismo à osteomielite mandibular ou maxilar. Os BF não reduzem a eficiência dos sistemas de defesa como a inflamação e a resposta imunológica (CONSOLARO e CONSOLARO, 2008).

Os efeitos farmacológicos dos BF parecem ser influenciados pela dose, potência, forma de administração e tempo de tratamento. A função dentária constante parece deixar o osso alveolar mais susceptível. Altas dosagens de BF impedem a regeneração celular, podendo progredir até a osteoporose. A osteonecrose é dificilmente observada após o uso de BF na osteoporose, porém, podem ocorrer com maior frequência nos pacientes ortodônticos. Deve-se informar ao paciente as possibilidades de ocorrência deste efeito e as limitações que serão encontradas durante o tratamento, e com o consentimento informado, o tratamento deverá ser constantemente monitorado (ZAHROWSKI, 2009).

Os BF procuram restabelecer uma fisiologia óssea muito próxima da normalidade. Clinicamente, restabelece-se uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes usuários da droga. Os BF não são drogas de antirremodelação óssea, mas sim reguladoras do processo. Com o aumento da administração deste grupo de drogas, pesquisas devem ser desenvolvidas acerca das bases biológicas e farmacocinéticas, para compreender se existem

implicações decorrentes do seu uso na prática ortodôntica. Recentemente, identificou-se um efeito colateral relacionado ao uso destes fármacos, com manifestação bucal, denominada osteonecrose associada aos BF, também conhecida como osteonecrose dos maxilares. O mecanismo pelo qual os BF promovem tal fenômeno ainda é desconhecido. O tipo de BF, a via de administração, bem como a duração do tratamento com estas drogas parece ter relação direta com a incidência de osteonecrose associada aos BF (RODRIGUES et al., 2010).

3.2.4 - Isotretinoína

VALENTIC; ELIAS e WEINSTEIN (1983) descreveram a ocorrência de hipercalcemia em um paciente jovem com 19 anos fazendo uso de isotretinoína com doses médias a altas por períodos extensos. Antes de iniciar a terapia, as concentrações de cálcio, triglicerídios, bem como a contagem das células sanguíneas para avaliar a função hepática, estavam dentro do limite de normalidade e a reversibilidade da hipercalcemia em 36 horas após cessar a terapia, favorece a hipótese de que a droga era responsável pela hipercalcemia. Os autores recomendaram que a determinação da concentração de cálcio seja parte de teste laboratorial em todos os pacientes tratados com a isotretinoína, e que o médico alerte para os efeitos colaterais relacionados com os aumentos das concentrações de cálcio no sangue como, reabsorção mineral acelerada nos ossos trabeculares e corticais (aumento da atividade dos osteoclastos), osteólises focais e calcificação do tecido focal.

Os retinóides são derivados da vitamina A e os mais conhecidos são os ácidos alltransretinóico e 13-cis-retinóico ou isotretinoína, comercialmente conhecido como Roacutan®. A isotretinoína é usada atualmente como a medicação de eleição para o tratamento de acne severa que não responde à terapia habitual com antibioticoterapia sistêmica. Desde a sua liberação para uso corrente, em setembro de 1982, a droga adquiriu grande importância para os dermatologistas, os quais devem, portanto, estar familiarizados com seus efeitos colaterais. Deve-se, entretanto, levar em consideração que o excesso de retinóides pode causar alterações clínicas agudas ou crônicas desagradáveis e até preocupantes, as quais variam de pessoa para pessoa. Os efeitos vão desde o ressecamento labial, até as alterações mais graves, como diminuição da densidade óssea mineral, com maiores riscos de fraturas ósseas, lesões hepáticas, parada de crescimento, além de alterações laboratoriais, como aumento do colesterol e triglicerídeos, alterações das enzimas hepáticas e alterações da fosfatase alcalina (AZULAY et al., 1985).

Na maioria dos adolescentes, as lesões são mínimas e toleráveis. Entretanto, em outros suas manifestações são conspícuas e eventualmente severas, causando transtorno, problemas psíquicos e sociais que afetam a vida do adolescente. De outro lado, na ausência do tratamento adequado podem deixar cicatrizes marcantes e indeléveis (SAMPAIO e PIMENTEL, 1985).

Os retinóides, como a isotretinoína e o etretinato, apresentam efeitos colaterais semelhantes à síndrome de hipervitaminose A. A deficiência e o excesso de vitamina A causam anormalidades no crescimento ósseo. Os autores compararam os efeitos da hipervitaminose A em ratos, através da administração oral de isotretinoína nas doses de 30 mg, 15 mg e 7,5 mg, sobre o nível sérico de cálcio, seus hormônios reguladores e fósforo inorgânico. Concluíram que as alterações biológicas causadas por intoxicação com a isotretinoína são dose dependentes, quanto maior a dose, maior o efeito colateral. O longo tempo de intoxicação com a isotretinoína causa aumento da reabsorção óssea, no número e no tamanho dos osteoclastos, e altera o metabolismo dos hormônios reguladores de cálcio, através da diminuição na síntese dos reguladores, levando a quadro de hipercalcemia (FRANKEL et al., 1986).

Como a isotretinoína está associada à indução de osteoporose, o paciente ortodôntico em uso de tal medicamento, deve ser considerado como possível portador desta condição. A estrutura periodontal pode mostrar-se alterada e o efeito de forças ortodônticas, deletério (ASHCRAFT, SOUTHARD, TOLLEY, 1992).

Com o intuito de examinar o efeito da isotretinoína em curto prazo na densidade óssea lombar, KOCIJANCIC (1995) submeteu quinze pacientes a 6 meses de tratamento com isotretinoína nas doses médias de 0,4 mg/kg/dia. O aumento médio na densidade óssea foi de 3% comparado ao ganho ósseo normal no grupo controle em adolescentes e adultos com idade média de 19 anos e 8 meses. O autor concluiu a partir destes resultados que a isotretinoína não tem efeito significativo na densidade óssea lombar.

ROHDE et al. (1999) avaliaram a atividade de reabsorção óssea da vitamina A em dependência da vitamina D em ratos. A isotretinoína foi determinante no aumento do risco de fraturas esqueléticas. Relataram que a isotretinoína tem um efeito direto sobre os ossos, causando desmineralização ou reabsorção.

LEACHMAN et al. (1999) analisaram o efeito da isotretinoína com doses de 1 mg/kg/dia durante o tratamento de 6 meses em dezoito pacientes com acne cística, com idade entre 17 a 25 anos e compararam com sujeitos saudáveis (controle) da mesma idade de 17 a 26 anos. A densidade óssea média foi mais baixa em todos os sítios analisados quando

comparado ao grupo controle. Quatro pacientes tiveram densidade diminuída de mais de 9 % no triângulo de Ward (é uma área quadrada que apresenta a menor densidade da região proximal do fêmur, caracterizada por predomínio de osso trabecular) após 6 meses de terapia. Os níveis séricos de cálcio não mudaram em ambos os grupos. Os autores verificaram que há uma perda de densidade óssea mesmo na ausência de alterações mensuráveis de cálcio, sendo provável um efeito direto da isotretinoína sobre o osso.

A acne em toda sua variável expressão clínica acomete cerca de 80% dos jovens. É caracterizada pela presença de lesões intensamente inflamatórias e manifestações sistêmicas de intensidade e frequência variáveis. Acomete, preferencialmente, homens jovens com antecedentes de acne vulgar. São de grande importância o diagnóstico precoce e a adequada intervenção terapêutica, no qual se preconiza administrar corticosteróide sistêmico junto com a 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 (ROMITI; JANSEN e PLEWIG, 2000).

DIGIOVANNA et al. (2004) realizaram um estudo multicêntrico, com uma amostra de duzentos e dezessete adolescentes com idade entre 12 a 17 anos fazendo uso de isotretinoína em dose única de 1 mg/kg/dia, por 16 a 20 semanas. Avaliaram os efeitos da isotretinoína na densidade óssea mineral da espinha lombar e quadril em pacientes com acne severa recalcitante e nodular. A densidade foi medida no início e no final da terapia por análise radiográfica. Os resultados mostraram não haver alteração média significativa na densidade óssea mineral da espinha lombar ou no quadril. A eficiência esperada para o tratamento da acne foi observada, não ocorrendo hiperostose em nenhum paciente. Os autores constataram que o tratamento com isotretinoína de 16 a 20 semanas na dose recomendada para acne severa não tem efeito significativo sobre a densidade óssea mineral na espinha lombar e no quadril.

O principal risco observado da isotretinoína é a forte expressão teratogênica, tornando seu emprego contra indicado em mulheres aptas a procriar, salvo aquelas que sejam devidamente conscientizadas dos riscos da gestação ao longo do tratamento e devidamente comprometidas com medidas contraceptivas eficazes (BOUCHER e BEAULAC-BAILLARGEON, 2006).

Em 2009, RODRIGUES, em sua dissertação de mestrado, observou o efeito da isotretinoína na movimentação dentária induzida utilizando trinta e seis ratos wistar. Após 10 dias de administração da droga em dezoito ratos do grupo experimental, foi instalado um dispositivo ortodôntico no décimo primeiro dia, exercendo 40 cN (centinewtons) de força no sentido mesial do primeiro molar superior esquerdo de todos os animais. A droga continuou

sendo administrada diariamente no grupo experimental. Após 3, 7 e 14 dias de movimentação dentária induzida, os animais foram submetidos à eutanásia e a quantidade de deslocamento dentário medido. A magnitude da movimentação dentária induzida foi maior no grupo tratado com isotretinoína para o sétimo dia de movimentação. Para os demais dias a diferença não foi estatisticamente significativa. A contagem de osteoclastos se mostrou aumentada durante o tratamento com a isotretinoína, sobretudo no sétimo dia de movimentação. Não houve maior risco de absorção radicular no grupo tratado com retinóide. Constatou-se também associação entre o uso de ácido retinóico e o desenvolvimento de ossos osteoporóticos.

BÉRGOLI (2009) analisou o efeito da administração diária de 7,5 mg/kg de isotretinoína, por via oral, para o tratamento de acne vulgar cística sobre reparo alveolar após exodontia de incisivos superiores, em ratos. Foram utilizados trinta e dois ratos distribuídos em grupo controle (n=12) e grupo experimental (n=20). Cada grupo foi dividido em quatro subgrupos de acordo com os períodos de observação em 7, 21, 28 e 90 dias após a extração. Os animais do grupo experimental receberam doses diárias de isotretinoína por um período de 30 dias antes da cirurgia e continuaram recebendo até os respectivos dias de eutanásias. Os animais do grupo experimental foram submetidos à coleta de sangue periférico através do plexo venoso orbital para análise do nível sérico de cálcio antes de iniciarem uso da medicação e no dia da eutanásia. Os resultados mostraram que houve aceleração no processo de reparo alveolar em todos os períodos no grupo experimental, quando comparados com o grupo controle. O nível sérico de cálcio teve uma diminuição estatisticamente significativa entre a primeira e a segunda coleta de sangue.

OLIVEIRA (2009), em seu estudo, verificou o processo de reparo ósseo em cavidades confeccionadas em calota craniana de ratos, submetidos à ingestão oral de 7,5 mg/kg/dia de isotretinoína e avaliar o nível sérico de cálcio através da coleta de sangue do plexo venoso orbital antes de iniciarem o uso da medicação e no dia da eutanásia. Foram utilizados trinta e três ratos wistar e distribuídos aleatoriamente em dois grupos controle (n=15) e experimental (n=18). Na calota craniana de cada animal foi confeccionada uma cavidade de 2 mm (milímetros) de diâmetro. Os animais foram eutanasiados aos 21, 28 e 90 dias de pós-operatório. Após análise histológica descritiva observou-se uma aceleração no processo de neoformação óssea no grupo experimental. O nível sérico de cálcio teve uma diminuição estatisticamente significativa entre a primeira e a segunda coleta de sangue em todos os grupos.

3.2.5 - Anovulatórios

Em 1927, o conceito de que a secreção do corpo lúteo suprimia ovulação durante a gravidez evoluiu para a idéia de que os hormônios poderiam ser usados para o propósito de esterilização. A ovulação em coelhos foi bloqueada apenas com progesterona (MAKEPEACE; WEINSTEIN e FRIEDMAN, 1937).

PINCUS et al. (1959), em estudos clínicos, mostraram a efetividade do contraceptivo oral com a combinação de noretinodrel (progesterona) e mestranol (estrógeno). Neste mesmo ano foi aprovada a primeira pílula para o uso como agente contraceptivo nos Estados Unidos, chamada de Enovid[®]. Sua composição era de 10 mg de noretinodrel e 150 µg (microgramas) de mestranol.

Os hormônios sexuais são, provavelmente, os determinantes mais importantes da massa esquelética em mulheres, mesmo considerando que na atualidade não se conhece, por completo, o seu mecanismo de ação (WOLF e DIXON, 1988).

Dos medicamentos prescritos, os contraceptivos orais estão entre os mais usados nos Estados Unidos e em todo o mundo. Desde que se tornaram disponíveis, em 1960, têm influenciado a vida de milhões de indivíduos e têm tido impacto revolucionário na sociedade global. Pela primeira vez na história, um meio de contracepção conveniente, de fácil acesso e completamente seguro, estava disponível para planejamento familiar e evitar gravidez não planejada. O uso terapêutico de estrógenos e progesterona é extremamente amplo. O uso mais comum destes agentes é na terapia de reposição hormonal na mulher pós-menopausa e contracepção, mas os componentes e dosagens usados nestas duas situações são diferentes. Devido à combinação de estrógeno e progesterona atuarem em sinergismo para inibir a ovulação, e devido aos efeitos indesejáveis serem dose dependente, iniciou-se o desenvolvimento dos chamados contraceptivos orais de baixa dose ou modernos (preparações contendo 35 µg ou menos de estrógeno) (WILLIAMS e STANCEL, 1996).

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, representando o principal agente contraceptivo encontrado nas formulações dos anticoncepcionais hormonais, via bucal. Em um experimento com ratas prenhas, avaliou-se os efeitos dos anticoncepcionais, via oral, sobre a movimentação ortodôntica. Os resultados demonstraram 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. O efeito benéfico de estrogênios no tecido ósseo é resultante da diminuição do índice de reabsorção óssea (VASCONCELOS, 1996).

A relação entre a diminuição dos estrogênios após a menopausa e o desenvolvimento da osteoporose é bem comentada. Por um longo tempo, os estrogênios foram utilizados como suplemento em problemas pós-menopausa, como na osteoporose. Porém, este tratamento aumentava o risco de câncer de mama, infartos e possivelmente outros problemas cardíacos. Isto levou ao desenvolvimento de moduladores seletivos dos receptores do estrogênio, como o tamoxifeno e o raloxifeno, que apresenta um efeito ósseo, mas reduz o risco de câncer de mama (WARK, 1996).

Os medicamentos anticoncepcionais 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. O uso de contraceptivos orais à base de progesterona, sem associação com estrógeno, está relacionado com distúrbio no ciclo menstrual na maioria dos casos. A associação com estrógeno produz padrão de sangramento mais aceitável, sendo que a maioria das preparações contém menos que 35 µg de estrógeno. Em seu experimento concluiu-se que o uso de contraceptivos orais no aspecto clínico aumentou a extensão de movimento, na terceira e na quarta semana após a aplicação de força, e de recidiva. No aspecto radiográfico aumentou a absorção radicular. E no aspecto histológico, no lado de pressão, a reabsorção óssea é mais agressiva, e, no lado de tração, demora mais tempo para promover a regeneração tecidual. Ainda no aspecto histológico, houve maior reabsorção óssea, na primeira e na segunda semana após a aplicação de força, e absorções radiculares (cimento e dentina) mais profundas. O autor recomendou cautela na ativação de aparelhos ortodônticos de pacientes usuárias de anovulatórios até que sejam conhecidos resultados de novos estudos, e aconselhou aumentar o tempo de contenção após o tratamento ortodôntico no intuito de permitir melhor reorganização dos tecidos periodontais, possivelmente, diminuindo a recidiva. Os problemas sócioeconômicos associados à alta taxa de natalidade fazem com que o uso de contraceptivos orais seja uma necessidade, sendo administrados pela maior parte da população feminina adulta jovem. Com o aumento do número de pacientes adultos em tratamento ortodôntico, este risco torna-se uma preocupação (RUELLAS, 1999).

Numa revisão de literatura sobre a influência de drogas na movimentação ortodôntica, os autores referiram-se aos estrógenos como inibidores da reabsorção óssea. 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 (TYROVOLA e SPYROPOULOS, 2001).

YAMASHIRO e TAKANO-YAMAMOTO (2001) realizaram um experimento onde observaram o efeito da remoção dos ovários de ratas na movimentação vestibular de molares superiores. Foram analisadas quarenta e seis ratas e divididas em 2 grupos. Grupo 1: ratas do grupo controle com ovários. Grupo 2: ratas que passaram por ovariectomia. Todas as ratas dos dois grupos receberam um aparelho expansor com uma força de 10 g. Os autores perceberam que a deficiência de estrógeno causou uma aceleração na movimentação ortodôntica. Sugere-se que a suplementação de estrogênio pode diminuir a taxa de movimentação ortodôntica.

Em 2002, HARUYAMA et al., em seu experimento, investigaram a possibilidade de existir alguma variação na movimentação ortodôntica durante o ciclo hormonal de estrógeno em ratas. Foram utilizadas oitenta e cinco ratas, que receberam forças ortodônticas de 12,5 g na expansão de molares em momentos específicos do ciclo do estrogênio. As ratas foram examinadas durante 5 ciclos consecutivos e a força ortodôntica foi aplicada durante 5 vezes durante 2 dias de cada ciclo. Com os resultados, os autores concluíram que a taxa de movimentação ortodôntica foi inversamente proporcional ao nível sérico de estrógeno.

Segundo CONSOLARO (2003), os contraceptivos orais, apesar do uso prolongado, apresentam doses mínimas de hormônios, insuficientes para influenciar significativamente no *turnover* ósseo.

ARSLAN et al. (2007) avaliaram os efeitos da deficiência de estrogênio na movimentação ortodôntica em quarenta e duas ratas que tiveram seus ovários removidos para simular a condição de deficiência de estrogênio. Foi encontrada uma maior taxa de movimentação nas ratas que tiveram seus ovários removidos e a análise histológica mostrou uma contagem maior de osteoclastos. Os autores concluíram que a deficiência de estrogênio aumenta a movimentação ortodôntica, mas a contagem de osteoblastos, que é responsável pela formação óssea, foi baixa em regiões de tensão e pressão.

4 - DISCUSSÃO

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 PG, e induzem fenômenos inflamatórios no periodonto, possibilitando a remodelação óssea (CONSOLARO²⁰; RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO⁵⁷; REITAN⁵⁸ e RUELLAS⁶⁵). 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. O tecido gengival não é reabsorvido após o tratamento ortodôntico, e sim retraído, ao contrário do ligamento periodontal e do tecido ósseo (NOVA e CAPELLI JR.⁵¹). Já em termos de conteúdo de fibras, o ligamento periodontal, no lado de pressão, dispõe-se desorganizadamente e diminui a produção de fibras, enquanto, no lado de tração, a produção de fibras é estimulada (OPPENHEIM⁵⁴).

A absorção radicular é vista como um dos principais efeitos adversos da movimentação dentária induzida e considerada inevitável por muitos autores. O cemento radicular não deveria sofrer alterações estruturais durante a movimentação, uma vez que as células que recobrem as raízes não são aptas ao processo de absorção (HELLSING e HAMMARSTROM³² e MELSEN⁴⁷).

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 (TYROVOLA e SPYROPOULOS⁷¹).

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. Não é só o medicamento em si que determinará o 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 (CONSOLARO¹⁷ e CONSOLARO¹⁹).

Os AINES caracterizam-se por inibir a atividade da COX-1 e COX-2, e, conseqüentemente, da síntese de PG (WONG; SINGER e OPHAUG⁸⁰). Mais estudos ainda

devem ser desenvolvidos visando uma melhor compreensão do mecanismo de ação destes fármacos sobre o *turnover* ósseo maxilar.

Sabe-se que as PG estimulam a reabsorção óssea por aumentar o número de osteoclastos e ativar os já existentes (LEE⁴¹). Devido a isso, vários autores (BERTOZ et al.¹⁰; LEIKER et al.⁴² e YAMASAKI et al.⁸³) estudaram os efeitos da administração de PG exógenas, sistêmica e/ou localmente, na movimentação dentária induzida em animais e pacientes, e constataram que sua administração aumentou significativamente a taxa de movimentação dentária induzida.

Quanto às vias de administração das PG, sistêmica e local, foram avaliadas quanto à eficácia e também com relação aos efeitos adversos provocados. De acordo com LEE⁴¹, a administração sistêmica apresentou como efeito indesejável o metabolismo nos pulmões (irritação local). A via local apresentou efeitos indesejáveis como dor na administração, curta duração e um aumento na tendência à absorção radicular. LEIKER et al.⁴² também afirmaram que a aplicação local de PG aumenta a tendência à absorção radicular, acrescentando, ainda, que quanto maior a dose e o número de aplicações, maior a tendência à reabsorção, mas discordam deles em relação ao número de aplicações e eficácia, afirmando que a aplicação de PG mesmo numa baixa concentração e numa única dose já é efetiva na aceleração do movimento dentário. Segundo TYROVOLA e SPYROPOULOS⁷¹, a administração sistêmica apresentou um efeito melhor que a administração local, porém, a inatividade rápida de PG no pulmão, a irritação local e a flebite estão entre os efeitos colaterais da administração intravenosa. Antes de introduzir esta droga no dia a dia da clínica, serão necessárias novas pesquisas com o objetivo de avaliar criteriosamente e de aperfeiçoar os métodos de administração.

CHUMBLEY e TUNCAY¹⁶ verificaram os efeitos da administração de indometacina, uma droga análoga à Aspirina[®], na movimentação dentária induzida e os resultados mostraram significativamente menos movimento dentário nos animais do grupo experimental. Segundo RESENDE⁵⁹, a indometacina é mais forte que o AAS, sendo muito pouco utilizada hoje em dia. O autor confirmou a constatação de que a indometacina reduz a quantidade de reabsorção óssea e do movimento dentário.

Segundo alguns autores (ARIAS e MARQUEZ-OROZCOB³ e RESENDE⁵⁹), em seus estudos, o AAS reduziu o movimento dentário e a quantidade de reabsorção óssea. Já de acordo com outros estudos (GONZALES et al.²⁹; NOVA e CAPELLI JR.⁵¹ e WONG; REYNOLD e WEST⁸¹) constataram-se que o AAS não afetou o movimento dentário.

SANDY; FARNDALE e MEIKLE⁶⁷, 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 (ARIAS e MARQUEZ-OROZCOB³; KEHOE et al.³⁷ e VAYDA et al.⁷⁵) analisaram a influência do ibuprofeno sobre a movimentação ortodôntica e verificaram uma diminuição da taxa de movimentação. Outros autores (NOVA e CAPELLI JR.⁵¹), em seus estudos, 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.

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.

Vários autores (ARIAS e MARQUEZ-OROZCOB³ e KEHOE et al.³⁷) observaram os efeitos do acetaminofeno ou paracetamol na movimentação dentária ortodôntica e os resultados demonstraram que o medicamento não afetou a movimentação dentária induzida. STABILE⁶⁹, em sua dissertação, pesquisou a influência do celecoxibe (inibidor seletivo da COX-2) e do acetaminofeno na movimentação dentária induzida em ratos. Concluiu-se que os medicamentos não interferem na movimentação ortodôntica, e com isso, o celecoxibe seria uma possível alternativa ao acetaminofeno para o alívio da dor em pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico. Em contrapartida, DE CARLOS et al.²⁴ e GONZALES et al.²⁹, em seus experimentos, demonstraram que o celecoxibe reduz significativamente a movimentação ortodôntica. DE CARLOS et al.²⁴ afirmaram não haver diferenças substanciais ao usar um inibidor da COX-2, pois tanto um AINES convencional quanto um inibidor da COX-2 reduzem a movimentação dentária induzida. Outros autores (JEROME et al.³⁵) analisaram a efetividade dos inibidores seletivos da COX-2 contra a absorção radicular associada a forças ortodônticas. Os autores afirmam que a administração de celecoxibe parece oferecer alguma proteção contra a absorção radicular. Com base nos experimentos citados, não se pode afirmar, assim como STABILE⁶⁹ afirmou, que o celecoxibe seria uma alternativa ao acetaminofeno para a dor associada ao movimento ortodôntico, pois tiveram outros autores que demonstraram que o celecoxibe diminui a movimentação ortodôntica.

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.

Os AIES são divididos em três grupos: os glicocorticóides, os mineralocorticóides e os esteróides sexuais (ANGELI et al.²). DAMIANI; SETIAN e DICHTCHEKENIAN²³ constataram que os glicocorticóides são os anti-inflamatórios mais potentes. Segundo CONSOLARO¹⁷, os glicocorticóides são usados principalmente como anti-inflamatórios, antialérgicos e imunossupressores no tratamento de diversas doenças crônicas.

BRUDVIK e RYGH¹⁹⁹¹ e ONG et al.¹³, em seus experimentos, verificaram que não houve diferença significativa na movimentação ortodôntica entre os animais tratados com prednisolona e o grupo controle. Este resultado confirma o experimento realizado por MENDONÇA⁴⁸, porém, o autor utilizou outro AIES, a hidrocortisona. Já ASHCRAFT; SOUTHARD e TOLLEY⁵ observaram maior taxa de movimentação ortodôntica com a utilização de acetato de cortisona, assim como KALIA; MELSEN e VERNA³⁶, porém, os autores utilizaram metilprednisolona. Em contraste, YAMANE; FUKUI e CHIBA⁸², em seu experimento com hidrocortisona, mostraram que houve menor taxa de movimentação dentária induzida, da mesma forma que GONZALES et al.²⁹ concluíram, porém, os autores utilizaram prednisolona. No experimento realizado por ONG et al.⁵³, onde não houve diferença na taxa de movimentação ortodôntica, utilizou-se uma técnica padronizada para indução da movimentação ortodôntica em ratos, onde imita a movimentação dentária induzida em humanos. O uso dos AIES sintéticos 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 (ANGELI et al.²; ASHCRAFT; SOUTHARD e TOLLEY⁵; BARTZELA⁸ e CONSOLARO¹⁸). Curtos períodos de tempo e baixas dosagens, geralmente não resultam em diferenças significativas, porém, podem diminuir a movimentação ortodôntica (BARTZELA e MOTSCHALL⁸ e YAMANE; FUKUI e CHIBA⁸²).

RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO⁵⁷ 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 ou quanto ao índice de absorção radicular. CONSOLARO¹⁸ 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 VERNA³⁶ 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.

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 tetraciclinas possuem propriedades anti-inflamatórias. Com base na literatura, as tetraciclinas foram empregadas no tratamento das infecções, entre elas as odontológicas, por serem antibióticos de amplo espectro.

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 (HERSH³³). As tetraciclinas inibem proteinases, como as colagenases e as gelatinases, existentes em processos inflamatórios (GOLUB et al.²⁸). Este estudo confirma a afirmação de THOMAS et al.⁷⁰, que a doxiciclina, em subdosagem (20 mg, duas vezes ao dia), inibe a colagenase. Alguns autores (MAVRAGANI; BRUDVIK e SELVIG⁴⁵), em seus experimentos em ratos, avaliaram os efeitos da administração sistêmica da doxiciclina, em relação à absorção radicular ortodôntica. Os resultados demonstraram um efeito inibitório da absorção radicular e dos osteoclastos. Outros estudos (GREVSTAD³⁰ e INGMAN et al.³⁴) embasaram a constatação de que as tetraciclinas, entre elas a doxiciclina, são capazes de inibir os osteoclastos.

A indução da reabsorção inflamatória radicular, na maioria das vezes, é inevitável durante o movimento dentário induzido, e, por esse motivo, mais estudos sobre uso dos antibióticos durante a movimentação ortodôntica e os mecanismos envolvidos devem ser realizados antes que uma aplicação clínica seja considerada.

Os BF são drogas utilizadas no tratamento de distúrbios 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 (BODY1998; CARANO et al.¹¹ e WARITA et al.⁷⁶). Na remodelação óssea, formam-se pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras. Nos estados caracterizados pela osteopenia e sua consequente osteoporose, há uma hiperatividade destas unidades osteorremodeladoras, em especial dos osteoclastos, que atuam diretamente sobre a superfície óssea, removendo os íons minerais. Durante os estados osteopênicos (osteopenia) e

osteoporóticos (osteoporose), não há envolvimento das superfícies radiculares, pois estas estão protegidas pela camada cementoblástica (CONSOLARO e CONSOLARO²¹).

De acordo com ADACHI et al.¹ e KELES et al.³⁸, 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 ZAHROWSKI⁸⁵, 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. Já CONSOLARO²⁰ concluiu que a administração precoce e incorporação de BF na estrutura radicular aumentam a resistência do dente à absorção radicular de dentes permanentes, se administrada desde os 2 a 3 anos de idade, o período em que se inicia a formação radicular e cessando-se ainda na adolescência. FERREIRA; CASADO e BARBOSA²⁶ 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. Em contrapartida, MAZZIERO⁴⁶ avaliou a ação de um bisfosfonato via oral, e não encontrou diferenças na movimentação dentária induzida e nem no grau de absorção radicular, sugerindo que pacientes que fazem uso de BF podem ser tratados ortodonticamente como pacientes normais. Segundo CONSOLARO²⁰, ensaios experimentais clínicos ainda devem ser realizados sobre os efeitos colaterais dos BF em crianças normais durante a fase de crescimento, mesmo já tendo estudos em portadores infantis de distúrbios metabólicos que concluíram que os efeitos são mínimos e não contra indicados. A premissa de aumentarmos a resistência biológica dos dentes à absorção radicular é promissora e encantadora.

BURNHAM e WICKERSHAM¹⁴ constataram que os BF, por via oral, mais utilizados no tratamento da osteopenia e da osteoporose em mulheres pré e pós-menopausa são o alendronato e risedronato. Já MARINI⁴⁴ afirmou que esses dois medicamentos também são administrados em crianças com osteoporose ou condições de enfraquecimento ósseo, como na osteogênese imperfeita, displasia fibrosa e osteoporose provocada por glicocorticóides.

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 (MIGLIORATI et al.⁴⁹). SCULLY; MADRID e BAGAN⁶⁸ e RODRIGUES et al.⁶² 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 ZAHROWSKI⁸⁶, 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.

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 (AZULAY et al.⁶). Na ausência do tratamento adequado as lesões podem deixar cicatrizes marcantes e indestrutíveis (SAMPAIO e PIMENTEL⁶⁶). 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 (ROMITI; JANSEN e PLEWIG⁶⁴). Entretanto, a administração de isotretinoína, é contra indicada em mulheres aptas a procriar (BOUCHER; BEAULAC-BAILLARGEON¹²).

FRANKEL et al.²⁷ e VALENTIC; ELIAS e WEINSTEIN⁷² 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.⁴⁰ confirmaram que houve um aumento da reabsorção óssea, porém, os níveis séricos de cálcio não mudaram. Os autores concluíram que há uma perda de densidade óssea mesmo na ausência de alterações mensuráveis de cálcio. Em contrapartida, outros dois experimentos (BÉRGOLI⁹ e OLIVEIRA⁵²) verificaram uma diminuição estatisticamente significativa no nível sérico de cálcio entre a primeira e a segunda coleta de sangue.

Vários autores (ASHCRAFT; SOUTHARD e TOLLEY⁵; RODRIGUES⁶⁰ e ROHDE et al.⁶³) constataram que a isotretinoína está associada à indução de osteoporose. ASHCRAFT; SOUTHARD e TOLLEY⁵ afirmaram que os pacientes ortodônticos que fazem uso desta medicação, devem ser considerados possíveis portadores desta condição. Em contraste, DIGIOVANNA et al.²⁵ e KOCIJANCIC³⁹ demonstraram, a partir de seus resultados, que a isotretinoína não teve efeito significativo na densidade óssea. RODRIGUES⁶⁰, 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.

Os contraceptivos orais são derivados dos hormônios progesterona e/ou estrógeno. Os hormônios sexuais são, provavelmente, os determinantes mais importantes da massa esquelética em mulheres (WOLF e DIXON⁷⁹). 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 (VASCONCELOS⁷⁴). MAKEPEACE; WEINSTEIN e FRIEDMAN⁴³, em seu trabalho experimental, verificaram que a ovulação em coelhos foi bloqueada apenas com progesterona. Em outro estudo clínico (PINCUS et al.⁵⁶), constataram a efetividade da combinação de progesterona com estrógeno, 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 STANCEL⁷⁸ 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. Porém, WARK⁷⁷ descreveu que por um longo tempo, os estrógenos foram utilizados como suplemento em problemas pós-menopausa, como na osteoporose, mas que este tratamento aumentava o risco de câncer de mama, infartos e possivelmente outros problemas cardíacos. Isto levou ao desenvolvimento de moduladores seletivos dos receptores do estrógeno, como o tamoxifeno e o raloxifeno, que apresenta um efeito ósseo, mas reduz o risco de câncer de mama.

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 (RUELLAS⁶⁵). Outros estudos sugerem que o uso de contraceptivos orais pode ter efeitos positivos no osso também, diminuindo o índice de reabsorção óssea (TYROVOLA e

SPYROPOULOS⁷¹ e VASCONCELOS⁷⁴); porém, outro autor afirma não haver efeitos (CONSOLARO¹⁸); e, em contraste, outro autor observou efeitos negativos, aumentando a reabsorção óssea (RUELLAS⁶⁵).

Numa revisão de literatura sobre a influência de drogas na movimentação ortodôntica, TYROVOLA e SPYROPOULOS⁷¹ 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 VASCONCELOS⁷⁴, 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, RUELLAS⁶⁵, 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.

YAMASHIRO e TAKANO-YAMAMOTO⁸⁴ e ARSLAN et al⁴, em seus experimentos, investigaram os efeitos da remoção dos ovários de ratas na movimentação dentária induzida, simulando uma condição de deficiência de estrógeno. Os autores concluíram que a deficiência de estrogênio aumenta a movimentação ortodôntica. HARUYAMA et al.³¹ confirmaram os resultados dos experimentos anteriores. Os autores investigaram a possibilidade de existir alguma variação na movimentação ortodôntica durante o ciclo hormonal de estrógeno em ratas. Com os resultados, os autores concluíram que a taxa de movimentação ortodôntica foi inversamente proporcional ao nível sérico de estrógeno.

Os contraceptivos orais estão entre os medicamentos mais utilizados, não só nos Estados Unidos, como em todo o mundo (WILLIAMS e STANCEL⁷⁸). 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 (RUELLAS⁶⁵).

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 (CONSOLARO¹⁸).

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 (RAMOS; FURQUIM e CONSOLARO⁵⁷).

Com os avanços da tecnologia, novas perspectivas para a movimentação dentária induzida com o auxílio de medicamentos estão sendo estudadas, às vistas de acelerar ou reduzir a movimentação ortodôntica. Estudos já citados anteriormente (BERTOZ et al.¹⁰; LEIKER et al.⁴² e YAMASAKI et al.⁸³), traçam perspectivas da administração de PG exógenas, sistêmica e/ou localmente, a pacientes em tratamento ortodôntico, a fim de acelerar a movimentação ortodôntica. Outros (FERREIRA; CASADO e BARBOZA²⁶) sugerem que a administração de BF pode auxiliar na ancoragem e diminuir recidivas após movimentação dentária e óssea, durante o tratamento ortodôntico.

De acordo com a revisão de literatura, apesar da interpretação dos experimentos ter sido dificultada pela falta de padronização, verificou-se que o paracetamol ou acetaminofeno

não interfere na movimentação ortodôntica, devendo ser o analgésico de escolha para controlar o desconforto do paciente após a ativação ortodôntica. Os AINES, os BF e os antibióticos podem reduzir a movimentação ortodôntica de forma dose dependente. Em contraste, os AIES e a isotretinoína, quando levam a um quadro de osteoporose, podem acelerar a movimentação ortodôntica de forma dose dependente. Os AIES também podem reduzir a movimentação ortodôntica se forem administrados por um curto período de tempo e baixas dosagens. Geralmente, os analgésicos e os anti-inflamatórios quando são administrados em curtos períodos de tempo e baixas dosagens, não interferem significativamente na velocidade da movimentação dentária induzida. E os anovulatórios carecem de novas pesquisas.

A partir dos resultados dos experimentos desta revisão de literatura, 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. Pacientes que fazem uso contínuo de medicamentos, seja por via oral ou parenteral, deverão receber atenção redobrada. A razão médica para o tratamento também deve ser esclarecida (doenças inflamatórias, infecções, distúrbios ósseos, câncer, anticoncepção). O planejamento deverá ser baseado no risco que o medicamento apresenta: a) Pacientes que fazem uso de AIES ou isotretinoína por um longo período de tempo e doses elevadas podem desenvolver um quadro de osteoporose, aumentando a reabsorção óssea, e, conseqüentemente, a movimentação ortodôntica. b) Pacientes que fazem uso de BF, por via intravenosa, apresentam alto risco de inibição osteoclástica e o tratamento ortodôntico deverá ser evitado, devido à possibilidade de uma forte redução da movimentação ortodôntica. Já por via oral, há um baixo risco de inibição osteoclástica, porém, o tratamento ortodôntico é um desafio, por conta da possível redução da movimentação. Estes pacientes que fazem uso de BF podem desenvolver uma osteonecrose nos maxilares. c) Pacientes com câncer, o tratamento ortodôntico só deverá começar após o consentimento do oncologista, que juntamente com o dentista e o paciente, devem estabelecer se os benefícios se equivalem ao risco. Estes pacientes deverão ser constantemente monitorados, através de exames clínicos, periodontais e radiográficos. Em alguns casos de distúrbios ósseos, a indicação de cirurgias ortognáticas, exodontias e implantes, deverão ser contra indicadas, pois a cicatrização pode ficar prejudicada. O paciente deverá ser informado de todos os riscos potenciais dos medicamentos na movimentação ortodôntica e deverá assinar um termo de consentimento informado.

5 - 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

1. ADACHI, H. et al. Effects of topical administration of a bisphosphonate (Risedronate) on orthodontic tooth movements. **J. Dent. Res.**, Washington DC, v. 73, n. 8, p. 1478-1786, Aug. 1994.
2. ANGELI A. et al. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 966, n. 97, p. 107, 2002.
3. ARIAS O. R.; MARQUEZ-OROZCO M. C. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. **J. Am. Orthod.**, v. 130, p. 364-370, 2006.
4. ARSLAN, S. G. et al. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. **Acta Odontol. Scand.**, v. 65, n. 6, p. 319-323, Nov. 2007.
5. ASHCRAFT, M. B.; SOUTHARD, K. A.; TOLLEY, E. A. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. **J. Am. Orthod.**, St. Louis, v. 102, n. 4, p. 310-319, Oct. 1992.
6. AZULAY, D. R. et al. Tecido de granulação exuberante (Efeito collateral da terapêutica com isotretinoína. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 4, Jul./Ago. 1985.
7. BARONI, D. B. et al. Influência de fármacos na movimentação dentária induzida. **Ortodontia SPO**, v. 44, p. 6573-6578, 2011.
8. BARTZELA, T. et al. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. **J. Am. Orthod.**, v. 135, n. 1, p. 16-26, 2009.
9. BÉRGOLI, R. D. **Efeito da isotretinoína no reparo alveolar após exodontia estudo em ratos.** 2009. 86 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
10. BERTOZ, F. A. et al. Efeito da prostaglandina E1 e da indometacina na movimentação ortodontica em cães. Estudo histológico e clínico. **Ortodontia**, v. 23, n. 3, p. 16-24, 1990.
11. BODY J. Bisphosphonates. **Eur. J. Cancer.**, v. 34, p. 263-269, 1998.
12. BOUCHER, N.; BEAULAC-BAILLARGEON, L. Pregnancy prevention among women taking isotretinoin: failure to comply with the recommendations. **Can. Fam. Physician**, v. 52, p. 338-339, Mar. 2006.
13. BRUDVIK, P.; RYGH, P. Root resorption after local injection of prostaglandin E2 during experimental tooth movement. **Eur. J. Orthod.**, London, v. 13, p. 255-263, 1991.

14. BURNHAM; WICKERSHAM, R. M. Editors, Drug facts and comparisons (57th ed.), **Wolter Kluwer**, St. Louis, p. 336-349, 2003.
15. CARANO A. S. et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vivo. **J. Clin. Invest.**, v. 456, n. 85, 1990.
16. CHUMBLEY, A. B; TUNCAY, O. C. The effect of indometacin (an aspirin like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. **J. Am. Orthod.**, v. 89, n. 4, p. 312-314, Apr. 1986.
17. CONSOLARO, A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. **R. Dental Press**, Maringá, 2002.
18. CONSOLARO, A. Medicamentos versus Ortodontia. **R. Dental Press**, Maringá, v. 2, n. 2, p. 100, Abr./Maio 2003.
19. 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, v. 9, n. 2, p. 104-109, 2004.
20. CONSOLARO, A. Dentes mais resistentes à reabsorção dentária: a perspectiva dos bisfosfonatos. **R. Dental Press**, Maringá, v. 4, n. 4, Ago./Set. 2005.
21. CONSOLARO, A.; CONSOLARO, M. F. M-O. Bisfosfonatos e tratamento ortodôntico. **R. Dental Press**, Maringá, v. 7, n. 3, Jun./Jul. 2008.
22. COTTONE, J. A.; KAFRAWY, A. H. Medications and health histories: a survey of 4365 dental patients. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 98, n. 5, p. 713-718, May. 1979.
23. DAMIANI, D.; SETIAN, N.; DICHTCHEKENIAN, V. Corticosteróides: conceitos básicos e aplicações clínicas. **Pediat.**, São Paulo, v. 6, p. 160-166, 1984.
24. DE CARLOS, F. et al. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. **J. Am. Orthod.**, v. 129, p. 402-406, 2006.
25. DIGIOVANNA, J. J. et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 51, n. 5, p. 709-717, Nov., 2004.
26. FERREIRA JR C. D.; CASADO P. L.; BARBOZA E. S. P. Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos na Odontologia. **R. Periodontia**, v. 17, n. 4, 2007.
27. FRANKEL, T. L. et al. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. **J. Nutr.**, Bethesda, v. 116, n. 4, p. 578-587, Apr. 1986.
28. GOLUB, L. M. et al. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. **Adv. Dent. Res.**, Washington, v. 12, p. 12-26, Nov. 1998.

29. GONZALES, C. et al. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. **Angle. Orthod.**, v. 79, n. 4, p. 715, Jul., 2009.
30. GREVSTAD, H. J. Doxycycline prevents root resorption and alveolar bone loss in rats after periodontal surgery. **Scandinavian Journal of Dental Researc.**, v. 101, p. 287–291, 1993.
31. HARUYAMA, N. et al. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. **J. Dent. Res.**, v. 81, p. 406-410, 2002.
32. HELLSING, E.; HAMMARSTROM, L. The hyaline zone and associated root surface changes in experimental orthodontics in rats: a light and scanning electron microscope study. **Eur. J. Orthod.**, v. 18, n. 1, p. 11-18, Feb., 1996.
33. HERSH, E. V. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part II of a series. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 130, n. 2, p. 236-251, 1999.
34. INGMAN T. et al. Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases. A review article. **J. Periodontol**, v. 64, p. 82-88, 1993.
35. JEROME, J. et al. Celebrex offers a small protection from root resorption associated with orthodontic movement. **J. Calif. Dent. Assoc.**, v. 33, n. 12, p. 951-959, Dec. 2005.
36. KALIA S, MELSEN B, VERNA C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. **Orthod. Craniofac. Res.**, v. 7, p. 26-34, 2004.
37. KEHOE M. J. et al. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. **Angle Orthod.**, v. 66, p. 339-349, 1996.
38. KELES, A. et al. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. **Eur. J. Oral Sci.**, v. 115, p. 131-136, 2007.
39. KOCIJANCIC, M. 13-cis-retinoic acid and bone density. **Int. J. Dermatol.**, Philadelphia, v. 34, n. 10, p. 733-734, Oct. 1995.
40. LEACHMAN, S. A. et al. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 135, n. 8, p. 961-965, Aug. 1999.
41. LEE, W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement- with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. **J. Am. Orthod.**, St. Louis, v. 98, n. 3, p. 231-241, Sept., 1990.
42. LEIKER B. J. et al. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. **J. Am. Orthod.**, v. 108, p. 380-388, 1995.

43. MAKEPEACE, A. W.; WEINSTEIN, G. L.; FRIEDMAN, M. H. The effect of progesterin and progesterone on ovulation in the rabbit. **J. Am. Physiol.**, v. 119, p. 512-526, 1937.
44. MARINI, J. C. D. Bisphosphonates make children's bones better or brittle?. **N. Eng. J. Med.**, v. 349, p. 423-426, 2003.
45. MAVRAGANI, M.; BRUDVIK, P.; SELVIG, K. A. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. **Eur. J. Orthod.**, v. 27, p. 215-225, Jun. 2005.
46. MAZZIERO, E. T. **Bisfosfanatos e movimentação dentária induzida: avaliação de seus efeitos.** 1999. 152p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 1999.
47. MELSEN, B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. **Angle Orthod.**, v. 69, n. 2, p. 151-158, Apr., 1999.
48. MENDONÇA, M. R. **Efeito da hidrocortisona sobre a movimentação ortodôntica em ratos.** 1994. 49 p. Tese (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo. Orientador: Prof. Dr. José Merzel.
49. MIGLIORATI C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 136, p. 1658-1668, 2006.
50. MILLER, C. S. et al. Documenting medication use in adult dental patients: 1987-1991. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 123, n. 11, p. 40-48, Nov. 1992.
51. NOVA, M. F. P.; CAPELLI JR., J. Movimento dentário. In: ALMEIDA, M. A. O.; QUINTÃO, C. C. A.; CAPELLI JR., J. **Ortodontia: fundamentos e aplicações clínicas.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap.5, p. 119-143.
52. OLIVEIRA, H. T. R. **Efeito da isotretinoína no reparo de defeitos ósseos em calota craniana: estudo em ratos.** 2009. 109p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial) – Faculdade de Odontologia da Pontifícia, Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Orientador: Profa. Dra. Daniela Nascimento Silva.
53. ONG et al. Orthodontic tooth movement in the prednisolone - treated rat. **Angle Orthod.**, Appleton, v. 70, n. 2, p. 118-125, 2000.
54. OPPENHEIM, A. Tissue changes. Particular of the bone incident to tooth movement. **J. Am. Orthod.**, v. 3, p. 57-67, 1911.
55. PARK, D. M. **Influência do estrógeno (17 β - estradiol) na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratas.** 2000. 114 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Ortodontia) – Faculdade de Odontologia, Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas, Alfenas, 2000.

56. PINCUS, G. et al. Effectiveness of an oral contraceptive. **Science**, v. 130, p. 81-83, 1959.
57. RAMOS, L. V. T.; FURQUIM, L. Z.; CONSOLARO, A. A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica - Uma análise crítica da literatura. **R. Dental Press**, Maringá, v. 10, n. 1, p. 122-130, Jan./Fev. 2005.
58. REITAN, K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. **J. Am. Orthod.**, v. 53, n. 10, p. 721-745, Oct. 1967.
59. RESENDE, A. C. **A influência do ácido acetilsalicílico no movimento dentário ortodôntico**. 1999. 152 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999.
60. RODRIGUES, C. S. **Efeitos da isotretinoína na movimentação dentária induzida em ratos wistar**. 2009. 86p. Dissertação (Mestrado em Ortodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Orientador: Profa. Dra. Margareth Maria Gomes de Souza.
61. RODRIGUES et al. Oral side effects of isotretinoin chronic intake. **NY State Dent. J.**, v. 74, n. 4, p. 36-39, Jun./Jul. 2008.
62. RODRIGUES, J. F. N. P. et al. Osteonecrose maxilar e mandibular relacionada ao uso dos bisfosfonatos. **Ortodontia SPO**, v. 43, n. 3, p. 269-276, 2010.
63. ROHDE, C. M. et al. Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. **J. Nutr.**, Bethesda, MD, v. 129, n. 12, p. 2246-2250, Dec. 1999.
64. ROMITI, R.; JANSEN, T.; PLEWIG, G. Acne fulminans. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 5, p. 611-617, Set./Out. 2000.
65. RUELLAS, A. C. O. **Influência do uso de anovulatórios na movimentação ortodôntica: estudo em coelhos**. 1999. 100p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Orientador: Profa. Dra. Ana Maria Bolognese.
66. SAMPAIO, S. A. P.; PIMENTEL, E. R. A. Isotretinoína no tratamento da acne vulgar. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 5, p. 349-352, Set./Out., 1985.
67. SANDY, J. R., FARNDAL, R. W.; MEIKLE, M. C. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. **J. Am. Orthod.**, v. 103, n. 3, p. 212-222, Mar. 1993.
68. SCULLY C.; MADRID C.; BAGAN J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. **Implant Dentistry**, v. 15, p. 212-215, 2006.

69. STABILE, A. C. **Efeito do acetaminofeno e do celecoxibe na distalização de incisivos e na ativação de regiões cerebrais relacionadas à nocicepção durante a movimentação ortodôntica em ratos.** 2008, 51p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Odontologia de Ribeirao Preto, Universidade de São Paulo.
70. THOMAS J. et al. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. **J. Periodontol**, v. 71, p. 1472-1483, 2000.
71. TYROVOLA, J. B.; SPYROPOULOS, M. N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. **Quintessence Int.**, Berlin, v. 28, n. 5, p. 365-371, May. 2001.
72. VALENTIC, J. P.; ELIAS, A. N.; WEINSTEIN, G. D. Hypercalcemia associated with oral isotretinoin in the treatment of severe acne. **JAMA**, Chicago, v. 250, n. 14, p. 1899-1900, Oct. 1983.
73. VALLE-COROTTI, K. M. et al. Ortodontia na atuação odontogerátrica. **R. Dental Press**, Maringá, v. 13, n. 2, p. 34-393, Mar./Abr. 2008.
74. VASCONCELOS, M.H.F. **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.** 1996. 148p. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 1996.
75. VAYDA, P. et al. The effect or short term analgesic usage on the rate of orthodontic tooth movement. **J. Dent. Res.**, v. 79, p. 614, 2000.
76. WARITA, H. et al. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. **J. Jpn. Orthod. Soc.**, Tokyo, v. 51, n. 4, p. 292-301, 1992.
77. WARK, J. D. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. **Maturitas.**, v. 23, n. 2, p. 193-207, Mar. 1996.
78. WILLIAMS, C. L.; STANCEL, G. M. The pharmacological basis of therapeutics. **NY Mc Graw-Hill**, p. 1411-1440, 1996.
79. WOLF, D. A.; DIXON, S. A. Osteoporose: um guia clínico. **Martin Dunitz**, London, v. 2, p. 32-68, 1988.
80. WONG, K.M.; SINGER, L.; OPHAUG, R.H. Metabolic aspects of bone resorption in calcium-deficient lactating rats. **Calcif. Tissue Int.**, v. 32, n. 3, p. 213-219, 1980.
81. WONG, A.; REYNOLDS, E. C.; WEST, V. C. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. **J. Am. Orthod.**, St. Louis, v. 102, n. 4, p. 246-250, Apr. 1999.

82. 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, v. 19, n.1, p. 21-28, Feb. 1997.
83. YAMASAKI, K. et al. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. **J. Am. Orthod.**, St. Louis, v. 85, n. 6, p. 508-518, Jun. 1984.
84. YAMASHIRO, T.; TAKANO-YAMAMOTO, T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. **J. Dent Res.**, v. 80, p. 1858-1861, 2001.
85. ZAHROWSKI, J. J. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. **J. Am. Orthod.**, v. 131, n. 3, p. 311-320, Mar. 2007.
86. ZAHROWSKI, J. J. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. **J. Am. Orthod.**, v. 135, n.3, p. 361-374, Mar. 2009.