

Mariana Baptista Zanforlin

A INFLUÊNCIA DOS MEDICAMENTOS NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Ortodontia.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Pretti

Belo Horizonte
Faculdade de Odontologia da UFMG

2012

Artigo intitulado “**A influência dos medicamentos na movimentação ortodôntica**”, apresentado pela aluna **Mariana Baptista Zanforlin** para obtenção do Título de Especialista em Ortodontia, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Henrique Pretti
(Orientador) FO/UFMG

Prof. Alexandre Fortes Drummond
FO/UFMG

Prof^a. Elizabeth Lages
FO/UFMG

Esdras França
FO/UFMG

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2012.

RESUMO

Algumas revisões já publicadas referem-se sobre os efeitos da aplicação sistêmica ou local de medicamentos na movimentação ortodôntica. A interpretação dos resultados é dificultada pela grande variabilidade quanto aos animais utilizados, dentes movimentados, intensidade e distribuição das forças e quanto aos medicamentos e suas dosagens. A administração de eicosanóides resultou no aumento da taxa de movimentação ortodôntica, enquanto que o seu bloqueio levou a uma diminuição. Antiinflamatórios não esteróides (AINEs) diminuíram a movimentação dentária, porém o paracetamol (acetaminofeno), não teve qualquer efeito nessa movimentação. Corticosteróides, paratormônio e vitamina D3 estimulam o movimento do dente, enquanto bisfosfonatos apresentaram um forte efeito inibidor. Já a calcitonina, embora esteja envolvida na remodelação óssea e na homeostase do cálcio, não apresentou efeitos na movimentação ortodôntica. Medicamentos podem apresentar uma influência importante sobre a taxa de movimentação dentária, e informações sobre seu consumo são essenciais para realizar planejamento e tratamento adequados. Mais estudos são necessários para elucidar qual a frequência e a dosagem dos medicamentos que irão influenciar na movimentação ortodôntica.

Descritores: Medicamentos, movimentação ortodôntica

ABSTRACT

Several reviews have been published about the effects of systemic or local application of medications on orthodontic tooth movement. The interpretation of the results is complicated by the large variation between the animals used, teeth moved, intensity and distribution of forces and how to medications and their dosages. The administration of eicosanoids resulted in increased orthodontic movement, while its blockade led to a decrease. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) decreased tooth movement, but paracetamol (acetaminophen) had no effect on the tooth movement. Corticosteroids, parathyroid hormone and vitamin D3 stimulates tooth movement, whereas bisphosphonates showed a strong inhibitory effect. Already calcitonin, although involved in bone remodeling and calcium homeostasis, showed no effects on orthodontic tooth movement. Medications can have an important influence on the rate of tooth movement, and information about their consumption is essential to perform planning and treatment. More studies are needed to elucidate which the frequency and dosage of medications that will influence the orthodontic movement.

Descriptors: Medication, orthodontic tooth movement

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etapas envolvidas na síntese dos eicosanóides. Fonte: Livro Farmacologia Penildo Silva; sétima edição.....	10
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sumário das ações biológicas de diferentes medicamentos e suas influências no movimento ortodôntico	18
--	----

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT	4
SUMÁRIO.....	7
INTRODUÇÃO	8
REVISÃO DE LITERATURA	9
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

INTRODUÇÃO

Algumas revisões¹⁻² já publicadas referem-se sobre os efeitos da aplicação sistêmica ou local de medicamentos na movimentação ortodôntica. Alguns medicamentos podem interferir no tratamento ortodôntico positiva ou negativamente. Tal informação é importante para os profissionais, visto que muitos pacientes utilizam prescrições medicamentosas diárias.

A movimentação ortodôntica acontece devido 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 ao aparelho ortodôntico. Medicamentos podem interferir nesses eventos biológicos, acelerando ou retardando a taxa de movimentação dentária e conseqüentemente alterando o tempo de tratamento proposto.¹

Essa Revisão foi escrita com base em outros estudos, com intuito de esclarecer como os medicamentos atuam biologicamente e se eles influenciam na movimentação ortodôntica.

REVISÃO DE LITERATURA

Eicosanóides são um grupo de moléculas de sinalização envolvidos na regulação de muitos processos e condições patológicas, tais como respostas inflamatórias e imunológicas, anafilaxia, vasodilatação e vasoconstrição, coagulação e no desenvolvimento de doenças auto-imunes. Quatro grupos de eicosanóides podem ser distinguidos: leucotrienos, tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas. Os eicosanóides são derivados do ácido araquidônico que se encontra esterificado nos fosfolípidios das membranas celulares. Uma vez liberado pela ação das fosfolipases, o ácido araquidônico será metabolizado através de duas vias enzimáticas distintas: a via das cicloxigenases, que desencadeia a biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e a via das lipoxigenases, responsável pela síntese dos leucotrienos.^{1,3} Figura 1.

A cicloxigenase é encontrada em três isoformas, cicloxigenase-1 (COX-1), cicloxigenase-2 (COX-2) e cicloxigenase-3 (COX-3). As prostaglandinas produzidas pela COX-1 participam de funções fisiológicas, como secreção de muco para proteção da mucosa gástrica, homeostasia e manutenção da função renal, enquanto a COX-2 contribui para a formação do processo inflamatório e de outras alterações patológicas. A COX-3 é expressa apenas no cérebro e medula espinhal.³ Os eicosanóides COX-dependentes também são chamados de prostanóides.

Alguns estudos foram realizados para determinar a relação entre prostaglandinas (PGs) e a movimentação ortodôntica. Verificou-se aumento da movimentação dentária ao injetar PGs em áreas de pressão dos caninos movimentados ortodonticamente.⁴ Ao introduzir PGs, tanto local quanto sistemicamente em cobaias, foi observado um aumento significativo no número de osteoclastos nas áreas de pressão do movimento ortodôntico.⁵

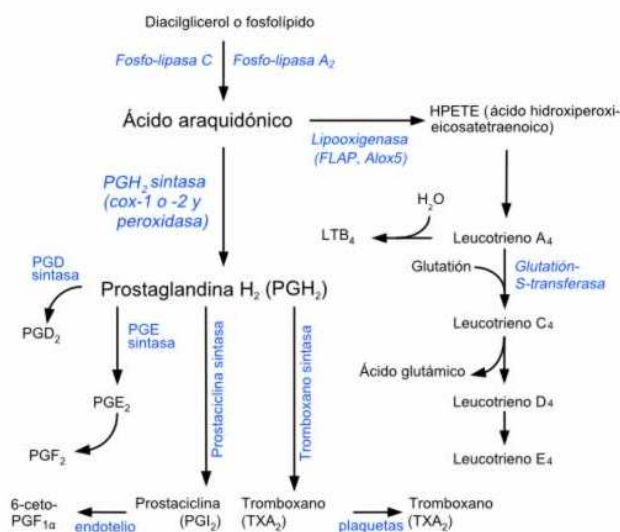


Figura 1: Etapas envolvidas na síntese dos eicosanóides.
Fonte: Livro Farmacologia Penildo Silva; sétima edição

1. Antiinflamatórios não esteróides

Antiinflamatórios não esteróides (AINEs) são a classe mais importante de inibidores da síntese de prostanóides.¹ Eles tem efeitos antipiréticos, analgésicos, e antiinflamatórios. São exemplos de AINEs: ácido acetilsalicílico (AAS), acetaminofeno (paracetamol), diclofenaco, ibuprofeno, indometacina e celecoxib.⁶ Os AINEs podem ser divididos em diferentes grupos por sua composição química.

Os AINEs podem suprimir a produção de prostaglandinas (PGs), prostaciclina e tromboxanos devido à inibição das cicloxigenases. Embora eles apresentem ações semelhantes, existem diferentes prescrições quanto à dosagem e período de tempo que devem ser considerados ao avaliar seus efeitos na movimentação ortodôntica.¹

Em estudo⁷ realizado com ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e ibuprofeno observou-se que o uso do ácido acetilsalicílico e ibuprofeno diminuem a reabsorção óssea, o número de osteoclastos na área de pressão e o movimento ortodôntico. Segundo os autores,⁷ estes medicamentos inibem as prostaglandinas a níveis periféricos diferente do acetaminofeno que atua no sistema nervoso central e não afeta a secreção periférica de prostaglandinas. O acetaminofeno inibe apenas a COX-3.

Pesquisas mostraram a diminuição do número de osteoclastos, uma vez que as prostaglandinas estão envolvidas direta ou indiretamente na diferenciação dos osteoclastos ou na estimulação de suas atividades.¹ Essa diminuição foi observada para o ácido acetilsalicílico⁸, indometacina⁹ e ibuprofeno.⁷

Porém, mais estudos devem ser realizados visto que a quantidade de força exata e necessária para criar o movimento dentário não foi padronizada e que os estudos em animais são limitados e em períodos muito curtos.¹

2. Corticosteróides

Corticóide ou corticosteróide é o nome dado a um grupo de hormônios esteróides (derivados do colesterol) produzidos pelas glândulas supra-renais, ou a derivados sintéticos destes.³ Eles possuem um papel relevante no balanço eletrolítico e na regulação do metabolismo. Os corticosteróides apresentam duas categorias com diferentes efeitos fisiológicos: 1) glicocorticóides: controlam o metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, além de possuírem importantes efeitos antiinflamatórios e imunossupressores. O principal glicocorticóide é o cortisol. 2) Mineralcorticoides: o seu papel esta relacionado com a manutenção do equilíbrio de íons (em particular o sódio) e do volume de água no organismo. Destaca-se deste grupo a aldosterona.¹

Os corticosteróides sintéticos são usados como antiinflamatórios e imunossupressores no tratamento de diversas doenças, tais como: artrite, alergias, doenças sanguíneas, renais, do colágeno e neoplasias.^{2,10}

O efeito antiinflamatório dos Glicocorticóides é baseado no bloqueio indireto da enzima fosfolipase A2, conduzindo, conseqüentemente, à inibição da síntese das prostaglandinas e leucotrienos. Sendo, portanto, mais potentes que os AINEs. A ação imunossupressora dos glicocorticóides é devido à inibição de interleucinas e interferon-gama.²

O cortisol é essencial, em doses fisiológicas, para a homeostasia do tecido ósseo, controlando a diferenciação e função dos osteoblastos e osteoclastos, e modulando os efeitos de outros hormônios e mediadores da função celular. No entanto, em doses suprafisiológicas, os glicocorticóides podem inibir a formação óssea, levando a um desequilíbrio no seu metabolismo, com predomínio de absorção sobre a formação de osso.³

A administração sistêmica de glicocorticóides está associada a efeitos colaterais importantes, destacando-se a alteração no metabolismo ósseo, que pode evoluir para osteoporose.^{2,3} Apenas alguns autores examinaram os efeitos dos glicocorticóides sobre a movimentação dentária ortodôntica e nenhum estudo foi

realizado com os mineralcorticóides. Os glicocorticóides que tem sido estudado são cortisona, prednisolona e metilprednisolona.¹

Considerando a ação direta dos corticosteróides na função dos osteoblastos e osteoclastos, alguns autores¹⁰⁻¹¹ afirmaram que o tratamento com esse medicamento aumenta a taxa de movimentação ortodôntica, bem como diminui a estabilidade pós-tratamento.

Um estudo¹² realizado em ratos com objetivo de avaliar o efeito do metilprednisolona na taxa de movimentação ortodôntica verificou que o tratamento a longo prazo e com período de indução promoveu aumento na movimentação dentária induzida. No entanto, outro grupo experimental¹² utilizando metilprednisolona sem período de indução, não apresentou efeito na movimentação ortodôntica.

Em outro estudo¹³ realizado com prednisolona, não houve diferença significativa na movimentação ortodôntica entre os animais tratados com este glicocorticóide e o grupo controle.

As diferenças nos resultados destes estudos provavelmente refletem os efeitos combinados das dosagens, dos períodos de indução e da atividade antiinflamatória dos glicocorticóides testados.

3. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia, na prevenção da osteoporose e no tratamento de doenças ósseas metabólicas que envolvem a reabsorção óssea aumentada.¹⁴ Eles podem interferir no metabolismo ósseo, por sua alta afinidade com os fosfatos de cálcio. Os bisfosfonatos não somente previnem a perda óssea, mas ativam o aumento da massa e restabelecem as propriedades biomecânicas do esqueleto.¹⁵⁻¹⁷

Ao serem incorporados á matriz óssea, juntamente com os íons minerais, especialmente o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos tomam parte na estrutura óssea e, posteriormente, são reabsorvidas durante a remodelação natural do esqueleto. As moléculas de bisfosfonatos, transportadas através do citoplasma dos osteoclastos, induzem eventos bioquímicos capazes de iniciar a sua apoptose.¹⁸⁻¹⁹. A apoptose dos osteoclastos reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação. Sendo assim, os bisfosfonados controlam a formação e a atividade dos clastos permitindo um reequilíbrio no processo de formação e reabsorção óssea.

Os Bisfosfonatos apresentam meia-vida longa, de aproximadamente 10 anos. Portanto eles podem afetar o metabolismo ósseo durante muitos anos depois que o paciente completou a terapia.³

A maioria dos estudos sobre o efeito dos bisfosfonatos na taxa de movimentação dentária foi realizada por um grupo de pesquisadores Japoneses,^{15,18} que utilizaram modelo e protocolo semelhantes em seus experimentos. Todos os estudos mostraram uma diminuição dose-dependente na taxa de movimentação ortodôntica, sendo a administração de bisfosfonatos tópica ou sistêmica.

Um grave inconveniente da utilização a longo prazo desse medicamento é que ele pode causar osteonecrose, especialmente no osso alveolar da maxila e da mandíbula.²⁰

4. Cálcio

O cálcio é essencial em vários processos fisiológicos, tais como a contração muscular, regulação dos batimentos cardíacos, balanço hídrico e atividade enzimática. O paratormônio (PTH), vitamina D3 e calcitonina (CT) são importantes reguladores da homeostase do cálcio.^{1,3}

5. Paratormônio

O hormônio paratireoidiano ou paratormônio (PTH) é um peptídeo secretado pelas células principais das glândulas paratireóides. Ele é responsável pelo aumento na concentração de cálcio no sangue e estimula a reabsorção óssea.¹

O PTH estimula a reabsorção óssea de forma indireta, agindo em osteoblastos e/ou seus precursores, que, através da liberação de mediadores, como as interleucinas, ativam osteoclastos.³ No entanto, quando administrado de forma farmacológica intermitente, o PTH pode aumentar a formação óssea através do aumento da liberação de IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile) dos osteoblastos. O efeito do PTH no metabolismo ósseo varia dependendo da dose e forma de administração (intermitente ou contínua).³

De acordo com alguns autores,²¹ a contínua elevação do PTH estimula a perda óssea, enquanto intermitentes elevações desse hormônio estimula a formação óssea.

Alguns experimentos²²⁻²³ foram realizados para avaliar a influência do PTH na movimentação ortodôntica. Foi observado que o PTH aplicado local e continuamente

na área de atuação do aparelho ortodôntico causa um aumento na velocidade da movimentação dentária. Já nas infusões intermitentes, não houve diferenças entre os grupos tratados com PTH e o grupo controle.

Teriparatida é uma forma recombinante do fragmento ativo (1-34) do PTH, utilizado para tratar osteoporose avançada. Injeções diárias de teriparatida estimulam a formação de osso, levando a um aumento da densidade mineral óssea.¹

6. Vitamina D3

A vitamina D3 ou calciferol, forma produzida por animais, é um pró-hormônio esteróide produzido pela pele por irradiação de 7-desidrocolesterol. Para apresentar atividade biológica, a vitamina D3 deve sofrer transformação metabólica. Existem três principais metabólitos da vitamina D3: 25-hidroxicolecalciferol, 1,25 Di-hidroxicolecalciferol e 24,25- Di-hidroxicolecalciferol.³ 1,25 Di-hidroxicolecalciferol é a forma hormonal da vitamina D3 mais ativa. Ela regula níveis séricos de cálcio e fósforo, promovendo a sua absorção intestinal e reabsorção nos rins. Além disso, promove a deposição de osso e inibe a liberação do hormônio da Paratireóide (PTH). Ela também desempenha um papel modulatório no sistema imune. Sua deficiência pode ser resultado da ingestão insuficiente combinado com exposição à luz solar inadequada, o que pode levar a mineralização óssea deficiente, raquitismo e osteoporose.¹⁻²

Em grandes latitudes, a produção de vitamina D3 pode não ser suficiente para as necessidades biológicas, especialmente em idosos cuja exposição solar é reduzida. Pigmentação da pele aumentada e uso de filtros solares indiscriminadamente também podem diminuir a quantidade de vitamina D3 sintetizada.³

O efeito do 1,25-di-hidroxicolecalciferol na movimentação ortodôntica tem sido estudado por vários autores.^{24,25} Doses fisiológicas de 1,25-di-hidroxicolecalciferol não estimulam a reabsorção óssea, porém sua administração tópica suprafisiológica aumenta a taxa da movimentação dentária uma vez que estimula a diferenciação dos osteoclastos.¹ Os resultados microscópicos revelaram reabsorção frontal dos ossos alveolares, com a presença de numerosos clastos mononucleados e células precursoras clásticas.²⁴ Além de aumentar a reabsorção óssea, a vitamina D3 estimula a aposição óssea no lado de tensão.²⁵

7. Calcitonina

Calcitonina (CT) é um peptídeo de cadeia única composto de 32 aminoácidos, sintetizado e secretado pelas células parafoliculares da glândula tireóide. A regulação da sua síntese e liberação é cálcio-dependentes.³ A calcitonina tem efeitos opostos daqueles inerentes ao Paratormônio. Ela é responsável por diminuir a concentração de cálcio no sangue, contribuindo na regulação da calcemia; inibir a atividade dos osteoclastos; diminuir a absorção de cálcio nos intestinos; aumentar a fixação de cálcio nos ossos e diminuir a reabsorção de cálcio nos rins. A calcitonina pode ser usada no tratamento de hipercalcemia de várias etiologias e também no tratamento de patologias com remodelação óssea aumentada, como na doença de Paget e na osteoporose.¹

Embora a calcitonina esteja envolvida na remodelação óssea e homeostase do cálcio, não existem estudos que comprovem seus efeitos sobre a movimentação ortodôntica.¹⁻²

DISCUSSÃO

Esta Revisão de Literatura é composta quase que exclusivamente por estudos animais. A comparação dos dados obtidos nestes estudos foi dificultada pela grande variabilidade quanto aos animais utilizados, dentes movimentados, intensidade e distribuição das forças e quanto aos medicamentos e suas dosagens. Outro complicador é a transferência dos resultados obtidos nos estudos experimentais feitos em animais para situações clínicas em seres humanos. Existem classes de medicamentos que podem alterar a taxa de movimentação ortodôntica. Alguns destes grupos podem estimular a movimentação ortodôntica enquanto outros podem inibi-la.

A administração tópica de análogos sintéticos dos eicosanóides aumenta a taxa de movimentação ortodôntica, enquanto que a sua inibição pode diminuir essa movimentação. Os inibidores mais importantes de eicosanóides são os AINEs que apresentam efeitos analgésicos, antiinflamatórios e antipiréticos. Esses medicamentos inibem a biossíntese de prostanóides, afetam a atividade dos osteoclastos e interferem no mecanismo de reabsorção e aposição ósseas. Embora todos os AINEs mostrem ação semelhante, os seus efeitos sobre a movimentação ortodôntica não é uniforme. Quando utilizados em estudos com animais durante o tratamento ortodôntico, alguns AINEs reduziram o movimento dentário.⁷ Isso sugere que esses medicamentos dificultam a progressão da terapia e aumenta o tempo necessário para a sua conclusão.

Os estudos sobre os efeitos dos AINEs na movimentação ortodôntica foram realizados por períodos relativamente curtos, portanto os efeitos encontrados podem subestimar os efeitos da prolongada administração desses medicamentos.¹

O paracetamol é considerado o analgésico de escolha para o alívio de pequenos desconfortos associados com o tratamento ortodôntico.²⁶ Ele bloqueia apenas a COX-3, o que não afeta a síntese de prostaglandina periférica e consequentemente não altera o movimento ortodôntico.¹

Os corticosteróides, em especial os glicocorticóides, podem estimular o movimento ortodôntico dependendo do seu protocolo de administração e da sua atividade antiinflamatória.

Os bisfosfonatos previnem a perda óssea, ativam o aumento da massa e restabelecem as propriedades biomecânicas do esqueleto.¹⁵⁻¹⁷ A sua administração

diminui a movimentação ortodôntica de maneira dose dependente.^{15,18} Já a administração da vitamina D3 aumenta a taxa da movimentação ortodôntica de uma maneira dose-dependente.²⁷ Porém, para a utilização clínica rotineira da vitamina D, necessita-se de maiores investigações para se determinarem a dosagem correta, a frequência das administrações e, principalmente, os possíveis efeitos colaterais locais e sistêmicos decorrente da sua utilização em longo prazo.

O efeito do PTH na formação óssea varia dependendo da sua forma de administração, ou seja, se é intermitente ou contínua.²¹ Sendo assim, o PTH estimula a movimentação ortodôntica quando aplicado local e continuamente.²²⁻²³ Já a calcitonina, embora esteja envolvida na remodelação óssea e na homeostase do cálcio, não apresentou efeitos na movimentação ortodôntica.¹⁻²

As atuações biológicas dos medicamentos citados, e suas influências no movimento ortodôntico foram descritos resumidamente na tabela 1.

Tabela 1: Sumário das ações biológicas de diferentes medicamentos e suas influências no movimento ortodôntico

Medicamentos	Ação biológica	Influência no movimento ortodôntico
Antiinflamatórios não esteróides	Inibe síntese prostanóides	Inibidor
Corticosteroides	Controle diferenciação e função dos osteoclastos e osteoblastos. Em doses suprafisiológicas, inibe formação óssea.	Estimulador
Bifosfonatos	Inibe atividade osteoclastos	Inibidor
Vitamina D (dose suprafisiológica)	↑ deposição óssea (lado tensão) ↑ reabsorção (lado pressão) Estimula diferenciação dos osteoclastos	Estimulador
Paratormônio	↑ concentração de cálcio no sangue. Estimula reabsorção óssea.	Estimulador
Calcitonina	↓ absorção cálcio intestino ↓ reabsorção cálcio rins ↑ fixação cálcio ossos Inibe atividade osteoclastos	Não altera

CONCLUSÃO

O uso de medicamentos pode interferir na movimentação ortodôntica. Entretanto, essa revisão mostra que os efeitos dos medicamentos na movimentação dentária induzida ainda não estão totalmente evidenciados.

A prescrição de medicamento tem aumentado cada vez mais na sociedade, inclusive para crianças e adolescentes. Sendo assim, é de extrema importância que o profissional responsável pela terapêutica ortodôntica tenha pleno conhecimento, a partir da correta anamnese, dos medicamentos aos quais o paciente é exposto, e quais as suas possíveis implicações sobre o periodonto, de forma a interferir em seu planejamento e diagnóstico. Dessa forma torna-se possível a oferta de uma terapêutica mais eficiente.

Porém, mais estudos são necessários para elucidar qual a frequência e a dosagem dos medicamentos que irão influenciar na movimentação ortodôntica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartzela T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135:16-26.
2. Ramos LVT, Furquim LZ, Consolaro A. A influencia de medicamentos na movimentação ortodôntica- Uma análise crítica da literatura. *Dental Press Ortdon Ortop Facial* 2005;10:122-130.
3. Silva, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006
4. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1984;85:508-18.
5. 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. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1990;98:231-41.
6. Consolaro A, Maldonado VB, Junior MS, Consolaro MFMO. Origem das controvérsias sobre os analgésicos após a ativação dos aparelhos ortodônticos. *Dental Press J. Orthod* 2010; v.15,n.1, p. 16-24.
7. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130:346-70.
8. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod* 1984;6:175-82.
9. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indometacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108: 361-6.

10. Tyrovola, JB, Spyropoulos, MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* 2001;32:365-371
11. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992 v. 102, n. 4:310-319.
12. Kalia S, Melsen B, Verna C. "Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment." *Orthod Craniofac Res* 2004; 7:26-34.
13. Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone - treated rat. *Angle Orthod* 2000;70:18-125.
14. Consolaro A, Consolaro MFM-O. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *R Dental Press* 2008; v.13, n. 4, p. 19-25.
15. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (Risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res* 1994; 73:1478-1786.
16. Hughes, D. et al. bisphosphonates promote apoptosis in culture osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; v. 10, n. 20, p. 478-487.
17. Mazzeiro ET. Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos. Tese (Doutorado)–Faculdade de Odontologia de Bauru 1999.154p.
18. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 1994;106: 279-289.

19. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action (Perspectives). *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor 1996;v. 97, n. 12, p. 2692-2696.
20. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:311-20.
21. Potts JT, Gardella TJ. Progress, paradox, and potential. Parathyroid hormone research over five decades. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:196-208
22. Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, et al. Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res* 2000;79:1717-24.
23. Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res* 1999;14:546-54
24. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988; v. 94, n. 4, p. 278-284.
25. Baran S, Hamamci O, Akalar M. An investigation of the effects of experimental tooth movement in rats. *J Marmara University Dental Faculty* 1996; v. 2, n. 2-3, p. 557-561.
26. Roche JJ, Cisneros GJ, ACS, G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1996; v. 67, n. 3, p. 231-36.
27. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Asan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125:607-14.