

# **Trabalho de Conclusão de Curso**

## **INFLUÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA**

**BRUNO JOEL FERREIRA**



**Universidade Federal de Santa Catarina  
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Bruno Joel Ferreira

**INFLUÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA MOVIMENTAÇÃO  
ORTODÔNTICA**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina,  
como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em  
Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho

**FLORIANÓPOLIS-SC  
2017**

Bruno Joel Ferreira

## INFLUÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 16 de maio de 2017.

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr<sup>a</sup> Gláucia Santos Zimmermann

Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Daltro Enéas Ritter

Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos alunos de Odontologia e  
aos profissionais cirurgiões-dentistas.



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu pai, pelo incentivo e apoio incondicional, desde sempre;

A minha noiva, por toda a paciência, atenção e compreensão;

Agradeço aos meus colegas de classe e futuros colegas de profissão;

Agradeço ao meu orientador, pelo extremo empenho dedicado à elaboração deste trabalho, por toda sua compreensão e ética;

Aos demais professores que me ajudaram nessa caminhada, para meu crescimento profissional e pessoal;

A Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade de realizar o curso de Graduação em Odontologia;

Por fim, a todos que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento de tudo o que está registrado, meus sinceros agradecimentos.



“Se fracassar, ao menos que fracasse ousando grandes feitos, de modo que a sua postura não seja nunca a dessas almas frias e tímidas que não conhecem nem a vitória nem a derrota. ”

(Theodore Roosevelt)



## Resumo

Nos dias atuais, o acesso fácil aos medicamentos em prateleiras de farmácia, o aumento nas prescrições medicamentosas para tratar diferentes patologias e o aumento da expectativa de vida, vem causando efeitos colaterais nos pacientes. As alterações metabólicas que ocorrem nos ossos maxilares após a utilização de diferentes fármacos, utilizados pelos mais variados fins terapêuticos, repercutem diretamente sobre a remodelação óssea dos maxilares. Essa repercussão tem implicação importante na taxa de movimentação ortodôntica. Pensando nisso, foi realizado uma revisão de literatura, a fim de avaliar qual a influência desses fármacos sobre a taxa de movimentação ortodôntica. Com o objetivo de ajudar o cirurgião dentista a identificar possíveis dificuldades ou facilidades que irão se deparar durante o tratamento ortodôntico. Esse conhecimento pode ser utilizado para uma anamnese mais detalhada, onde o profissional se cerca de mais uma informação, ajudando na conversa inicial com o paciente e um planejamento mais preciso, tendo em vista, possível dificuldade na movimentação ortodôntica.



## **Abstract**

Nowadays, the easy access to drugs on pharmacy shelves, the increase in drug prescriptions to treat different pathologies and the increase in life expectancy has been causing side effects in patients. The metabolic alterations that occur in maxillary bones after the use of different drugs, used for a wide range of therapeutic purposes, have a direct repercussion on the bone remodeling of the jaws. This repercussion has an important implication in the orthodontic movement rate. With this in mind, a literature review was carried out to evaluate the influence of these drugs on the orthodontic movement rate. Aiming to help the dental surgeon to identify possible difficulties or easeness that will be encountered during orthodontic treatment. This knowledge can be used for a more detailed anamnesis, where the practitioner surrounds himself with one more information, helping in the initial conversation with the patient and a more precise planning, in view of possible difficulties in orthodontic movement.

Key-words: "orthodontic movement", "NSAID orthodontic tooth movement", "medication effects on orthodontic movement", "Medication and orthodontic movement".



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**TXA2 - Tromboxano A2**

**TXB2 - Tromboxano B2**

**COX-1 - Cicloxigenase-1**

**COX-2 - Cicloxigenase-2**

**PGs - Prostaglandinas**

**AINE - Antiinflamatório Não Esteroidal**

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1 – CÉLULAS ÓSSEAS.....</b>	<b>17</b>
<b>2 – METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
<b>3 - OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 – Objetivo geral.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 – Objetivos específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>4 – REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 – LEUCOTRIENOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 – TROMBOXANOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 – PROSTACICLINAS.....</b>	<b>24</b>
<b>4.4 – PROSTAGLANDINAS.....</b>	<b>25</b>
<b>4.5 – ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS.....</b>	<b>26</b>
<b>4.6 – PARACETAMOL.....</b>	<b>27</b>
<b>4.7 – CORTICÓDES.....</b>	<b>28</b>
<b>4.8 – BIFOSFONATOS.....</b>	<b>29</b>
<b>5 - CONCLUSÕES.....</b>	<b>31</b>
<b>6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>32</b>



## **1. INTRODUÇÃO**

Durante o tratamento ortodôntico não é raro o profissional se deparar com casos parecidos, no entanto, com desfechos diferentes. Este fato nos leva a pensar sobre se há algum outro fator causal envolvido, que não somente a força ortodôntica aplicada localmente. Por esse motivo, alguns estudos tem procurado relacionar o consumo de medicamentos pelos pacientes com a taxa de movimentação ortodôntica obtida durante o tratamento. Esses medicamentos podem estar interferindo positivamente ou negativamente nas estruturas dos maxilares. O estudo desses medicamentos pode auxiliar o ortodontista a ter uma melhor previsibilidade do tratamento e um melhor planejamento de cada caso.

As características que se busca idealmente em um tratamento ortodôntico, quase sempre, passam pelos seguintes critérios: (1) restabelecimento funcional, (2) obtenção da harmonia estética desejada pelo paciente, (3) mínimo dano estrutural, (4) ausência de sintomatologia e desconforto, (5) movimentação rápida, (6) duração breve do tratamento, (7) estabilidade de resultado. (CONSOLARO, 2008).

Segundo Pelegrine et al (2008), o tecido ósseo é constituído por uma matriz protéica colágena impregnada por sais minerais, na forma de hidroxiapatita, tendo fosfato de cálcio (85%), carbonato de cálcio (10%) e, pequenas quantidades de fluoretos de cálcio e magnésio (5%), que são necessários para manter a estrutura óssea normal. Nos humanos, o tecido ósseo chega a sua maturação máxima aproximadamente 10 anos após o final do seu crescimento, sua disposição trabecular lhe confere resiliência ou plasticidade sob esforço funcional, permanecendo constante até a quarta década de vida, quando começa a ter uma diminuição gradual devido à problemas no processo de remodelação óssea. O pico da densidade óssea é alcançado na terceira década de vida, sendo menor nas mulheres do que nos homens e em brancos do que em negros. Com 80 anos, homens e mulheres perdem metade de sua massa óssea. (PELEGRINE, 2008).

### **1.1 - Células ósseas**

Existem três células que estão envolvidas nos processos de metabolismo e fisiologia do osso: osteoblastos, osteócitos e os osteoclastos, tendo

interrelacionamento entre essas células. Os osteoblastos participam no processo de formação e mineralização da matriz orgânica produzindo vesículas da matriz extracelular que acumulam íons cálcio e fosfato, fosfolipídios, proteoglicanas, sendo ricas em fosfatase alcalina e pirofosfatase, enzimas induzem a criação de centros de nucleação, onde vão depositar sais minerais importantes no processo de mineralização do osso (PELEGRINE, 2008).

Quando os osteoblastos estão formando a matriz óssea, eles acabam ficando aprisionados dentro do interior dessa matriz produzida por eles, e então passam a ser chamados de osteócitos (KOGIANNI, 2007 apud PELEGRINE, 2008, p. 20).

Os osteócitos se comunicam entre si através de canalículos por onde ocorre a passagem de fluidos, sendo através desses que aparentemente ocorre à troca de mensagens metabólicas e bioquímicas entre a corrente sanguínea e os osteócitos, deixando-os vitais, apesar da matriz calcificada que os circunda (PELEGRINE, 2008). Estes osteócitos também estão envolvidos no transporte de cálcio através do osso (CULLINANE, 2002 apud PELEGRINE, 2008, p. 20). Os canalículos só funcionam se estiverem a uma distância de até 0,5mm de um capilar. Isso explica a abundante irrigação sanguínea que ocorre nos ossos através do sistema de Havers e canais de Volkmann. Os osteócitos também expressam TGF- $\beta$  (fator transformador de crescimento beta) e provavelmente outros fatores de crescimento. Dessa forma os estímulos aplicados sobre o osso podem modular o comportamento das células envolvidas na remodelação óssea, pelos seus efeitos sobre os osteócitos, com a liberação de TGF- $\beta$  dentro dos sistemas de canalículos (PELEGRINE, 2008).

Outro tipo celular importante na fisiologia óssea é o osteoclasto. São monocitos fusionados que na histologia aparecem como células gigantes multinucleadas, que são responsáveis pela reabsorção óssea, sendo controlada pelo hormônio da paratireóide. Entre os muitos fatores que influenciam sua função um dos mais importantes é a interleucina-11 (PELEGRINE, 2008).

Em adultos, quando uma massa de osteoclasto desenvolve, eles reabsorvem o osso durante 3 semanas, criando um túnel que pode variar de 0,2 a 1,0mm de diâmetro até vários milímetros de comprimento. Após essa reabsorção os osteoclastos sofrem um processo de degeneração e esses espaços reabsorvidos são ocupados por osteoblastos, começando a fase de formação óssea do processo de remodelação óssea fisiológica (PELEGRINE, 2008). O osso é o principal

reservatório de cálcio do nosso corpo e devido a sua alta capacidade de renovação, mantêm a homeostasia metabólica do corpo e os níveis de cálcio no sangue estáveis (PELEGRINE, 2008).

O tratamento ortodôntico se dá à medida que forças prolongadas de pressão são exercidas sobre o dente fazendo com que a estrutura óssea sofra uma remodelação. Essa remodelação óssea é mediada pelo ligamento periodontal, onde vamos ter zonas de aposição e reabsorção óssea. Esta pressão sobre o ligamento periodontal pode acarretar em uma alteração no fluxo sanguíneo local, causando mudanças químicas onde a taxa de oxigenação do ligamento periodontal pode diminuir no local de compressão e aumentar em locais de tensão, dessa forma, essas mudanças no fluxo sanguíneo ou mudanças associadas a outros estímulos de substâncias biologicamente ativas, podem estimular a diferenciação e a atividade celular. Ou seja: a movimentação ortodôntica acontece pela alteração do fluxo sanguíneo por conta da pressão exercida sob o ligamento periodontal, pela formação de mensageiros químicos e pela ativação celular. (PROFFIT, 2007).

O que encontramos na literatura atual são em sua maioria testes realizados em diferentes modelos animais com metodologias de pesquisa diferentes, com aplicação de altas doses de medicamentos e em períodos de tempo relativamente curtos. Dessa forma este trabalho tem como objetivo revisar a literatura relacionada para avaliar a influência de medicamentos de diferentes classes farmacológicas, utilizados pelos pacientes, e possíveis efeitos sob a movimentação ortodôntica.

## **2. METODOLOGIA**

Esta revisão bibliográfica foi desenvolvida utilizando as seguintes bases de dados: SciELO, Pubmed, Google Scholar, Elsevier, sem limite temporal e nos idiomas português e inglês. Destes, foram utilizados 23 artigos, sendo estes os mais citados na literatura. Também foram utilizados dois livros-texto no idioma português.

As palavras-chave foram: “orthodontic movement”, “NSAID orthodontic tooth movement”, “medication effects on orthodontic movement”, “Medication and orthodontic movement”.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

- Realizar uma revisão de literatura para avaliar a influência de medicamentos de diferentes classes farmacológicas, utilizados pelos pacientes, e possíveis efeitos sob a movimentação ortodôntica.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Quais os mecanismos envolvidos no binômio movimento ortodôntico/tratamento farmacológico;
- Quais medicamentos podem ser prescritos durante o tratamento ortodôntico.

## **4. REVISÃO DE LITERATURA**

Nos últimos anos, estão sendo feitas diversas pesquisas e vários comentários foram publicados sobre os processos biológicos relacionados com a movimentação ortodôntica. Alterações na remodelação em tecidos parodontários são considerados indispensáveis para que ocorra a movimentação ortodôntica. Estes comentários descrevem reações de células periodontais e matrizes extracelulares para aplicação de força ortodôntica. Em outras palavras, o ponto chave para movimentação ortodôntica é provavelmente originado das células dos ligamentos periodontais, células ósseas, e a matriz extracelular. Esta movimentação leva a alterações na expressão de genes nas células por interações entre as células e a matriz extracelular. Várias células sinalizadoras são ativadas, o que irá levar à estimulação do volume do ligamento periodontal e reabsorção óssea localizada em áreas de compressão e deposição óssea em áreas de tração do ligamento periodontal. (PAVLIN, 2000, KRISHNAN, 2006). Em todo este processo participam também muitos mediadores bioquímicos envolvidos no processo inflamatório, pois a movimentação ortodôntica gera na sua essência uma resposta inflamatória, assim faz-se necessária uma revisão detalhada sobre a participação destas substâncias.

### **4.1. Leucotrienos:**

Os leucotrienos são eicosanóides formados de forma independente da ação da ciclooxigenase (COX). A sua conversão a partir do ácido araquidônico é mediada pela ação da enzima lipoxigenase. Desempenham um papel importante na inflamação, alergias e doenças tais como a asma. Seus efeitos podem ser suprimidos por medicamentos tais como montelucaste e zafirlucaste, que bloqueiam os receptores de leucotrienos. Outra abordagem é a de inibir a síntese de leucotrienos por bloqueio seletivo da enzima lipoxigenase. Esta abordagem pode também resultar não só na inibição da reabsorção óssea, mas também em estimulação de deposição de osso, assim possivelmente influenciando a movimentação ortodôntica. (MOHAMMED et al, 1989).

A participação de leucotrienos na movimentação ortodôntica foi investigada no estudo realizado por Mohamed et al (1989), no qual ratos Sprague-Dawley foram divididos em dois grupos (tratado e controle) e todos os animais receberam aparelho ortodôntico. No grupo controle, não foram usadas medicações e o aparelho foi ativado, porém, no outro grupo foram administrados respectivamente: indometacina (inibidor da síntese de prostaglandina), AA881 (inibidor de síntese de leucotrienos) ou uma combinação de ambos os fármacos e o aparelho ortodôntico foi ativado. Cada grupo foi dividido em subgrupos de quatro animais que foram mortos em 1, 3, 5, 7, 10 ou 14 dias e a movimentação dentária foi avaliada. Os resultados obtidos demonstraram que houve diferença significativa na taxa de movimentação ortodôntica em comparação aos grupos controle, porém não foi observada diferença significativa entre os grupos tratados. Portanto, estes resultados sugerem que os produtos farmacêuticos, tais como zileuton, montelucaste e zafirlucaste podem também vir a diminuir a taxa de movimentação ortodôntica. (MOHAMMED et al, 1989).

Conhecer os processos bioquímicos envolvidos na movimentação ortodôntica e seus mecanismos de ação deve nos fornecer um embasamento científico para o melhor e mais rápido tratamento ortodôntico. Os leucotrienos, além das prostaglandinas, podem ter aplicações clínicas futuras que podem resultar na melhora da movimentação dos dentes durante o tratamento ortodôntico (COLLETT, 1991).

#### **4.2. Tromboxanos:**

Os tromboxanos atuam como vasoconstritores e facilitam a agregação plaquetária. Podemos encontrá-los em quantidades aumentadas na cavidade oral em condições inflamatórias, como nas periodontites. No entanto, não estão relacionados com a perda óssea periodontal (RIFKIN, 1981).

Uma vez que o TXA2 não pode ser quantificada por causa da sua instabilidade, utilizou-se nesse estudo a quantificação de TXB2, o produto final estável, como reflexo da quantidade de TXA2 que mostrou que o tecido gengival obtido de cães beagle com gengivite e periodontite contém níveis elevados de TXB2 (RIFKIN, 1981).

O nível de TXB2 foi significativamente aumentado na gengiva obtida a partir de cães beagle com gengivite ou periodontite. Os cães beagle com gengivite apresentaram níveis gengivais de TXB2 quase o dobro daquela encontrada na gengiva clinicamente normal de cães triados com gengivas saudáveis. Enquanto que os animais com periodontite avançada continham níveis gengivais de TXB2 quase 3 vezes maiores que os animais clinicamente normais e duas vezes mais que os cães com gengivite (RIFKIN, 1981).

Nesse estudo, Rifkin (1981), dividiu os animais em três grupos: grupo controle, grupo de cães beagle com idades semelhantes e apresentando clinicamente (vermelhidão e edema) e um grupo constituído por cães de seis a oito anos de idade que apresentavam gengiva hiperplásica e evidência radiográfica de perda óssea alveolar acentuada na região posterior de mandíbula e maxila. O análogo de tromboxano A2, administrado localmente, em doses variando entre  $2 \cdot 10^5$  e  $2 \cdot 10^3$  mol, a cada 12 horas, aumentou significativamente a taxa de movimentação ortodôntica.

No entanto os níveis elevados de tromboxano gengival encontrados na periodontite podem estar eventualmente relacionados à perda óssea alveolar. Apesar dos dados *in vitro* demonstrarem que PGE2 e PGI2 são estimuladores da reabsorção óssea, não há até o momento nenhuma informação que indique que TXA2 é um estimulador da reabsorção óssea (RIFKIN, 1981).

Segundo Rifkin (1981), a inibição da síntese de tromboxano, pela administração de antiinflamatório não esteroideal (AINE), pode inibir a taxa de movimentação ortodôntica.

#### **4.3. Prostaciclina:**

Os efeitos das prostaciclina é oposto ao dos tromboxanos sobre a agregação plaquetária e vasodilatação. Atuam como vasodilatadores e previnem a agregação de plaquetas. Prostaciclina sintética (epoprostenol) ou análogos tais como iloprost são utilizados para o tratamento de estados isquêmicos e hipertensão arterial pulmonar. A administração de iloprost local em doses de  $2 \cdot 10^5$  e  $2 \cdot 10^3$  mol. a cada 12 horas aumenta significativamente a taxa de movimentação ortodôntica aplicada por uma força de separação de 20 cN entre incisivos de ratos (GURTON, 2004). Isto

indica que os efeitos das prostaciclina e tromboxanos na movimentação ortodôntica são comparáveis, embora os seus efeitos sobre a agregação de plaquetas e a vasodilatação sejam opostos. Uma explicação pode ser encontrada *in vitro*, onde resultados nos mostram que a estimulação dos receptores do tromboxano ou ambos os receptores da prostaciclina levam a regulação positiva da COX-2 e, posteriormente, a um ciclo de feedback positivo que também inclui a síntese das prostaglandinas. Portanto, a administração do iloprost ou do análogo de tromboxano aumentam a síntese de prostaglandinas, desse modo, indiretamente afetam a taxa de movimentação ortodôntica. (GURTON, 2004).

#### **4.4. Prostaglandinas (PGs):**

O movimento dos dentes durante o tratamento ortodôntico requer remodelação da matriz ossea alveolar. O papel do metabolismo ósseo local no controle do movimento dentário tem sido considerado como resultado da resposta biológica dos tecidos periodontais às forças mecânicas aplicadas. YAMAZAKI e colaboradores (1982) relataram o papel das PGs como mediadores bioquímicos na reabsorção óssea induzida pelo movimento dentário ortodôntico em macacos. O estresse mecânico ortodôntico induz a síntese e secreção de PGs por células locais, o que estimula a reabsorção óssea osteoclástica. Estes relatos sugerem que a administração local de PGs, combinada com movimentos dentários ortodônticos, induzem remodelamento ósseo mais rápido e têm um efeito aditivo sobre a taxa de movimentação dentária. Os resultados obtidos neste estudo, dão suporte adicional a essa hipótese. Foi demonstrado que injeções repetidas de 50 µg de PGE1 diretamente no osso alveolar de ratos produziram mudanças marcantes na morfologia óssea com maior reabsorção, como perda extensa de matriz óssea, substituição fibrosa e aumento da vascularização. Este resultado está em acordo com o relato de que 10 µg de PGE1 ou PGE2 injetado na gengiva causam o aparecimento de osteoclastos e consequente reabsorção óssea (YAMAZAKI, 1982).

As prostaglandinas desempenham um papel importante na inflamação. Além disso, elas têm efeito sobre células musculares lisas, agregação plaquetária, sobre terminações nervosas periféricas e homeostase do cálcio. O efeito das prostaglandinas exógenas sobre a movimentação ortodôntica foi estudado em macacos (IWAMI-MORIMOTO, 1999).

Os efeitos de PGE1 exógena (alprostadil) e os seus análogos sintéticos na movimentação ortodôntica foi estudado por IWAMI-MORIMOTO (1999). Resultados semelhantes foram mostrados após o movimento vestibular dos primeiros molares superiores em ratos quando uma força inicial de 20 cN foi aplicada sobre os dentes, onde foi constatada aumento na taxa de movimentação ortodôntica (IWAMI-MORIMOTO,1999).

#### **4.5. Antiinflamatórios Não Esteroidais (AINEs):**

Os AINEs são tomados sem qualquer controle e com relativa frequência para tratar problemas comuns como as dores de cabeça. Como uma parcela considerável da população faz uso dessas medicações, sua influência sobre a movimentação ortodôntica deve ser considerada (ARIAS, 2006).

Todos os AINEs têm efeitos e mecanismos de ação semelhantes. Eles suprimem a produção de todos os prostanóides (tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas) devido à inibição das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), que são enzimas essenciais na síntese dos prostanóides. A COX-1 é uma forma constitutiva, enquanto que a COX-2 é induzível. Ácido acetilsalicílico, por exemplo, inibe ambos os tipos de COX em uma ligação não competitiva e irreversível; assim, de forma eficaz inibe a síntese de prostanóides. (WONG, 1992).

No início dos anos de 1990, tornou-se evidente que a COX-1 media a síntese de prostaglandinas responsável pela proteção do revestimento do estômago, enquanto que a COX-2 é induzida durante as reações inflamatórias, mediando assim a síntese de prostaglandinas responsáveis pela dor. As preocupações com o aumento de acidentes vasculares cardíacos ou cerebrais associados principalmente ao uso por longo período de tempo causou a retirada quase completa do mercado e o estabelecimento de uma política de prescrição mais rigorosa dos inibidores seletivos da COX-2. Estudos sobre os efeitos dos AINEs durante movimentação ortodôntica experimental em animais são relativamente recentes. Eles tem mostrado decréscimos do número de osteoclastos, uma vez que as prostaglandinas estão envolvidas direta ou indiretamente na diferenciação dos osteoclastos ou em estimular a sua atividade. Isto tem sido demonstrado para o ácido acetilsalicílico, flurbiprofeno, indometacina e ibuprofeno (ARIAS, 2006).

#### **4.6. Paracetamol**

Paracetamol é um analgésico frequentemente usado, com pouca atividade antiinflamatória. Outras diferenças importantes são que o paracetamol não tem efeito sobre as células periféricas e não tem efeitos prejudiciais sobre o revestimento do estômago. Estas diferenças estão relacionadas com o seu modo de ação, atuando no sistema nervoso central. Tendo efeito mínimo sobre a síntese de prostaglandinas nas membranas locais (ARIAS, 2006).

O efeito do paracetamol na movimentação ortodôntica em coelhos, foi estudada com a administração de 500 mg/kg/dia. Com uma força de 100 cN, nenhum efeito sobre a taxa de movimentação mesial do molar foi observada (ROCHE, 1997). Do mesmo modo, uma dosagem de 400 mg/Kg/dia, durante 10 dias, em ratos não influenciou a taxa de deslocamento lateral dos incisivos quando submetidos a uma força 35cN (ARIAS, 2006).

Neste estudo nos grupos controle e paracetamol, o osso alveolar estava regenerando normalmente, enquanto que nos grupos aspirina e ibuprofeno a regeneração era prejudicada (ARIAS, 2006).

Por atuar no sistema nervoso central o paracetamol em oposição à ação periférica dos AINEs, não impediu a movimentação dentária nos estudos apresentados (ROCHE, 1997; ARIAS, 2006).

Ambos os estudos sugerem que ele deve ser o analgésico de escolha para tratar a dor associada com a terapia ortodôntica (ROCHE, 1997; ARIAS, 2006).

#### **4.7. Corticóides**

Os corticosteróides são uma classe de hormônios esteróides, produzida no córtex da glândula adrenal. Eles estão envolvidos em muitos sistemas fisiológicos, tais como a resposta ao stress, às respostas inflamatórias e imunitárias, metabolismo de hidratos de carbono, o catabolismo proteico e níveis de eletrólitos no sangue (ANGELI, 2002).

Alguns corticosteróides como o cortisol são chamados glicocorticóides. Eles estão principalmente envolvidos no controle de hidratos de carbono, gordura e o

metabolismo de proteínas, mas também possuem propriedades antiinflamatórias. Outros corticosteróides (mineralocorticóides), tais como aldosterona, controlam principalmente os níveis de eletrólitos e água, promovendo a retenção de sódio nos rins. Os glicocorticóides também estão envolvidos na fisiologia óssea. Reconheceu-se que os osteoblastos e osteoclastos podem expressar receptores de glicocorticóides; esta expressão é influenciada por fatores pró-inflamatórios, tais como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-11 (IL-11) (ANGELI, 2002).

Os glicocorticóides são prescritos para várias condições inflamatórias e autoimunes, incluindo artrite reumatóide, dermatite, alergias e asma. Eles são também utilizados como medicamentos imunossupressores após transplante de órgãos. O efeito antiinflamatório é baseado no bloqueio indireto da fosfolipase A2 e a supressão da síntese tanto da COX-1 quanto da COX-2. Isto leva à inibição da síntese das prostaglandinas e leucotrienos. A sua ação imunossupressora é devida à inibição de interleucinas e IFN-  $\gamma$  (interferon gama). (ANGELI, 2002).

O efeito da cortisona na taxa de movimentação ortodôntica foi investigado em coelhos nos quais a cortisona foi injetado na dose de 15 mg/kg/dia durante 4 dias antes e durante a aplicação de uma força ortodôntica de cerca de 100 cN durante 14 dias. Comparado com o grupo controle, este regime posológico conduziu a um aumento significativo na taxa de movimentação ortodôntica (ASHCRAFT, 1992).

Em um outro estudo a prednisolona foi administrada em ratos na dose de 1 mg/kg/dia por um período de indução de 12 dias, seguido por um período experimental de 12 dias. Durante a segunda fase do estudo, o primeiro molar foi tracionado para mesial com uma força de 30 cN. Esta terapia não teve efeito significativo sobre a taxa de movimentação ortodôntica (ONG CK, 2000). O mesmo delineamento experimental foi utilizado em outro estudo no qual a metilprednisolona foi administrada na dose de 8 mg/kg/dia (KALIA, 2004). Em um grupo experimental, o período de indução foi de 7 semanas, em seguida a taxa de movimentação ortodôntica foi realizada durante 3 semanas, aplicando-se uma força de 25 cN que determinou aumento na taxa de movimentação ortodôntica. No entanto, em outro grupo experimental, sem um período de indução, a metilprednisolona não alterou a taxa de movimentação ortodôntica (KALIA, 2004).

Parece que a dose administrada e o tempo de indução estão diretamente relacionados com a taxa de movimentação ortodôntica (ASHCRAFT, 1992; ONG CK, 2000; KALIA, 2004).

#### **4.8. Bifosfonatos**

Os bifosfonatos foram empregados inicialmente como inibidores de corrosão ou como agentes complexantes nas indústrias têxtil, fertilizante e óleo. Somente nas últimas três décadas os bifosfonatos foram desenvolvidos como medicamentos para uso em várias doenças do osso, dentes e metabolismo do cálcio. Dado que o pirofosfato foi capaz de inibir a calcificação ectópica in vivo, foi sugerido que poderia atuar como regulador fisiológico da calcificação e talvez também da descalcificação in vivo, sendo sua concentração local determinada pela atividade das pirofosfatases locais (FLEISCH, 2006).

Por conta de sua rápida hidrólise por enzimas, essas pirofosfatases não tinham muita utilidade. Fazendo com que fosse criado um novo medicamento mais estável, o bifosfonato (FLEISCH, 2006).

Os bifosfonatos podem atuar através de diferentes vias, mas o seu efeito final é o mesmo. Todos eles inibem a reabsorção óssea. São utilizados principalmente para a prevenção e terapia como a doença de Paget, osteólise tumoral, hiperparatiroidismo e osteoporose (FLEISCH, 2006). Os bifosfonatos são incorporados na matriz do osso, possuindo uma meia-vida muito longa que varia de 10 anos para mais. Portanto, eles podem afetar o metabolismo ósseo durante muitos anos após o paciente ter terminado a terapia (ZAHROWSKI, 2007). A maioria dos estudos sobre o efeito dos bifosfonatos na taxa de movimentação ortodôntica foram realizados por um grupo de pesquisadores japoneses (ADACHI, 1994).

Uma grande desvantagem do uso a longo prazo de bifosfonatos é que eles podem causar osteonecrose, especialmente no alvéolo dos ossos maxilares (ZAHROWSKI, 2007).

Utilizou-se um protocolo semelhante durante os experimentos onde eles induziam um movimento lateral ou mesial em molares de ratos utilizando uma força de cerca de 15cN. Todos os estudos revelaram uma diminuição dependente da dose

da taxa de movimentação ortodôntica, quer com a administração tópica ou sistêmica de bifosfonatos (ADACHI, 1994).

O AHBuBP (um bifosfonato contendo nitrogênio) pareceu ser mais eficaz do que o risedronato ao passo que foi o mais eficaz na inibição da taxa de movimentação ortodôntica (ADACHI, 1994). Um estudo utilizando ratos nos quais o primeiro molar foi movido numa direção palatina por uma força de aproximadamente 20 cN também mostrou um decréscimo significativo na taxa de movimentação ortodôntica por injeções de pamidronato dissódico quando administrados na dose de 5 mg/kg/dia ao longo de 8 dias (KELES, 2007).

Essa inibição da taxa de movimentação ortodôntica pode ser explicada se avaliarmos ao nível celular, onde os bifosfonatos aumentam in vitro a proliferação de osteoblastos e células de cartilagem. O efeito sobre o colágeno pode ser devido à colagenólise intracelular comprometida. O alendronato pode aumentar a formação de colônias de osteoblastos e a formação de nódulos mineralizados em culturas de células humanas in vitro, fenômeno que é acompanhado por uma maior formação de fator de crescimento fibroblástico (FLEISCH, 2006).

## 5. CONCLUSÕES

- Esta revisão de literatura comprovou que existem medicamentos pertencentes a diferentes classes farmacológicas que influenciam a movimentação ortodôntica ora prejudicando ora favorecendo;
- Que é importante que o ortodontista tenha conhecimento a respeito, pois alguns medicamentos que prejudicam a movimentação ortodôntica podem estar sendo prescritos por médicos;
- Esses estudos foram na sua maioria realizados em diferentes animais, com diferentes protocolos farmacológicos, em tempo relativamente curto, com altas doses de medicações, esperando mimetizar um tratamento a longo prazo. Dessa forma não podemos ter como uma verdade absoluta;
- Mais estudos precisam ser feitos para entender o mecanismo de ação que levam a essas alterações.

MEDICAÇÕES E MEDIADORES	TAXA DE MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA
LEUCOTRIENOS	↑
TROMBOXANOS	↑
PROSTACICLINAS	↑
PROSTAGLANDINAS	↑
AINES	↑
PARACETAMOL	SEM EFEITO NA TMO
CORTICÓIDES	*
BISFOSFOSNATOS	↓
* Depende do tempo de indução e dose administrada.	

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, H. et al. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. **Journal of Dental Research**, v. 73, n. 8, p. 1478-1486, 1994.

ANGELI, A. et al. Interactions between Glucocorticoids and Cytokines in the Bone Microenvironment. **Annals of The New York Academy of Sciences**, v. 966, n. 1, p.97-107, 2002.

ARIAS, Oscar R.; MARQUEZ-OROZCO, Maria C. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 130, n. 3, p. 364-370, 2006.

ASHCRAFT, Michael B.; SOUTHARD, Karin A.; TOLLEY, Elizabeth A. The effect of corticosteroid induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 102, n. 4, p. 310-319, 1992.

COLLETT, Anthony R. et al. Eicosanoids: physiology update and orthodontic implications. **Australian orthodontic journal**, v. 12, n. 2, p. 116, 1991.

CONSOLARO, Alberto; CONSOLARO, Maria Fernanda M. Bisfosfonatos e tratamento ortodôntico. **Rev. Clín. Ortodon. Dental Press**, Maringá, v. 7, p.104-109, 2008.

CULLINANE DM. The role of osteocytes in bone regulation: mineral homeostasis versus mechanoreception. **J Musculoskelet Neural Interact** . 2(3):242-4, 2002.

FLEISCH, Herbert. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 1, p.80-100, 2006.

GURTON, Arif et al. Effects of PGI<sub>2</sub> and TxA<sub>2</sub> Analogs and Inhibitors in Orthodontic Tooth Movement. **The Angle Orthodontist**, v. 74, n. 4, p. 526-532, 2004.

IWAMI-MORIMOTO, Y.; YAMAGUCHI, K.; TANNE, K. Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. **The Angle Orthodontist**, v. 69, n. 4, p. 365-371, 1999.

KALIA, S.; MELSEN, B.; VERNA, C.. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment\*. **Orthodontics and Craniofacial Research**, v. 7, n. 1, p.26-34, fev. 2004.

KELES, A et al. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. **European Journal of Oral Sciences**, v. 115, n. 2, p.131-136, abr. 2007.

KOGIANNI, G; NOBLE, BS..The biology of osteocytes. **Current Osteoporosis Reports**, v. 5, n. 2, p.81-86, 2007.

KRISHNAN, V.; DAVIDOVITCH, Z. The effect of drugs on orthodontic tooth movement. **Orthodontics & craniofacial research**, v. 9, n. 4, p. 163-171, 2006.

MOHAMMED, AH.; TATAKIS, DN.; DZIAK, R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. **American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics**, v. 95, n. 3, p. 231-237, 1989.

ONG, CKL et al. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. **The Angle orthodontist**, v. 70, n. 2, p. 118-125, 2000.

PAVLIN, D et al. Orthodontically stressed periodontium of transgenic mouse as a model for studying mechanical response in bone: The effect on the number of osteoblasts. **Orthodontics & Craniofacial Research**, San Antonio, v. 3, n. 2, p.55-66, 2000.

PELEGRINE, AA; MACEDO, LGS de; MAZZUCHELLI, LA. **Transplantes Ósseos na Odontologia**: Aplicabilidade clínica e evidências científicas sobre o uso de tecidos provenientes de bancos de ossos. São Paulo: Napoleão, 274 p.2008.

PROFFIT, WR; FIELDS JR, Henry W; SARVER, DM. **Ortodontia contemporânea**. Elsevier Brasil, 2007.

RIFKIN, B. R.; TAI, H. H.. Elevated thromboxane B2 levels in periodontal disease. **Journal of Periodontal Research**, v. 16, n. 2, p.194-198, 1981.

ROCHE, JJ.; CISNEROS, GJ. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. **The Angle Orthodontist**, v. 67, n. 3, p. 231-236, June 1997.

WONG, A; REYNOLDS, EC.; WEST, VC. The effect of acetyl salicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. **American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics**, v. 102, n. 4, p. 360-365, 1992.

YAMASAKI, K.; SHIBATA, Y.; FUKUHARA, T.. The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys (*Macaca fuscata*). **Journal of Dental Research**, v. 61, n. 12, p.1444-1446, 1982.

ZAHROWSKI, JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 131, n. 3, p. 311-320, 2007.