

Influência de fármacos na movimentação dentária induzida

The influence of drugs on orthodontic tooth movement

Daniela Belisário Baroni*
José Ricardo Scanavini**
Marcos Valério Ferrari***
Maria José Zanin****
Paulo Estevão Scanavini*****

*Mestre em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica – Unicamp/Piracicaba/SP; Especialista em Ortodontia – APCD/Piracicaba/SP.

**Coordenador do Curso de Especialização em Ortodontia - APCD/Piracicaba/SP; Mestre em Ortodontia – Universidade de São Paulo/SP.

***Especialista em Ortodontia – UNG/SP; Professor do Curso de Especialização em Ortodontia – APCD/Piracicaba/SP.

****Mestre em Ortodontia – Uniararas/SP; Professora do Curso de Especialização em Ortodontia – APCD/Piracicaba/SP.

*****Mestre em Ortodontia – Umesp/SP; Professor do Curso de Especialização em Ortodontia – APCD/Piracicaba/SP.

RESUMO – 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. Em vista do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a influência de fármacos ou suplementos na movimentação dentária induzida. Como a maior parte dos trabalhos foi realizada com animais e não com humanos e há grande variabilidade entre as metodologias, não se pode afirmar categoricamente sobre qualquer modificação na movimentação ortodôntica causada por algum tipo de fármaco que o paciente utilize durante o tratamento ortodôntico. Vislumbra-se, futuramente, atuar na taxa da movimentação ortodôntica com o auxílio de medicamentos.

Unitermos – Movimentação ortodôntica; Medicamentos.

ABSTRACT – *Orthodontics is based on the professional's ability to produce a controlled teeth movement in alveolar bone through the application of orthodontic force. However, the orthodontic movement may be influenced by several factors, including the use of medicines. Due to it, the aim of this study was to perform a narrative literature review on the effects of drugs on experimental tooth movement. As most experimental studies were done with animals instead of humans and there is a great variability among the methodologies, statements cannot yet be done about any change in tooth movement caused by some kind of medication took by patients during orthodontic treatment. We envision in the future acting on orthodontic tooth movement with the aid of drugs.*

Key Words – Orthodontic tooth movement; Drugs.

II INTRODUÇÃO

Os ortodontistas frequentemente prescrevem 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 inibidor¹. Ademais, os pacientes podem consumir medicamentos para prevenção e/ou tratamento de patologias não associadas ao tratamento ortodôntico, que também podem influenciar na movimentação dentária induzida.

A priori, para entender a influência dos medicamentos sobre a movimentação ortodôntica, é imprescindível compreender que a movimentação dentária induzida é um processo biológico múltiplo caracterizado por reações sequenciais do tecido periodontal em resposta às forças biomecânicas. Os estímulos gerados em resposta ao estresse mecânico medeiam alterações teciduais relacionadas à reabsorção óssea alveolar promovida pelos osteoclastos no lado de pressão e consequente aposição óssea pelos osteoblastos no lado de tensão. Inúmeros hormônios e mediadores químicos também estão envolvidos neste processo.

Os mediadores químicos são substâncias que desencadeiam e controlam a intensidade da resposta celular. Dentre eles, estão os produtos do ácido araquidônico, o qual é proveniente da quebra dos fosfolípídeos da membrana celular, pela ação das enzimas fosfolipases. Ele é o precursor da produção de eicosanoides, como leucotrienos e prostaglandinas, potentes mediadores envolvidos na resposta inflamatória.

Os medicamentos apresentam capacidades diferentes de inibir prostaglandinas e estas diferenças podem interferir na movimentação dentária induzida. Uma vez que as prostaglandinas são mediadoras da movimentação dentária, já que a inibição de sua secreção diminui o número de osteoclastos, é pertinente esperar que inibidores de prostaglandinas, como os anti-inflamatórios não esteroidais, inibam ou atrasem a movimentação dentária². Em muitos casos, pouco é conhecido sobre a natureza da interação

entre fármacos específicos e a movimentação ortodôntica, aumentando assim o risco de efeitos negativos.

Os avanços tecnológicos abordam novas perspectivas para a movimentação ortodôntica com o auxílio de medicamentos. O conhecimento sobre a atuação precisa de medicamentos no processo de reabsorção e aposição óssea seria um benefício para a Ortodontia, de modo que o profissional pudesse controlar a velocidade da movimentação ortodôntica e influenciar no tempo de tratamento, minimizando possíveis riscos ao periodonto. De tal forma, o profissional poderia atender com segurança os pacientes que fazem uso interrompido ou contínuo de medicamentos³, bem como prescrever o uso de um medicamento que atuasse especificamente no *turnover* ósseo maxilar, as vistas de acelerar ou reduzir a movimentação ortodôntica.

II REVISÃO DA LITERATURA

Mudanças no metabolismo ósseo alteram a movimentação dentária induzida e 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 suplementos¹. Este último fator vem sendo amplamente estudado na literatura por inúmeros autores, a fim de elucidar sua influência na movimentação ortodôntica.

Sabe-se que as prostaglandinas estimulam a reabsorção óssea por aumentar o número de osteoclastos e ativar os osteoclastos preexistentes⁴. Devido a isso, vários autores^{1,5,6} estudaram os efeitos da injeção de prostaglandinas exógenas, sistêmica

e/ou localmente, na movimentação dentária induzida em animais e constataram que sua administração aumentou significativamente a taxa de movimentação. Em outro estudo em humanos⁷, também foi constatado que injeções submucosas de prostaglandinas exógenas aumentaram a taxa de movimentação ortodôntica, sem provocar efeitos colaterais na gengiva

Os mediadores químicos são substâncias que desencadeiam e controlam a intensidade da resposta celular. Dentre eles, estão os produtos do ácido araquidônico, o qual é proveniente da quebra dos fosfolípídeos da membrana celular, pela ação das enzimas fosfolipases. Ele é o precursor da produção de eicosanoides, como leucotrienos e prostaglandinas, potentes mediadores envolvidos na resposta inflamatória.

ou no osso alveolar.

O acetaminofeno, ou paracetamol, é um dos medicamentos mais utilizados mundialmente no combate à dor e à febre. É considerado um fraco inibidor de prostaglandinas e não possui efeitos anti-inflamatórios significantes. Alguns autores⁸ compararam os efeitos do acetaminofeno, ibuprofeno e misoprostol na movimentação dentária induzida em porcos. O grupo que recebeu acetaminofeno foi o único que apresentou separação dentária similar ao grupo controle. Da mesma maneira, outros autores^{9,10} também constataram que este fármaco não exerceu influência na taxa de movimentação. Outros três estudos de revisão da literatura^{1-2,5} também relataram que o acetaminofeno não interferiu na movimentação dentária induzida em animais.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (Aines) são um grupo variado de fármacos que têm em comum a capacidade de controlar a inflamação, de analgesia e de controlar a hipertermia. Caracterizam-se por inibir a atividade de subtipos da ciclooxigenase e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandinas. Vários estudos têm sido desenvolvidos visando melhor compreensão do mecanismo de ação destes fármacos sobre o *turnover* ósseo maxilar.

Em um desses estudos¹¹, foram avaliados os efeitos do flurbiprofeno sobre a movimentação ortodôntica em coelhos. Não houve diferença estatística significativa entre a movimentação dentária do grupo controle e do grupo experimental; entretanto, as medidas radiográficas mostraram uma tendência à diminuição da movimentação dentária no grupo experimental. Com base nesta observação, juntamente com a significativa diminuição do número de osteoclastos no grupo experimental, os autores sugeriram que Aines podem inibir parcialmente a movimentação ortodôntica. O mecanismo mais provável é a inibição da síntese de prostaglandinas, com uma resultante inibição da atividade osteoclástica e reabsorção óssea.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, alguns autores¹² avaliaram o envolvimento das prostaglandinas na movimentação dentária induzida através da administração de indometacina. A taxa de movimentação dentária no grupo experimental foi aproximadamente metade daquela do grupo controle. Os resultados demonstram significativo papel das prostaglandinas na reabsorção óssea durante o tratamento ortodôntico. Da mesma maneira, outros autores¹³ também avaliaram os efeitos da indometacina sobre a movimentação dentária em porcos e constataram que este fármaco causou diminuição da atividade osteoclástica, reforçando a recomendação de que Aines devem ser evitados durante o tratamento ortodôntico.

Já de acordo com outro estudo¹⁴, constatou-se que a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) não afetou significativamente a movimentação ortodôntica, embora tenha inibido a

síntese de prostaglandinas. De tal modo, os autores sugeriram que as prostaglandinas podem não ser as únicas mediadoras da reabsorção óssea associada à movimentação dentária induzida por forças leves sob tais condições experimentais. Em contrapartida, outros autores^{10,15} que também realizaram estudos com o AAS constataram que este fármaco efetivamente reduziu a velocidade da movimentação dentária induzida.

Vários autores^{8,10} também avaliaram a influência do ibuprofeno sobre a movimentação ortodôntica e constataram que seu uso acarreta em uma diminuição da taxa de movimentação. Outros estudos da literatura^{1-2,5,16} embasaram a constatação de que Aines diminuem a taxa de movimentação dentária induzida.

Já os corticosteroides são compostos derivados do colesterol com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Eles atuam diretamente inibindo a ação da enzima fosfolipase A2, na degradação dos fosfolípidios da membrana celular, inibindo assim a formação de moléculas do ácido araquidônico e, conseqüentemente, de seus produtos, as prostaglandinas e os leucotrienos. Atualmente, é cada vez maior o número de pacientes que fazem uso deste medicamento em curto ou longo prazo.

Alguns autores¹⁷ realizaram um estudo com objetivo de verificar o efeito do tratamento com glicocorticoide em longo e curto prazo na taxa de movimentação ortodôntica. A velocidade de movimentação ortodôntica foi significativamente maior no grupo com tratamento crônico em relação aos grupos controle e com tratamento agudo, corroborando os achados de vários autores^{1,5,18}. A diferença na movimentação ortodôntica entre os grupos controle e com medicação aguda não foi significativa. Outros autores¹⁹, em um estudo prévio com glicocorticoide em curto prazo, também não encontraram diferença estatística significativa na magnitude da movimentação dentária entre o grupo controle e o tratado com baixas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisolona), embora o grupo teste tenha apresentado menor reabsorção radicular na zona de pressão.

Ainda em relação aos corticoides em doses altas ou em longo prazo, demais autores^{20,21} constataram que tal prática diminui a densidade óssea e agrava a osteoporose, o que culminaria com um aumento da movimentação ortodôntica. Em contrapartida, dois outros trabalhos^{22,23} demonstraram menor taxa de movimentação ortodôntica em gatos tratados com doses altas de corticoide (12,5 mg a 25 mg/kg de acetato de cortisona e 10 mg/kg de hidrocortisona).

Os bifosfonatos, por sua vez, são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Essas drogas são efetivas na redução do cálcio sérico em pacientes com hipercalcemia maligna, assim como no tratamento da dor óssea, osteoporose e metástases ósseas. Vários autores^{1,5,24-26}

constatarem que a aplicação de bifosfonatos por via tópica e/ou sistêmica resultou em uma inibição da reabsorção óssea e, conseqüentemente, diminuição da taxa de movimentação ortodôntica e da taxa de recidiva em animais.

A osteocalcina (OC), ou proteína Gla óssea (BGP), é a principal proteína não colágena da matriz óssea sintetizada pelos osteoblastos. Contém três resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico, envolvidos na fixação dos íons cálcio e hidroxiapatita. Foi constatado que a OC atua como um sinal específico da matriz óssea para a migração e adesão de osteoclastos²⁷. Vários autores²⁸⁻²⁹ constataram que a administração tópica desta proteína estimulou o aparecimento de osteoclastos na superfície óssea alveolar do lado de pressão durante a movimentação ortodôntica em ratos. Isto resultou em um aumento da movimentação ortodôntica.

II DISCUSSÃO

Para melhor compreensão, a discussão foi dividida em tópicos de acordo com o fármaco ou o suplemento utilizado e sua influência na movimentação ortodôntica.

Prostaglandinas exógenas

Vários autores^{1,4,7} constataram por unanimidade que a administração local de prostaglandinas exógenas aumentou significativamente a taxa de movimentação dentária induzida, quando comparada aos grupos controles. Seguindo a mesma linha de raciocínio, outro estudo⁸ constatou que a administração sistêmica de misoprostol, uma versão sintética da prostaglandina E1, aumentou a taxa de movimentação ortodôntica em porcos. É provável que estes eicosanoides possam ter futuras aplicações clínicas que resultem em um aumento da movimentação dentária induzida.

Acetaminofeno

Vários autores⁸⁻¹⁰ estudaram os efeitos do acetaminofeno na movimentação dentária induzida em animais e constataram que não houve alterações na movimentação concomitantemente ao uso do fármaco. As constatações de outros estudos de revisão da literatura^{1-2,5} também corroboraram os resultados dos estudos anteriores, sugerindo que o acetaminofeno é o analgésico de escolha para alívio da dor durante o tratamento ortodôntico.

Anti-inflamatórios não esteroidais (Aines)

O ácido acetil salicílico (AAS), o medicamento mais conhecido e consumido em todo o mundo, pertence ao grupo dos Aines, com propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima ciclooxigenase, envolvida na síntese das prostaglandinas. Alguns autores¹⁴ examinaram a influência do AAS na movimentação dentária induzida em porcos e constataram que o fármaco, embora tenha inibido a síntese de prostaglandinas, não afetou a movimentação dentária. Em contrapartida, outros autores^{10,15} também realizaram estudos com o AAS e constataram que este fármaco reduziu a velocidade da movimentação dentária induzida. Essa diferença entre os resultados pode ser explicada pelo emprego de diferentes metodologias, diferentes espécies, duração dos experimentos, dose e intervalo de administração e intensidade de força aplicada, refletindo em respostas não uniformes.

Outros medicamentos da classe dos Aines também tiveram seus efeitos avaliados sobre a movimentação dentária induzida. O flurbiprofeno foi associado a uma diminuição da atividade osteoclástica na crista óssea alveolar em coelhos, porém, sem apresentar alterações significativas na movimentação dentária induzida¹¹. A indometacina também foi relacionada a uma diminuição significativa da reabsorção das superfícies ósseas nos animais tratados^{12,13}. Outros autores^{8,10} avaliaram a influência do ibuprofeno sobre a movimentação ortodôntica e constataram que seu uso acarreta em diminuição da taxa de movimentação. Demais estudos da literatura^{1-2,5,16} embasaram a constatação de que os Aines em geral, por reduzirem a taxa de reabsorção óssea, podem prejudicar o processo de movimentação dentária, retardando-o. Com base nestas constatações, o uso de Aines não está recomendado em pacientes sob tratamento ortodôntico, para não estender o período de tratamento.

Corticosteroides

Os efeitos da terapia com corticosteroides no metabolismo ósseo dependem da dose diária, doses cumulativas e duração da terapia^{17,19,20} e, portanto, é provável que a movimentação ortodôntica esteja sujeita a estas variáveis. Inicialmente, os glicocorticoides inibem a ação da enzima fosfolipase A2, com uma conseqüente diminuição da reabsorção óssea; entretanto, em longo prazo, levam ao hiperparatireoidismo secundário³⁰, às vistas de elevar o nível de cálcio no sangue, estimulando a

A osteocalcina (OC), ou proteína Gla óssea (BGP), é a principal proteína não colágena da matriz óssea sintetizada pelos osteoblastos. Contém três resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico, envolvidos na fixação dos íons cálcio e hidroxiapatita.

reabsorção óssea e inibindo a formação óssea.

Desta forma, em altas doses ou por longo período de tempo, os esteroides sintéticos têm sido associados à perda óssea e osteoporose^{17,20-21}. Assim, o profissional deve estar atento às doses e duração da terapia com corticosteroide, uma vez que as respostas da movimentação ortodôntica diferem na dependência destes fatores.

Corticosteroides em doses baixas ou por curto período

Alguns autores¹⁹ verificaram que não houve diferença significativa na movimentação ortodôntica entre os animais tratados com baixas dosagens de prednisolona (1 mg/kg) e o grupo controle, embora constatada diminuição da atividade osteoclástica no ligamento periodontal e na superfície óssea alveolar. Consequentemente, os autores citaram que os efeitos de baixas doses de prednisolona poderiam ser insignificantes ou até mesmo retardar a movimentação ortodôntica pela diminuição da atividade osteoclástica. O curto período de administração de corticosteroides, neste estudo, torna remota a possibilidade de hipercortisonismo iatrogênico ou hiperparatireoidismo.

Outros autores¹⁷ corroboraram os resultados do estudo anteriormente citado, uma vez que não observaram diferenças significativas na velocidade de movimentação ortodôntica com o tratamento agudo com prednisolona, embora verificada menor atividade de reabsorção e aposição ósseas. Os autores sugeriram que o tratamento ortodôntico deveria ser postergado em pacientes em terapia aguda com corticosteroide até que estes estivessem livres da droga. Caso já estivessem em tratamento ortodôntico, os ajustes do aparelho deveriam ser mínimos e os intervalos entre as consultas deveriam ser longos.

Corticosteroides em doses altas ou cumulativas

Alguns autores¹⁸ observaram maior taxa de movimentação ortodôntica em coelhos tratados com acetato de cortisona. Isto se deve ao fato de que neste experimento, o tempo de administração do medicamento foi maior e a dose elevada (15 mg/kg/dia), induzindo os coelhos à osteoporose.

Da mesma maneira, outros autores¹⁷ constataram que a velocidade de movimentação ortodôntica foi significativamente maior no grupo de animais que recebeu corticosteroide por longo prazo em relação aos grupos controle e com tratamento agudo. O uso crônico de corticosteroide resultou em maior sensibilidade ao paratormônio, desenvolvendo o hiperparatireoidismo secundário com estado osteoporótico moderado transitório, com maior velocidade de movimentação ortodôntica. Nestas situações, o controle do tratamento ortodôntico pode ser realizado mais frequentemente e a intensidade de força deve ser reduzida. Os achados de estudos de revisão da literatura^{1,5}

corroboraram as constatações acima descritas.

Em contraste, outros autores²²⁻²³ demonstraram menor taxa de movimentação ortodôntica em animais tratados com doses de 12,5 mg a 25 mg/kg de acetato de cortisona e de 10 mg/kg de hidrocortisona. Estas diferenças podem ser explicadas pelas variações dentro das espécies animais estudadas, forças usadas para a movimentação, potencial do esteroide usado, dose e intervalo de administração.

Bifosfonatos

Vários autores^{1,5,24-26} constataram que a aplicação de bifosfonatos por via tópica e/ou sistêmica resultou em diminuição da taxa de movimentação ortodôntica e da taxa de recidiva em animais. De tal maneira, os autores concluíram que a administração de bifosfonatos pode auxiliar em ancoragem e contenção dentária, pela inibição da reabsorção óssea, indicando a possibilidade de administração destes fármacos para diminuir as recidivas pós-tratamento ortodôntico.

Osteocalcina (OC)

Vários autores²⁸⁻²⁹ constataram que a administração tópica desta proteína resultou em um aumento da taxa osteoclástica e, por consequência, em um aumento da movimentação ortodôntica. Esses resultados sugerem que a OC exerce um importante papel no processo de reabsorção óssea, induzindo quimiotaxia de osteoclastos. Entretanto, o preciso papel da osteocalcina no processo de remodelação óssea ainda precisa ser elucidado.

|| CONCLUSÃO

Em virtude da maioria dos trabalhos serem feitos em animais, a aplicabilidade dos resultados destes estudos experimentais na clínica ortodôntica requer cautela. Por conseguinte, não se pode afirmar categoricamente sobre qualquer modificação na movimentação ortodôntica causada por algum tipo de fármaco ou suplemento que o paciente utilize durante o tratamento ortodôntico³. Além disso, a comparação dos resultados dos estudos revisados foi dificultada devido à variabilidade do *design* experimental, exemplares de animais, regimes de administração, aplicação e duração das forças ortodônticas, culminando muitas vezes em dados conflitantes.

A prescrição de um fármaco que sabidamente atue no *turnover* ósseo maxilar, as vistas de acelerar ou reduzir a movimentação ortodôntica, ainda é um desafio a ser alcançado. Estudos já traçam perspectivas da prescrição de prostaglandinas exógenas a pacientes em tratamento ortodôntico, a fim de acelerar a movimentação ortodôntica^{1,4-7}. Outros sugerem que a administração de bifosfonatos pode auxiliar na ancoragem e

contenção dentária e diminuir as recidivas pós-tratamento^{1,5,24-26}. Entretanto, há necessidade de estudos mais delineados sobre os efeitos de vários tipos de fármacos ou suplementos na movimentação dentária induzida, para minimizar a ocorrência de resultados divergentes, bem como de mais estudos em humanos.

Nota de esclarecimento

Nós, os autores deste trabalho, não recebemos apoio financeiro para pesquisa dado por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Nós, ou os membros de nossas famílias, não recebemos honorários de consultoria ou fomos pagos como avaliadores por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste

trabalho, não possuímos ações ou investimentos em organizações que também possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Não recebemos honorários de apresentações vindos de organizações que com fins lucrativos possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho, não estamos empregados pela entidade comercial que patrocinou o estudo e também não possuímos patentes ou *royalties*, nem trabalhamos como testemunha especializada, ou realizamos atividades para uma entidade com interesse financeiro nesta área.

Endereço para correspondência:

Daniela Belisário Baroni

R. Dr. José Gustavo Macedo Soares Busch, 391 – Bloco 11 – Apto. 13 – Jd. Ipiranga
13481-311 – Limeira – SP
Tel.: (19) 9644-0721
dani_baroni@hotmail.com

Referências

1. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* 2001;32(5):365-71.
2. Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother* 2001;35(1):113-5.
3. Ramos LVT, Furquim LZ, Consolaro A. A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica: uma análise crítica na literatura. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial* 2005;10(1):122-30.
4. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a Mediator of Bone Resorption Induced by Experimental Tooth Movement in Rats. *J Dent Res* 1980;59:1635-42.
5. Bartzela T, Türp 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.
6. Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108(4):380-8.
7. Yamazaki 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(6):508-18.
8. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1996;66(5):339-49.
9. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminofeno on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1997;67(3):231-6.
10. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:364-70.
11. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod* 1984;6(2):175-82.
12. Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1986;89(4):312-4.
13. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108(4):361-6.
14. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102(4):360-5.
15. Sari E, Olmez H, Gürton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125(3):310-5.
16. De Carlos F, Cobo J, Diaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129(3):402-6.
17. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res* 2004;7(1):26-34.
18. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102(4):310-9.
19. Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod* 2000;70(2):118-25.
20. Gupta KL, Rolla AR. Endocrine causes of bone disease. *Endocrinol Metab Clin* 1995;24(2):373-93.
21. Wolinsky-Friedland M. Drug-induced metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(2):395-420.
22. Davidovitch Z, Musich D, Doyle M. Hormonal effects on orthodontic tooth movement in cats—a pilot study. *Am J Orthod* 1972;62(1):95-6.
23. 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* 1997;19(1):21-8.
24. 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(8):1478-86.
25. 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(3):279-89.
26. Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod* 2001;71(4):265-73.
27. Chenu C, Colucci S, Grano M, Zigrino P, Barattolo R, Zamboni Z et al. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of atrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. *J Cell Biol* 1994;127(4):1149-58.
28. Hashimoto F, Kobayashi Y, Mataka S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod* 2001;23(5):535-45.
29. Kobayashi Y, Takagi H, Sakai H, Hashimoto F, Mataka S, Kobayashi K et al. Effects of local administration of osteocalcin on experimental tooth movement. *Angle Orthod* 1998;68(3):259-66.
30. Arlen DJ, Adachi JD. Are bisphosphonates useful in the management of corticosteroid induced osteoporosis in transplant patients? *J Nephrol* 1999;12(1):5-8.