

A influência da terapêutica com bifosfonato na movimentação ortodôntica: uma revisão narrativa

The influence of bisphosphonate therapy on orthodontic movement: a narrative review

La influencia de la terapia con bisfosfonatos en el movimiento de ortodoncia: una revisión narrativa

Melissa Santos da Silva Simões^{1*}, Mariana Perini Zendron¹, Lucas Menezes dos Anjos¹, Luísa Barichello Barbosa², Thaine Oliveira Lima³, Nailson Silva Meneses Júnior³, Rafaela de Menezes dos Anjos Santos⁴, Aurélio de Oliveira Rocha¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa sobre a influência do uso de bifosfonatos na movimentação ortodôntica. **Revisão bibliográfica:** Os bifosfonatos são fármacos sintéticos similares ao pirofosfato. São recomendados para o controle de patologias que apresentam uma alta reabsorção óssea. Estes medicamentos, se acumulam na camada superficial do tecido ósseo devido a sua ligação pela hidroxiapatita, principalmente nas zonas de grande reabsorção/remodelação óssea. Durante o momento de remodelação óssea, o medicamento é liberado no local, começando sua atividade sobre os osteoclastos, o que gera redução de sua ação e de formação celular, bem como induz o processo de morte celular. Quando ocorre a chegada dos osteoclastos, sabe-se que é o passo inicial necessário para a movimentação proporcionada pela ortodontia, e que qualquer complicação na função dessas células causará a redução da eficiência e do resultado no tratamento ortodôntico. **Considerações finais:** A utilização dos bifosfonatos não é considerada uma contraindicação completa para o tratamento ortodôntico, especialmente para pacientes considerados de baixo risco em relação a osteoporose e de neoplasias com metástases ósseas, todavia, o desfecho do tratamento ainda não é previsível em pacientes com a osteoporose e de neoplasias com metástases ósseas de alto risco.

Palavras-chave: Bifosfonatos, Ortodontia, Técnicas de movimentação dentária, Remodelação óssea, Reabsorção óssea.

ABSTRACT

Objective: To carry out a narrative review on the influence of bisphosphonate use on orthodontic movement. **Bibliographic review:** Bisphosphonates are synthetic drugs similar to pyrophosphate. They are recommended for the control of pathologies that present a high bone resorption. These drugs accumulate in the superficial layer of bone tissue due to their binding by hydroxyapatite, mainly in areas of great bone resorption/remodeling. During bone remodeling, the drug is released at the site, starting its activity on osteoclasts, which reduces its action and cell formation, as well as induces the process of cell death. When osteoclasts arrive, it is known that this is the initial step necessary for the movement provided by orthodontics, and that any complication in the function of these cells will reduce the efficiency and outcome of orthodontic treatment. **Final considerations:** The use of bisphosphonates is not considered a complete contraindication for orthodontic treatment, especially for patients considered to be at low risk in relation to osteoporosis and neoplasms with bone metastases, however, the treatment outcome is still not predictable in patients with the osteoporosis and neoplasms with high-risk bone metastases.

Keywords: Bisphosphonates, Orthodontics, Tooth movement techniques, Bone remodeling, Bone resorption.

¹ Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis - SC.

*E-mail: melissasimoesramos@gmail.com

² Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria - RS.

³ Universidade de São Paulo (USP), São Paulo - SP.

⁴ Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão - SE.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión narrativa sobre la influencia del uso de bisfosfonatos en el movimiento ortodóncico. **Revisión bibliográfica:** Los bisfosfonatos son drogas sintéticas similares al pirofosfato. Se recomiendan para el control de patologías que presenten una alta reabsorción ósea. Estos fármacos se acumulan en la capa superficial del tejido óseo por su unión a la hidroxiapatita, principalmente en zonas de gran reabsorción/remodelación ósea. Durante la remodelación ósea, el fármaco se libera en el sitio, iniciando su actividad sobre los osteoclastos, lo que reduce su acción y formación celular, así como induce el proceso de muerte celular. Cuando llegan los osteoclastos, se sabe que este es el paso inicial necesario para el movimiento que proporciona la ortodoncia, y que cualquier complicación en la función de estas células reducirá la eficacia y el resultado del tratamiento de ortodoncia. **Consideraciones finales:** El uso de bisfosfonatos no se considera una contraindicación completa para el tratamiento de ortodoncia, especialmente para pacientes considerados de bajo riesgo en relación con la osteoporosis y neoplasias con metástasis óseas, sin embargo, el resultado del tratamiento aún no es predecible en pacientes con osteoporosis. y neoplasias con metástasis óseas de alto riesgo.

Palabras clave: Bisfosfonatos, Ortodoncia, Técnicas de movimiento dental, Remodelación ósea, Reabsorción ósea.

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são fármacos sintéticos similares ao pirofosfato utilizados no tratamento de enfermidades que apresentam uma intensa reabsorção óssea, como osteoporose e doença de Paget. Os bifosfonatos podem ser utilizados ainda na terapia de suporte para tumores ósseos e com metástases ósseas, como mieloma múltiplo, câncer de mama e próstata (DRAKE MT, et al., 2008; ENDO Y, et al., 2020).

Essas medicações se acumulam na superfície do tecido ósseo devido a sua afinidade pela hidroxiapatita, principalmente nas áreas de intensa remodelação/reabsorção óssea. Quando ingeridos, os bifosfonatos irão alterar o processo de remodelação óssea realizado pelos osteoclastos. Isso se dá pela diminuição na reabsorção da matriz óssea por essa classe celular, assim como pela alteração na sinalização para formação de novas células. Além de reduzir a atividade de formação dos osteoclastos, os bifosfonatos irão induzir apoptose celular, assim como terá ação na vascularização local, já que diminuem a proliferação endotelial (IZQUIERDO CM, et al., 2011)

O movimento ortodôntico ocorre através da aplicação controlada de forças mecânicas e da criação de uma resposta biológica no periodonto. A movimentação do dente é resultado de eventos no ligamento periodontal e no osso alveolar circundante. Alguns agentes farmacológicos tais como os bifosfonatos podem alterar a movimentação ortodôntica quando se encontram em concentração suficiente no osso alveolar dificultando uma nova formação óssea e comprometendo o sucesso do tratamento ortodôntico (LICATA AA, 2005; LI Y, et al., 2018).

A chegada de osteoclastos no local que é prevista remodelação óssea é o primeiro passo para que haja movimentação ortodôntica, e qualquer interferência na função e proliferação dessas células resulta na diminuição da eficiência e da eficácia do tratamento ortodôntico. Dessa forma, acredita-se que o uso dos bifosfonatos pode gerar algum tipo de alteração no movimento ortodôntico (SANTOS PSS, et al., 2008; LINDHE, 2015).

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a influência dos bifosfonatos na remodelação óssea realizada pela movimentação ortodôntica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Bifosfonatos

Em meados de 1960 houve a descoberta na área médica dos bifosfanatos. Porém foi somente no ano de 1991, que seu uso por via endovenosa e oral foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) (IZQUIERDO CM, et al., 2011).

Adachi H, et al. (1994) realizaram um estudo que teve por objetivo examinar o efeito da administração tópica de um bifosfonato (risedronato), um potente bloqueador da reabsorção óssea, nos movimentos dentais

ortodônticos em ratos. No primeiro experimento, os primeiros molares superiores direito e esquerdo foram movidos vestibularmente com uma mola de expansão padronizada sob administração de risedronato. A solução de risedronato foi injetada na área do subperiósteo adjacente ao primeiro molar superior esquerdo. O primeiro molar direito serviu de controle com injeção de solução de NaCl a 0,9%. A administração tópica de risedronato causou uma redução significativa e dose-dependente da movimentação dentária após a aplicação da força ortodôntica.

No segundo experimento, os molares superiores direito e esquerdo foram movidos primeiro para vestibular por três semanas. A mola foi então removida e a administração de risedronato foi iniciada. A administração tópica de risedronato inibiu a recidiva dentária de maneira dose-dependente. A administração de risedronato não afetou o crescimento geral dos animais ou o crescimento longitudinal das tíbias. Esses resultados sugeriram que a aplicação tópica de risedronato pode ser útil na ancoragem e retenção de dentes sob tratamento ortodôntico (ADACHI H, et al., 1994).

É importante salientar que o metabolismo ósseo de pacientes em uso de bifosfonatos pode ser afetado por muitos anos após o término da terapia farmacológica, pois tem meia-vida acima 10 anos (RUSSELI RG, 1998).

Os bifosfonatos são de dois tipos: nitrogenados e não nitrogenados. A reabsorção óssea é inibida pela indução da apoptose dos osteoclastos (WATTS NB, 1998). O pirofosfato, rapidamente inativado em 2 fosfatos pela fosfatase alcalina do tecido, é secretado pelo músculo liso e pode prevenir a calcificação vascular ou dos tecidos moles. Os bifosfonatos afetam a regulação óssea devido à mudança estrutural do carbono (ROGERS MJ, 2000). O tipo nitrogenado evita a lipidação de proteínas ao inibir a produção de compostos isoprenóides na via do mevalonato. Eles são mais potentes do que os tipos não nitrogenados (DUNFORD JE, 2001). Os bifosfonatos não nitrogenados atuam inibindo a síntese de proteínas e induzindo a apoptose dos osteoclastos. Ambos os tipos inibem a reabsorção óssea, mas atuam por vias diferentes (FRITH JC, 2001). A incorporação de bifosfonatos pelos osteoclastos, desencadeia apoptose (morte celular programada) (FRITH JC, 2001).

O acúmulo de altas concentrações de bisfosfonatos nos tecidos ósseos inibe a proliferação endotelial e reduz a formação capilar, o que contribui para as propriedades antiangiogênicas dos bifosfonatos (WOOD J, 2002). Deve-se ter cuidado, pois o acúmulo excessivo de bifosfonatos no osso alveolar pode predispor a necrose avascular devido à diminuição da neoformação capilar e das células endoteliais (RUGGIERO SL, 2004).

Os bifosfonatos também podem prevenir os fatores de ativação dos osteoclastos, como o ativador do receptor do fator nuclear KB ligante, o mediador primário da diferenciação, ativação e sobrevivência osteoclástica (RUGGIERO SL, 2004). A osteonecrose dos maxilares passou a ser associada desde 2003 tem como um considerável efeito indesejado relacionado a essa terapia com medicamentos. Entre maio de 2003 a abril de 2004, aproximadamente 22 milhões de prescrições de alendronato nos EUA foram realizadas (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS (ADA), 2006).

Ação dos bifosfonatos no movimento ortodôntico

A expansão rápida da maxila é um procedimento indicado em ortodontia para arcos maxilares contraídos. Um aparelho ortopédico é usado para produzir expansão sutural em que ocorre novo preenchimento de osso devido à atividade fisiológica normal dos tecidos. A sutura sofre remodelação incluindo deposição, reabsorção e mudança na orientação das fibras. Rotineiramente na clínica ortodôntica, para garantir a estabilidade dos resultados obtidos, várias contenções são utilizadas para segurar as posições dos dentes e permitir a reorganização periodontal logo após os procedimentos de expansão maxilar. A associação da expansão mecânica com a remodelação da sutura foi discutida por muitos autores. Assim, devido ao seu modo de ação, os bifosfonatos podem prevenir a recidiva esquelética após procedimentos terapêuticos de expansão da maxila (MIYAWAKI S e FORBES DP, 1987).

Em um estudo posterior, feito por Igarashi K, et al. (1996), encontrou-se uma redução na reabsorção radicular após a administração sistêmica (AHBuBP) ou tópica (risedronato) de bifosfonato. Uma redução significativa dependente da dose na reabsorção radicular com injeções subperiosteais locais a cada 3 dias por 21 dias foi observada durante a aplicação de força ortodôntica a partir do dia 7. Histologicamente,

alteração morfológica dos osteoblastos no lado tratado foi observada, incluindo perda de polaridade e um aumento no número de núcleos. Nenhuma evidência de reparo da reabsorção radicular após a administração de bisfosfonatos foi observada após a remoção do dispositivo.

Sato Y, et al. (2000) elaboraram um estudo para esclarecer os efeitos da administração de bisfosfonatos (BP) na estrutura e funções dos osteoclastos na reabsorção óssea alveolar durante o movimento experimental de molares de ratos. Para produzir força ortodôntica, uma faixa elástica foi inserida entre o primeiro e segundo molares superiores por 4 dias, e as maxilas dissecadas foram então examinadas por meio de imunocitoquímica microscópica de luz e eletrônica para vacuolar tipo H (+) - ATPase e cisteína proteinase lisossomal, catepsina K em osteoclastos. Os resultados indicam a primeira vez que a administração de BP prejudica significativamente a estrutura dos osteoclastos e reduz a expressão do vacuolar tipo H (+) - ATPase e catepsina K em osteoclastos durante a movimentação dentária.

Fujimura Y, et al. (2009) investigaram o efeito dos bifosfonatos na movimentação dentária ortodôntica e na reabsorção radicular em camundongos. Foi usada uma mola em espiral fechada de níquel-titânio (Ni-Ti) aplicando uma força de 10 g inserida entre o osso alveolar anterior superior e o primeiro molar em camundongos C57BL / 6 machos de 8 semanas de idade. O bisfosfonato (2 µg / 20 µl) foi injetado diariamente em um local adjacente ao molar superior. O aparelho ortodôntico aumentou o número de osteoclastos do lado da pressão e da movimentação mesial do primeiro molar. Os bisfosfonatos reduziram a movimentação dentária e o número de osteoclastos.

Além disso, pode observar também a redução da reabsorção radicular do lado da pressão. Os bisfosfonatos inibem a movimentação dentária ortodôntica e previnem a reabsorção radicular durante a movimentação dentária ortodôntica em camundongos. Esses resultados sugerem que os bifosfonatos podem ter um efeito inibidor sobre a reabsorção radicular durante a movimentação dentária ortodôntica em humanos e que podem interromper a movimentação dentária em pacientes ortodônticos em tratamento, alterando o resultado do tratamento (FUJIMURA Y, et al., 2009).

Brunet M (2012) realizou um estudo experimental em ratos para avaliar o efeito do ácido zoledrônico durante a movimentação dentária induzida, onde foram utilizadas doses e via de administração do ácido zoledrônico similares as doses usadas em pacientes tratados com distúrbios metabólicos ósseos, sendo a movimentação realizada por meio de molas de NiTi instaladas no primeiro molar superior esquerdo com força de 50gf. O estudo foi realizado em 83 ratos da espécie Wister, tendo cerca de 180 a 220 g cada animal.

O estudo foi dividido em duas fases, sendo na primeira fase avaliados os diferentes períodos de movimentação dentária induzida (1,4,7,11,14 e 21 dias), com finalidade de identificar o dia ideal para estudar o efeito do ácido zoledrônico; já na segunda fase, os animais foram divididos em 04 grupos: grupo 1 foi administrado naive; no grupo 2 salina; o grupo 3 e 4 foi utilizado ácido zoledrônico em diferentes concentrações, sendo elas de 0,2 mg/kg (AZ/0,2) e 1,0 mg/kg (AZ/1,0), respectivamente. Os resultados mostraram que os grupos tratados com ácido zoledrônico diminuiu a movimentação dentária induzida, osteoclastos e nível de perda óssea no osso alveolar quando comparado ao grupo naive e salina ($p < 0,05$).

A literatura revelou apenas um estudo de coorte retrospectivo realizado em pacientes ortodônticos que receberam medicação com bifosfonato. Havia 113 mulheres com idade inferior a 50 anos de idade que foram divididas em dois grupos $n = 20$; (19 com bisfosfonato oral, 1 com bisfosfonato IV) e um grupo sem ($n = 93$) tratamento com bifosfonato. As conclusões do estudo foram que no grupo medicamentoso com bisfosfonato, a duração do tratamento foi maior e que eles têm uma chance maior de fechamento do espaço de extração incompleto no final do tratamento. No entanto, o alinhamento dos incisivos inferiores foi semelhante em ambos os grupos (LOTWALA RB, 2012).

O tratamento de distúrbios do metabolismo do cálcio vem sendo tratado com bifosfonatos nos últimos 40 anos, por inibirem a reabsorção óssea. Podendo ser administrados em crianças e adultos, por via oral e intravenosa. O uso desse medicamento associado ao movimento ortodôntico dentário (MOD) consiste na prevenção da reabsorção radicular, resultando dos procedimentos que requerem neoformação óssea (ex. expansão maxilar ou distração mandibular); promover retenção mais segura, após expansão; sistemicamente diminuem as fraturas ósseas e têm propriedades antiangiogênicas e antineoplásicas. Entretanto, podem

provocar cicatrização óssea comprometida e osteonecrose. Devem ser realizados mais estudos e ensaios clínicos randomizados, de forma a avaliar e potenciar os efeitos benéficos da terapia com bifosfonatos no tratamento ortodôntico (KRIEGER E, et al., 2013).

A administração de medicamentos para controle do desconforto causado pela aplicação de forças para movimentação dentária pode alterar o grau de movimentação ortodôntica dos dentes. Dependendo da medicação administrada, pode haver aumento ou diminuição da reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos, situação que pode levar a aumento ou redução da movimentação dentária. Além dos fármacos prescritos pelo próprio ortodontista, muitos pacientes encontram-se em tratamentos médicos por consequência de alterações sistêmicas, onde a utilização diária de fármacos é necessária e que pode vir a influenciar a taxa de movimentação dentária durante o tratamento ortodôntico (NUNES JSP, 2018).

O plano de tratamento ortodôntico deve ser elaborado, analisando-se o perfil sistêmico e dentário apresentado pelos pacientes para verificar se possíveis interferências poderão ocorrer, prejudicando o desfecho do tratamento (SPEZZIA S, 2015).

No estudo de Fernández-González FJ, et al. (2015), os primeiros molares superiores de 36 ratos machos Sprague-Dawley foram deslocados mesialmente usando uma mola calibrada conectada a um mini-parafuso anterior. Dois medicamentos diferentes foram usados: uma única dose de Zoledronato (16 µg) e uma dose duas vezes por semana de *fusion protein osteoprotegerin* - OPG-Fc (5,0 mg / kg) foram injetados. O movimento dentário foi medido em modelos de gesso digitalizados. A análise estrutural e imuno-histoquímica das alterações induzidas por ortodontia no osso incluiu o ativador do receptor do fator nuclear K (RANK), Runx, colágeno tipo 1, metaloproteinases de matriz (MMPs) 2 e 9, inibidores de tecido de metaloproteinases (TIMPs) 1 e 2, e vimentina. Ambos os grupos mostraram uma redução no deslocamento do molar mesial.

Os bifosfonatos são usados principalmente em pacientes com metástases ósseas e osteoporose. Uma das complicações locais, menos conhecida dos médicos, associada ao uso de bifosfonatos é a osteonecrose da mandíbula (Osteonecrose da mandíbula Relacionada ao Biofosfato - BRONJ). Afeta aproximadamente 1-10% dos pacientes e pode causar dificuldades diagnósticas devido à sua semelhança com um foco primário no osso. Esse problema pode ser enfrentado pelos médicos de várias especialidades que usam bifosfonatos. Concluíram que é necessário manter uma boa saúde da cavidade oral antes de iniciar a terapia e reduz a incidência de BRONJ. Antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, todos os pacientes devem ser encaminhados para consulta odontológica para avaliar os potenciais focos de infecção na boca (LEWANDOWSKI B, et al., 2016).

Taguchi A, et al. (2016) os dentistas solicitaram a descontinuação de muitos medicamentos que não estavam associados à incidência de osteonecrose da mandíbula (O.N.J). Um total de 523 entrevistados receberam pedidos de descontinuação de dentistas. Destes, 97 entrevistados experimentaram 119 eventos adversos, incluindo 25 fraturas e sete incidências de O.N.J. Aproximadamente 62% dos entrevistados não solicitaram cuidados de saúde bucal a um dentista antes da terapia anti-reabsortiva, e 72% relataram não haver cooperação entre médicos e dentistas de sua região. Este estudo confirma os resultados de pesquisa anterior. A descontinuação do tratamento anti-reabsortivo pode aumentar as fraturas e O.N.J. Desenvolvimento imediato de uma estratégia para compartilhar informações sobre O.N.J. entre médicos, dentistas e pacientes é necessário reduzir a incidência de ambos O.N.J. e eventos esqueléticos no tratamento da osteoporose.

Os prejuízos causados pelo uso inapropriado dos bifosfonatos com a manifestação de complicações indesejáveis deve ser evitado. Convém haver troca de informações sobre quais medicamentos estão em uso e acerca da ficha clínica dos indivíduos em tratamento entre os profissionais da odontologia e os médicos oncologistas, clínicos gerais, geriatras e outros que venham a prescrever essa medicação. A abordagem realizada deve levar em consideração todo e qualquer tipo de tratamento que esteja sendo efetuado num mesmo paciente (CHOGLE AR, 2011; TAGUCHI A, et al., 2016).

O emprego dos bifosfonatos não deve ocorrer de forma crônica e sua utilização preferencialmente não deve ocorrer, concomitantemente a tratamentos odontológicos invasivos, tais como: cirurgias bucais, exodontias, colocação de implantes osseointegrados, cirurgias periodontais e colocação de enxertos ósseos,

uma vez que nessas circunstâncias existe a possibilidade de ocorrer osteonecrose. Previamente ao tratamento ortodôntico, deve-se avaliar também essas informações na ficha odontológica dos pacientes para decidir sobre realizar ou não o tratamento (MONTROYA-CARRALERO JM, et al., 2010; CHADHA GK, et al., 2013; JACOBSEN C, et al., 2013; MEIRA HC, et al., 2013; LAIN R e AJWANI S, 2016).

Em fase anterior ao início da administração dos bifosfonatos por prescrição médica deve haver a realização de uma avaliação pelo cirurgião dentista do estado de saúde bucal existente nos pacientes. Nessa abordagem odontológica deve-se procurar extinguir todos os possíveis focos infecciosos presentes em boca, assim como se deve instituir preventivamente orientações aos pacientes sobre como proceder para realização do seu autocuidado com a higienização bucal (CHOGLE AR, 2011; TAGUCHI A, et al., 2016).

A osteonecrose é uma complicação que pode ocorrer por uso indevido dos bifosfonatos. Sabe-se que seu tratamento é dificultoso e demorado, devido a todos esses inconvenientes deve-se procurar evitar sua ocorrência. Existem alguns tratamentos para osteonecrose, são eles: antibioticoterapia, bochechos com clorexidina, sequestrectomia, oxigenação hiperbárica, debridamento local, entre outros (PIRES ARF, 2015). Convém ressaltar a importância de conscientizar-se tanto os pacientes como os profissionais acerca dos danos ou agravantes que podem ser ocasionados pelo emprego indevido dos bifosfonatos (SPEZZIA S, 2015).

Muitos estudos, envolvendo o comportamento apresentado na movimentação dentária pelo emprego dos bifosfonatos foram realizados por japoneses, nesses estudos se averiguou diminuição dose-dependente na taxa de movimentação dentária ortodôntica (ADACHI H, et al., 1994; IGARASHI K, et al., 1994; ZAHROWSKI JJ, 2009).

Em estudos experimentais realizados em ratos se verificou que os bifosfonatos são capazes de inibir a movimentação dentária, agindo como agente de ancoragem (FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ FJ, et al., 2015). De acordo com estudo realizado por Adachi H, et al. (1994), acerca da administração do risedronato, houve a comprovação de que foi um eficaz bloqueador de reabsorção óssea. Sendo que os bifosfonatos agem restringindo a movimentação dentária. Já o estudo feito por Igarashi K (1994), ratificou o encontrado por Adachi H, et al. (1994), afirmando que o uso sistêmico do medicamento possuía desfecho igual em certas concentrações da droga.

O plano de tratamento ortodôntico deve ser bem elaborado, analisando-se o perfil sistêmico e dentário apresentado pelos pacientes para se verificar se possíveis interferências poderão ocorrer, prejudicando o desfecho do tratamento (CHOGLE AR, 2011; SPEZZIA S, 2015; TAGUCHI A, et al., 2016). Deve-se evitar possíveis complicações advindas do uso dos bifosfonatos, realizando previamente análise minuciosa das fichas médica e dentária dos pacientes usuários (LIU L, et al., 2006; ADA, 2006).

Todos os estudos desta revisão revelam que a movimentação dentária ortodôntica é reduzida após a administração de bifosfonatos, apoiando assim seu uso clínico de ancoragem aumentada. E que a reabsorção da raiz após a administração local de clodronato mostrou reduzir a reabsorção radicular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final desse estudo, a partir das pesquisas experimentais, pode-se extrapolar que a duração do tratamento ortodôntico é aumentada para pacientes sob terapia com bisfosfonatos, pois a renovação óssea é retardada. Os bisfosfonatos demonstraram reduzir a quantidade de reabsorção radicular em animais experimentais. Isso pode vir a ser um coadjuvante valioso em ortodontia para reduzir a reabsorção radicular induzida ortodonticamente, sendo a reabsorção radicular uma grande preocupação durante o tratamento. Portanto, em ortodontia, o uso terapêutico de bisfosfonatos deve ser tratado com cautela, considerando os prós e os contras. A retenção aumentada foi obtida experimentalmente quando bifosfonatos foram combinados com retenção mecânica após procedimentos de expansão mecânica. No entanto, mais evidências clínicas seriam necessárias antes de usar a retenção farmacologicamente assistida em ortodontia. A estabilidade pós-tratamento de procedimentos ortodônticos, como expansão maxilar ou distração maxilo-mandibular, que requerem formação de osso novo, pode ser aumentada e suplementada pela administração sistêmica ou tópica de bisfosfonatos. Novamente, esses estudos comprovados em animais precisam ser confirmados anteriormente em humanos.

REFERÊNCIAS

1. ADACHI H, et al Effects of topical administration of a bisphosphonate (Risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *Journal of Dental Research*, 1994; 73(1478): 86.
2. AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS (ADA). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J. Am. Dent. Assoc.*, 2006; 137(8): 1144-50.
3. BRUNET M. Efeitos do ácido zoledrônico na movimentação dentária induzida em ratos. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2012; 40.
4. CHADHA GK, et al. Osseointegration of dental osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates therapy: a systematic review. *J. Oral Implantol*, 2013; 39(4): 510-20.
5. CHOGLE AR. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw; similarities and differences in oncologic and non-oncologic patients. *J. Assoc. Physicians India*, 2011; 59(9): 477.
6. DUNFORD JE, et al. Structure–activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen containing bisphosphonates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, 2001; 296(42): 235.
7. DRAKE MT, et al. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 2008; 83(9): 1032-1045.
8. ENDO Y, et al. Basic Studies on the Mechanism, Prevention, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw Induced by Bisphosphonates. *The Pharmaceutical Society of Japan*, 2020; 140(1): 63–79.
9. FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ FJ, et al. Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review. *Dental Press. J. Orthodont*, 2015; 20(5): 58–65.
10. FRITH JC, et al. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate. *Arthritis and Rheumatism*, 2001; 44(2201): 10.
11. FUJIMURA Y, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur. J. Orthod*. 2009; 31(6): 572-7.
12. IGARASHI K, et al. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *Journal of Dental Research*, 1996; 75(1644): 49.
13. IZQUIERDO CM, et al. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. *RFO UPF*, 2011; 16(3): 347-352.
14. JACOBSEN C, et al. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. *Clin. Oral Investig.*, 2013; 17(1): 167-75.
15. KRIEGER E, et al. Tratamento ortodôntico de pacientes medicados com bisfosfonatos -relato de caso clínico. *J. Orfac. Orthop.*, 2013; 74(1): 28-39.
16. LAIN R, AIWANI, S. Minor post-extraction complications other than BRONJ in older patients on oral bisphosphonates: A retrospective study. *Gerodontology*, 2016; 34(2): 171-9.
17. LEWANDOWSKI B, et al. The rare case of osteonecrosis of the jaws in a patient treated with bisphosphonates for osteoporosis. *Przegl Lek*, 2016; 73(1): 46-8.
18. LICATA AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother*, 2005; 39(4): 668-77.
19. LI Y, et al. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2018; 34(4): 207–214.
20. LINDHE J, LANG NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
21. LIU L, et al. Clodronate inhibits PGE(2) production in compressed periodontal ligament cells. *Journal of Dental Research*, 2006; 85(60): 757.
22. LOTWALA RB. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2012; 142(34): 625.
23. MEIRA HC, et al. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report. *Dental Press. Implantol.*, 2013; 7(2): 107-14.
24. MIYAWAKI S, FORBES DP. The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. *Am J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 1987; 92: 23–33.
25. MONTOYA-CARRALERO JM. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 2010; 15(1): 65-9.
26. NUNES, JSP. *Farmacologia no Movimento Dentário durante o Tratamento Ortodôntico*. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal. 2018; 65.
27. PIRES, ARF. *A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos*. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2015; 57.
28. ROGERS MJ, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 2000; 88(12): 2961, 78.
29. RUSSELL RG, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998; 14(2): 53–65.
30. RUGGIERO SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2004; 34(62): 527.
31. RUGGIERO SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009; (67): 2–12.
32. SATO Y, et al. Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H⁺-ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement of rat molars. *Anatomical Record*, 2000; (260): 72-80.
33. SPEZZIA S. *Movimentação dentária ortodôntica nas alterações sistêmicas causadas pela osteoporose*. *Rev. Odont. de Araçatuba*, 2015; 36(2): 55-60.
34. TAGUCHI A, et al. Japan Osteoporosis Society. Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2016; 32(7): 1261, 8.
35. WATTS NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998; (27): 419-39.
36. WOOD J, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002; 302(1055): 61.
37. ZAHROWSKI JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2009; (135): 361–74.