



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITO DOS BIFOSFONATOS NO MOVIMENTO DENTÁRIO
ORTODÔNTICO**

Trabalho submetido por
Ana Margarida Nunes Casaca
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITO DOS BIFOSFONATOS NO MOVIMENTO DENTÁRIO
ORTODÔNTICO**

Trabalho submetido por
Ana Margarida Nunes Casaca
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof^ª. Doutora Madalena Salema Oom

e coorientado por
Prof. Doutor Pedro Mariano Pereira

setembro de 2019

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Doutora Madalena Salema Oom, por toda a disponibilidade, dedicação, e auxílio prestado.

Ao meu coorientador, Prof Doutor Pedro Mariano Pereira, pela ajuda, paciência e dedicação.

À minha família, especialmente aos meus pais, por me darem a possibilidade de estar onde estou hoje, e por me apoiarem e incentivarem em tudo.

À Ana Rita, Francisco, Mafalda, e Marta, por toda a amizade e boas memórias que guardo destes últimos 5 anos.

À Inês e ao Pedro, por todos os bons momentos e por estarem sempre ao meu lado.

À Raquel, pela motivação, preocupação e paciência.

RESUMO

Os bifosfonatos, derivados do pirofosfato inorgânico, são fármacos comumente prescritos para o tratamento/prevenção de patologias, tais como a osteoporose. São específicos para o osso, agindo como inibidores da reabsorção óssea através da sua ação direta e indireta nos osteoclastos, culminando na sua apoptose.

Hoje em dia cada vez mais é valorizada a estética, havendo uma maior procura de tratamentos que vão nessa direção. Um exemplo disso é o tratamento ortodôntico, procurado cada vez mais por pacientes adultos (alguns deles fazendo terapia com bifosfonatos), e cujo sucesso depende muito do fenômeno de reabsorção e aposição óssea.

Da revisão de literatura feita, encontraram-se diversos estudos relatando os efeitos dos bifosfonatos no movimento dentário ortodôntico, em diversos aspectos. Todos os estudos relataram uma diminuição da velocidade da taxa de movimento dentário, embora alguns autores não a considerem significativa. Foram também relatados espessamentos do ligamento periodontal, zonas escleróticas, bem como chances aumentadas de um mau paralelismo de raízes e fecho incompleto de espaços. Em relação aos efeitos na reabsorção radicular, alguns dos estudos concluem que os bifosfonatos previnem a reabsorção radicular associada ao tratamento ortodôntico. Outros sugerem também a utilização de bifosfonatos como um meio de atingir ancoragem durante o tratamento, necessitando, porém, de maior evidência científica em relação aos riscos. Os potenciais de recidiva, tanto dentária como após a expansão do palato, mostraram-se diminuídos. O impacto dos bifosfonatos na formação óssea é um tópico onde parece não haver consenso, havendo estudos que referem a capacidade de indução da proliferação dos osteoblastos, e outros que referem o contrário.

Alguns dos estudos incluídos neste trabalho não são concordantes entre si, havendo a necessidade de serem feitos estudos mais rigorosos no futuro. Ainda assim, o ortodontista deve estar ciente dos possíveis efeitos que podem ocorrer, avisando o paciente dos mesmos.

Palavras-chave: Bifosfonatos, Ortodontia, Movimento dentário ortodôntico, Tratamento ortodôntico

ABSTRACT

Bisphosphonates, derived from inorganic pyrophosphate, are drugs commonly prescribed for the treatment/prevention of pathologies such as osteoporosis. They are specific to bone, acting as bone resorption inhibitors through their direct and indirect action on osteoclasts, culminating in their apoptosis.

Today, aesthetics are increasingly valued, and there is a growing demand for treatments in this direction. An example of this is orthodontic treatment, increasingly sought by adult patients (some of them undergoing bisphosphonate therapy), and whose success depends largely on the phenomenon of bone resorption and apposition.

From the review of literature performed, several studies were found reporting the effects of bisphosphonates on orthodontic tooth movement, in several aspects. Regarding its speed, all studies reported a decrease in the rate of tooth movement, although some authors do not consider it significant. Periodontal ligament thickening, sclerotic zones, as well as increased chances of poor root parallelism and incomplete space closure have also been reported. Regarding the effects on root resorption, some studies conclude that bisphosphonates prevent root resorption associated with orthodontic treatment. Others also suggest the use of bisphosphonates as a means of achieving anchorage during treatment but need further scientific evidence regarding the risks. The potential of relapse, both dental and after palate expansion, were decreased. The impact of bisphosphonates on bone formation is a topic where it seems to be no consensus, with studies reporting the ability to induce osteoblast proliferation and others reporting the opposite.

Some of the studies included in this project are not in agreement with each other and there is a need for more rigorous studies in the future. Still, the orthodontist should be aware of the possible effects that may occur, warning the patient about them.

Keywords: bisphosphonates, orthodontics, orthodontic tooth movement, orthodontic treatment

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO.....	13
1. Movimento dentário ortodôntico	13
1.1. Células ósseas envolvidas no MDO	13
1.1.1. Osteoblastos.....	13
1.1.2. Osteócitos	14
1.1.3. Osteoclastos	15
1.1.3.1. Osteoclastogênese	15
1.2. Teorias do movimento dentário.....	16
1.2.1. Teoria da eletricidade biológica	16
1.2.2. Teoria da pressão-tensão	17
2. Bifosfonatos	18
2.1. O que são?	18
2.2. Estrutura	19
2.3. Grupos	20
2.3.1. Bifosfonatos não-nitrogenados	20
2.3.2. Bifosfonatos nitrogenados	20
2.3.2.1. Mecanismos de ação.....	21
2.4. Ação dos bifosfonatos no sistema RANKL/OPG	22
2.5. Potência	22
2.6. Biodisponibilidade	23
2.7. Tempo de semivida	24
2.8. Retenção e eliminação.....	25
2.9. Usos clínicos	26
2.9.1. Osteoporose e osteopenia	26
2.9.2. Oncologia	27
2.10. Bifosfonatos mais comuns e as suas indicações	28

2.11.	Efeitos adversos	29
2.11.1.	Osteonecrose maxilar.....	30
3.	Efeito dos bifosfonatos no movimento dentário ortodôntico	31
3.1.	Interferência na velocidade do MDO	32
3.1.1.	Alendronato	32
3.1.2.	Zoledronato.....	35
3.1.3.	Comparação Alendronato/Zoledronato	37
3.1.4.	Ibandronato.....	39
3.1.5.	Clodronato	40
3.2.	Interferência na reabsorção radicular associada ao MDO.....	40
3.3.	Interferência na formação óssea.....	42
3.4.	Interferência no fecho de espaços pós exodôntia, alinhamento dos incisivos e paralelismo das raízes.....	43
3.5.	Interferência na ancoragem dentária	44
3.6.	Interferência na expansão rápida do palato	47
3.7.	Interferência na recidiva ortodôntica dentária.....	48
3.8.	Casos clínicos descritos na literatura	48
3.8.1.	Caso clínico 1	49
3.8.2.	Caso clínico 2	50
3.8.3.	Caso clínico 3	52
3.8.4.	Caso clínico 4	53
III.	CONCLUSÃO.....	54
IV.	BIBLIOGRAFIA	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de Osteoclastogénese (adaptada de Kohli & Kohli (2011))	16
Figura 2 - Atuação da força mecânica, resultando num lado de compressão e outro de tensão (adaptada de Li <i>et al.</i> (2018))	18
Figura 3 – Estrutura química de um pirofosfato (esquerda) e de um bifosfonato (direita) (adaptada de Dominguez <i>et al.</i> (2011))	19
Figura 4 – Mecanismo de ação dos bifosfonatos nitrogenados (adaptada de Ghoneima <i>et al.</i> (2010))	21
Figura 5 – Utilização de diferentes agentes destinados ao tratamento e prevenção da osteoporose (dados nacionais). É de notar que a utilização de bifosfonatos se sobrepõe bastante à dos outros fármacos (adaptada de de Campos Fernandes (2017))	27
Figura 6 – Aplicação da mola entre os incisivos centrais e o primeiro molar (adaptada de Karras <i>et al.</i> (2009)).....	33
Figura 7 – Representação gráfica da média dos diastemas medidos no grupo experimental e de controlo (adaptada de Karras <i>et al.</i> (2009))	33
Figura 8 – Quantidade de movimento dentário ocorrido às quatro e oito semanas, em todos os grupos (adaptada de Kaipatur <i>et al.</i> (2013)).....	34
Figura 9 – Corte histológico da maxila, mostrando a diastema entre o primeiro e o segundo molar (adaptada de Salazar <i>et al.</i> (2015))	35
Figura 10 – Comparação da distância entre o primeiro e segundo molar, em todos os grupos (adaptada de Salazar <i>et al.</i> (2015)).....	35
Figura 11 – Aplicação da mola de forma a mesializar o molar (adaptada de Hashimoto <i>et al.</i> (2013))	36
Figura 12 – Comparação do movimento dentário ocorrido entre todos os grupos (adaptada de Hashimoto <i>et al.</i> (2013))	36
Figura 13 – Gráfico comparativo do MDO ocorrido em todos os grupos (adaptada de Sirisoontorn <i>et al.</i> (2012))	37
Figura 14 – Número total de osteoclastos no lado de compressão do ligamento periodontal (A) e células inflamatórias (B), vasos sanguíneos (C), e fibroblastos (D) no lado de tensão do ligamento periodontal, em todos os grupos (adaptada de Franzoni <i>et al.</i> (2017)).....	38

Figura 15 – Análise radiográfica, 21 dias após a administração de Ibandronato e colocação da mola entre os incisivos e primeiro molar (adaptada de Venkataramana <i>et al.</i> (2014))	39
Figura 16 – Traçado da radiografia do grupo experimental (A) e controlo (B) A distância entre o primeiro e segundo molar é menor no grupo experimental, indicando que houve menos movimento dentário (adaptada de Venkataramana <i>et al.</i> (2014))	39
Figura 17 – Imagens obtidas através de microscopia eletrónica, mostrando as reabsorções radiculares ocorridas nas raízes mesiais, distovestibulares e distopalatinas de todos os grupos (adaptada de Sirisoontorn <i>et al.</i> (2012))	41
Figura 18 – Tomografias com vistas oclusais, vestibulares e palatinas do segundo e terceiro molares dos grupos de controlo (esquerda) e experimental (direita) (adaptada de Ortega <i>et al.</i> (2012))	45
Figura 19 – Ortopantomografia inicial do caso clínico 1. Observa-se esclerose associada ao dente 47 (adaptada de Zahrowski (2009))	49
Figura 20 – Ortopantomografia do caso clínico 1 após dois anos a realizar tratamento ortodôntico. Espessamento do ligamento periodontal e esclerose marcada associada aos dentes tratados ortodonticamente (adaptada de Zahrowski (2009))	49
Figura 21 – Ortopantomografia final do caso clínico 1 (adaptada de Zahrowski (2009))	50
Figura 22 – Ortopantomografia inicial do caso clínico 2 (adaptada de Zahrowski (2009))	50
Figura 23 – Ortopantomografia após 1 ano de tratamento ortodôntico do caso clínico 2 (adaptada de Zahrowski (2009))	51
Figura 24 – Ortopantomografia final do caso clínico 2 (adaptada de Zahrowski (2009))	51
Figura 25 – Ortopantomografia inicial do caso clínico 3 (adaptada de Zahrowski (2009))	52
Figura 26 – Ortopantomografia final do caso clínico 3 (adaptada de Zahrowski (2009))	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Grau de potência de diferentes bifosfonatos, no que respeita ao efeito de anti-reabsorção óssea (adaptada de Endo <i>et al.</i> , (2017))	23
Tabela 2 – Grau de potência de diferentes bifosfonatos, no que respeita à afinidade para a hidroxiapatite (adaptada de Leu <i>et al.</i> (2006) e Nancollas <i>et al.</i> (2006))	23
Tabela 3 – Formulações orais e intravenosas dos bifosfonatos (adaptada de Magkavali-Trikka <i>et al.</i> (2017)).....	24
Tabela 4 – Tempo de semivida ósseo de alguns bifosfonatos (adaptada de Ghoneima <i>et al.</i> (2010))	24
Tabela 5 – Indicações dos bifosfonatos mais comuns (adaptada de Hellstein <i>et al.</i> (2014) e Krishnan <i>et al.</i> (2015))	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ALN1	Grupo doseado com 1mg/kg de Alendronato
ALN2	Grupo doseado com 2 mg/kg de Alendronato
ATP	Adenosina trifosfato
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
CICN7	Canal de cloro 7
CTX	Telopéptido carboxiterminal
IGFs	Fatores de crescimento semelhantes à insulina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
MDO	Movimento dentário ortodôntico
OPG	Osteoprotegerina
OVX	Grupo ovariectomizado
PGE2	Prostaglandina E2
PPi	Pirofosfato inorgânico
RANK	Recetor ativador do fator nuclear kappa-B
RANKL	Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B
SARPE	Disjunção palatina cirurgicamente assistida
TNF	Fator de necrose tumoral
TRAP	Fosfatase ácida resistente ao tartarato
ZOL	Grupo doseado com Zoledronato

I. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos começaram a ser estudados, visando a sua utilização na área da Medicina, nos finais dos anos 60. Desde então, tornaram-se o fármaco de primeira linha no tratamento e prevenção de doenças relacionadas com o metabolismo ósseo, tais como a osteoporose, uma doença que se caracteriza essencialmente por uma baixa densidade óssea, afetando milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente do sexo feminino (Roelofs, Thompson, Ebetino, Rogers, & Coxon, 2010; Tu *et al.*, 2018). A utilização destes fármacos no campo da oncologia também se tem revelado útil, no que diz respeito ao controlo dos efeitos de certas metástases (Shah, Nayee, Pazianas, & Sproat, 2017). Agem fundamentalmente por interferência nas células intervenientes no metabolismo ósseo, nomeadamente nos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção da matriz óssea (de Oliveira, Sant'Ana, da Silva, da Silva Santos, & Felix, 2017).

A ortodontia define-se, de acordo com a *American Board of Orthodontics*, como “uma área específica da medicina dentária com a responsabilidade do estudo e supervisão do crescimento e desenvolvimento da dentição e da sua relação com as restantes estruturas anatómicas, do nascimento à maturidade dentária, requerendo o reposicionamento dentário por meios mecânicos ou funcionais, para estabelecer uma oclusão normal e melhoria dos contornos faciais” (Singh, 2009). Para que exista o reposicionamento dentário, têm de ocorrer certos eventos que abrangem o osso alveolar e ligamento periodontal, eventos esses que envolvem células como os osteoclastos (de Oliveira *et al.*, 2017).

A procura de tratamento ortodôntico é algo muito associado a crianças e adolescentes. No entanto, a procura deste por parte de indivíduos adultos tem aumentado cada vez mais ao longo dos anos. Este fenómeno deve-se ao desenvolvimento das técnicas na área da Ortodontia, bem com a um maior acesso à informação por parte da população em geral, havendo uma maior preocupação com a própria saúde oral e, principalmente, com a estética (Souza, Oliveira, Pinheiro, Cardoso, & Magnani, 2013).

Muitos dos adultos que procuram esse mesmo tratamento fazem algum género de terapia com fármacos, nomeadamente, com bifosfonatos que, posto aquilo já referido, é expectável que causem algum tipo de interferência no movimento ortodôntico.

Assim, o objetivo deste trabalho é rever o estado atual da pesquisa científica no que respeita aos efeitos que estes fármacos podem causar no tratamento ortodôntico, e se esses mesmos efeitos serão negativos ou se poderão ter algum tipo de aplicabilidade na área da Ortodontia.

Posto isto, realizou-se uma pesquisa na base de dados “Pubmed”, com as seguintes palavras-chave: “Biphosphonates”, “Orthodontics”, “Orthodontic tooth movement”, e “Bone resorption”. Foram incluídos artigos preferencialmente dos últimos 10 anos, estando os mesmos em língua inglesa, portuguesa, e um deles em francesa.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Movimento dentário ortodôntico

A Ortodontia é a área da Medicina Dentária que é focada no movimento das peças dentárias no osso, tendo como objetivos atingir um resultado estético desejável, uma oclusão e função favoráveis, e uma estabilidade final satisfatória (Proffit, 2000; Li, Jacox, Little, & Ko, 2018).

O movimento dentário ortodôntico (MDO) é um fenômeno que acontece devido a diversos fatores, sendo uma sequência sinérgica entre a anatomia complexa dos dentes e os seus tecidos de suporte, que possuem capacidades de remodelação. Esta remodelação em resposta a uma força mecânica é derivada da aposição e reabsorção ósseas, não sendo possível haver MDO sem a sua existência (Alansari *et al.*, 2015; Asiry, 2018; Li *et al.*, 2018).

1.1. Células ósseas envolvidas no MDO

As células responsáveis pelo processo de remodelação óssea encontram-se fundamentalmente no ligamento periodontal (Alansari *et al.*, 2015).

O osso alveolar é um tecido conjuntivo mineralizado cuja composição consiste em: 60% tecido mineralizado, 25% matriz orgânica e 15% de água. A homeostasia e funções do osso alveolar são mantidas através de diversas células tais como osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, macrófagos, e células endoteliais (Li *et al.*, 2018). Estas células desempenham funções: de detecção de forças (em magnitude e direção); de recrutamento de células, de aposição e reabsorção óssea, de ativação de células formadoras ósseas (Alansari *et al.*, 2015).

1.1.1. Osteoblastos

Os osteoblastos consistem em células mononucleares que provêm de células mesenquimatosas da medula óssea e que estão presentes à superfície do tecido ósseo, sendo responsáveis pela formação óssea (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). São importantes, pois mantêm a integridade do osso alveolar durante o MDO (Alansari *et al.*, 2015). Sintetizam colagénio tipo I e outras proteínas que, em conjunto, vão formar a matriz orgânica óssea (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). Os osteoblastos inativos

encontram-se presentes maioritariamente nos adultos, revestindo as superfícies ósseas (Alansari *et al.*, 2015). A sua inatividade prolonga-se até haver um estímulo (por fatores de crescimento ou outros estímulos anabólicos), que os leva a proliferar e a diferenciarem-se em osteoblastos com formas cuboídes (Alansari *et al.*, 2015). À medida que a idade do indivíduo avança, o número de osteoblastos diminui, podendo levar a um desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea (Li *et al.*, 2018).

1.1.2. Osteócitos

São células fixas e maduras, que resultam da diferenciação dos osteoblastos, e que se encontram incorporados na porção osteoide após terem sintetizado a matriz óssea (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). Durante a formação óssea, há deposição de hidroxiapatite, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio num lado da célula, sendo então formada a “lacuna”, que consiste no espaço que será ocupado definitivamente pelo osteócito (Li *et al.*, 2018). Ao haver a deposição de matriz mineral óssea em volta dos prolongamentos dos osteócitos, formam-se canalículos. Os canalículos permitem o contacto de diferentes osteócitos através de *gap junctions*, havendo assim comunicação entre estes e ainda com osteoblastos (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018).

Uma das particularidades dos osteócitos consiste na sua capacidade de deteção de forças mecânicas, enviando sinais a outras células responsáveis pela regulação da formação e reabsorção óssea (Alansari *et al.*, 2015; Xu, Shao, Ma, & You, 2019).

Durante o processo de formação óssea, a carga induzida pela força mecânica vai provocar deformação e/ou stresse, que é detetada pelos osteócitos através do aumento do fluxo do fluído que se encontra presente nas lacunas e canalículos (Alansari *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2019). Isto pode desencadear várias respostas que irão interferir com o processo de remodelação óssea, ativando osteoblastos e/ou osteoclastos, tais como: secreção de prostaglandinas, óxido nítrico e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs).

1.1.3. Osteoclastos

Os osteoclastos são as células responsáveis pela reabsorção óssea. Determinam a taxa de reabsorção óssea e, conseqüentemente, a velocidade do movimento dentário (Alansari *et al.*, 2015). Derivam das células estaminais hematopoiéticas da medula óssea, sendo células gigantes especializadas da família dos macrófagos/monócitos formadas através da fusão de diversos monócitos, dando origem a uma célula multinucleada (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). As células osteoclásticas diferenciadas possuem a capacidade de exprimir em quantidades elevadas diversas enzimas/fatores, tais como: fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), canal de cloro 7 (ClCN7), e ainda catepsina K, cruciais para a reabsorção (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). O ClCN7 contribui para manter a neutralidade do osteoclasto porque a membrana pregueada deste, que permite criar uma maior zona de reabsorção, possui diversas bombas de prótons. Estas bombas de prótons tornam o meio em redor ácido, propício à dissolução da porção mineralizada e à atividade das enzimas proteolíticas (Alansari *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). A catepsina K, entre outras enzimas com atividade proteolítica, tem o papel de degradar proteínas da matriz como, por exemplo: colágeno e elastina (Li *et al.*, 2018).

1.1.3.1. Osteoclastogênese

Ao aplicar uma força mecânica no dente, vai ocorrer compressão que é sinalizada por citocinas, como a interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), e prostaglandinas. Estas estimulam nos osteoblastos a expressão elevada do ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) (Asiry, 2018). O RANKL é um ativador e mediador primário da diferenciação e sobrevivência osteoclástica, pertencente à superfamília do fator de necrose tumoral (TNF). Os osteoblastos estimulam o recrutamento e ativação dos osteoclastos, através da interação do RANKL com o recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANK), que se encontra na superfície das células hematopoiéticas precursoras de osteoclastos (Ghoneima, Allam, Zunt, & Windsor, 2010; Koch *et al.*, 2012; Krishnan, Pandian, & Aravind Kumar, 2015). De forma a controlar este processo de formação osteoclástica, os osteoblastos produzem osteoprotegerina (OPG), também designada por fator de inibição da osteoclastogênese. A OPG é uma proteína solúvel que se liga ao RANKL, impedindo a sua interação com RANK, reduzindo assim o recrutamento de

osteoclastos (Ghoneima *et al.*, 2010). O processo de osteoclastogênese encontra-se esquematizado na figura 1.

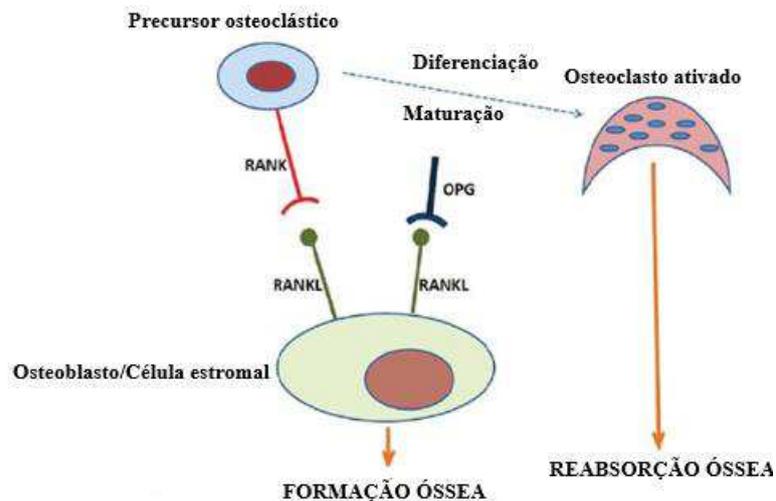


Figura 1 - Processo de Osteoclastogênese (adaptada de Kohli & Kohli (2011))

1.2. Teorias do movimento dentário

Ao longo dos anos foram propostas diversas teorias que tinham como objetivo esclarecer os fatores que determinam o movimento (Alansari *et al.*, 2015). Dentro dessas teorias, as mais aceites, segundo Proffit, Fields e Sarver (2013), são:

- Teoria da eletricidade biológica
- Teoria da pressão-tensão

1.2.1. Teoria da eletricidade biológica

Segundo Shapiro *et al.* (1979), quando são direcionadas forças de determinada magnitude ao osso alveolar, provocando a sua deformação, este produz sinais piezoelétricos. Estes sinais geram uma corrente (que não se observa quando são utilizadas forças contínuas) que atravessa o tecido ósseo e tecidos moles indo potencializar a atividade osteoblástica e osteoclástica, promovendo então o movimento dentário.

1.2.2. Teoria da pressão-tensão

A teoria de pressão-tensão é considerada a teoria clássica do movimento dentário (Li *et al.*, 2018). Defende que a movimentação dentária ocorre ao haver uma compressão/tensão de um dos lados, levando a alterações químicas que culminam na movimentação dos dentes (Asiry, 2018; Li *et al.*, 2018).

À medida que a força mecânica atua, existe compressão do ligamento periodontal de um dos lados e tensão no outro lado, como ilustrado na figura 2 (Asiry, 2018; Li *et al.*, 2018). Ocorre então uma diminuição do fluxo sanguíneo no lado de compressão, devido à constrição dos vasos sanguíneos, e um aumento ou manutenção do fluxo no lado de tensão (Alansari *et al.*, 2015; Asiry, 2018; Li *et al.*, 2018). A compressão gera um estado de hipoxia que leva à libertação de fatores, tais como: prostaglandinas e citocinas, que são mediadores de inflamação (Li *et al.*, 2018). As citocinas incluem a IL-1, TNF, e IL-6, que são produzidas pelos osteoblastos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos, promovendo a diferenciação dos osteoclastos (Asiry, 2018; Li *et al.*, 2018). Já as prostaglandinas podem ser produzidas diretamente pelas células inflamatórias, indo estimular o aumento de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) nos osteoclastos, promovendo então a capacidade de reabsorção óssea dos mesmos. A prostaglandina E2 (PGE2), em específico, estimula a diferenciação osteoblástica e ainda a expressão de RANKL e OPG. De forma a que haja reabsorção óssea é importante que a quantidade de RANKL do lado de compressão seja maior que a de OPG, e o oposto disto no lado de tensão (Asiry, 2018; Li *et al.*, 2018).

Se a força aplicada for suave, há o recrutamento rápido de osteoclastos residentes no ligamento periodontal (ou através da corrente sanguínea), que irão iniciar o processo de reabsorção frontal da lâmina dura (Li *et al.*, 2018).

Segundo Proffit *et al.* (2013), os três estágios principais do processo do movimento dentário são: compressão inicial dos tecidos com alteração do fluxo sanguíneo consoante a pressão, formação e/ou libertação de mediadores químicos, e ativação celular.

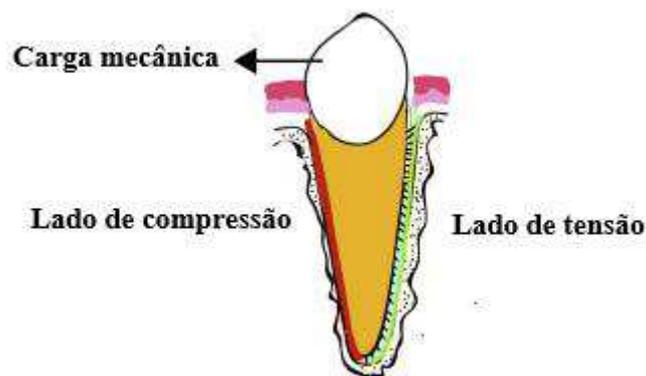


Figura 2 - Atuação da força mecânica, resultando num lado de compressão e outro de tensão (adaptada de Li *et al.* (2018))

2. Bifosfonatos

2.1. O que são?

Os bifosfonatos são uma classe sintética de moléculas, usadas em farmacologia, consideradas como análogos estáveis do pirofosfato inorgânico (PPi) (Ghoneima *et al.*, 2010). Este composto consiste em dois grupos fosfato unidos por uma ligação fosfoéster e, nos humanos, é resultado de várias reações químicas podendo ser detetado em vários tecidos, na urina e no sangue (Drake, Clarke, & Khosla, 2008). O pirofosfato é um regulador endógeno da mineralização óssea, possuindo uma capacidade elevada de ligação aos cristais de hidroxiapatite, sendo por isso capaz de inibir a calcificação (Drake *et al.*, 2008; Ghoneima *et al.*, 2010). Esta capacidade está igualmente presente nos bifosfonatos, possuindo uma afinidade elevada e quase exclusiva para o osso (Dominguez, Bella, Belvedere, & Barbagallo, 2011).

Todos os bifosfonatos são seletivamente captados pela superfície mineral do osso, depositando-se preferencialmente abaixo dos osteoclastos, locais onde existe um elevado *turnover* ósseo (Drake *et al.*, 2008; Zahrowski, 2009; Dominguez *et al.*, 2011). Dentro dos seus efeitos na célula osteoclástica encontram-se: remoção da superfície pregueada externa, diminuição da esperança de vida da célula, e inativação da sua função, justificando a sua ação farmacológica (Zahrowski, 2009).

2.2. Estrutura

Os bifosfonatos apresentam diversas estruturas moleculares, diferindo dos pirofosfatos essencialmente no átomo de oxigênio central, que nos bifosfonatos é substituído por um átomo de carbono, que confere aos bifosfonatos a resistência à reação química de hidrólise (figura 3) (Drake *et al.*, 2008; Dominguez *et al.*, 2011; Krishnan *et al.*, 2015).



Figura 3 – Estrutura química de um pirofosfato (esquerda) e de um bifosfonato (direita) (adaptada de Dominguez *et al.* (2011))

Esta substituição confere aos bifosfonatos capacidade de resistência à hidrólise, e também enorme apetência para ligação aos cristais de fosfato de cálcio (Dominguez *et al.*, 2011). Tanto nos pirofosfatos como nos bifosfonatos, o átomo central (de oxigênio ou de carbono) é flanqueado por dois grupos fosfato, que são os responsáveis pela afinidade para com os cristais de hidroxiapatite existentes no osso (Drake *et al.*, 2008; Dominguez *et al.*, 2011; Krishnan *et al.*, 2015). A estrutura dos bifosfonatos varia consoante as duas cadeias laterais que se encontram ligadas ao átomo de carbono central (R1 e R2). Estas duas cadeias determinam as propriedades químicas, biológicas, toxicológicas e terapêuticas dos diferentes bifosfonatos existentes, sendo que a posição R1 é, na maior parte dos bifosfonatos, ocupada por um grupo hidroxilo (-OH), que aumenta a capacidade de ligação ao cálcio, ou seja, a sua afinidade para o osso (Drake *et al.*, 2008; Zahrowski, 2009; Dominguez *et al.*, 2011). Os grupos fosfato e hidroxilo criam uma interação terciária entre os bifosfonatos e a matriz do osso, dando a estes a sua especificidade para com este último (Drake *et al.*, 2008). A cadeia R2 desempenha um papel essencial no que diz respeito à inibição da reabsorção óssea, sendo que a modificação dos constituintes desta cadeia pode resultar em diferenças bastante consideráveis no potencial de anti reabsorção óssea (Drake *et al.*, 2008; Dominguez *et*

al., 2011; Magkavali-Trikka, Zafeiriadis, & Tsolakis, 2017). A cadeia R2 é então responsável pela potência do fármaco (Zahrowski, 2009).

É importante ter em conta que as diferenças entre as estruturas moleculares dos vários bifosfonatos existentes, pois implicam diferenças nas suas propriedades físico-químicas e farmacológicas (Simon, 2010).

2.3. Grupos

Existem dois grandes grupos de bifosfonatos: nitrogenados e não-nitrogenados (Krishnan *et al.*, 2015). Ambos são inibidores da reabsorção óssea, contudo os seus modos de ação e eficácia variam bastante (Iglesias-Linares, Yáñez-Vico, Solano-Reina, Torres-Lagares, & González Moles, 2010; Krishnan *et al.*, 2015).

2.3.1. Bifosfonatos não-nitrogenados

Os bifosfonatos não-nitrogenados são considerados bifosfonatos de primeira geração. Dentro destes existem: Etidronato, Clodronato e Tiludronato (Drake *et al.*, 2008). Esta classe de bifosfonatos é incorporada dentro de análogos de adenosina trifosfato (ATP), sendo citotóxica para a célula, inibindo a síntese proteica e induzindo a apoptose dos osteoclastos (Iglesias-Linares *et al.*, 2010; Krishnan *et al.*, 2015).

2.3.2. Bifosfonatos nitrogenados

Dentro desta categoria inserem-se os bifosfonatos de segunda e terceira gerações – Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato e Zoledronato – que possuem azoto na cadeia R2 (Drake *et al.*, 2008). No entanto, a vizinhança do azoto nas cadeias R2 é altamente variável dentro dos diferentes bifosfonatos que se enquadram nesta categoria (Simon, 2010).

2.3.2.1. Mecanismos de ação

Os bifosfonatos nitrogenados também promovem a apoptose dos osteoclastos, mas de uma forma diferente dos não-nitrogenados, através da inibição da enzima farnesilpirofosfato sintase (preniltransferase). Esta enzima é chave na via de biossíntese de isoprenóides, precursores de importantes moléculas como colesterol e outros esteróis (Drake *et al.*, 2008). É assim impedida a síntese do isoprenóide geranylgeranyl pirofosfato, e assim a prenilação (adição de lípidos) de proteínas como a Ras e Rho, pequenas proteínas GTPases, que desempenham um papel importante na integridade do citoesqueleto e transdução intracelular (figura 4) (Zahrowski, 2009; Ghoneima *et al.*, 2010). Esta inibição irá culminar na supressão da atividade do osteoclasto, bem como na perda da integridade do seu citoesqueleto e da superfície pregueada externa acabando, por fim, na sua apoptose (Ghoneima *et al.*, 2010).

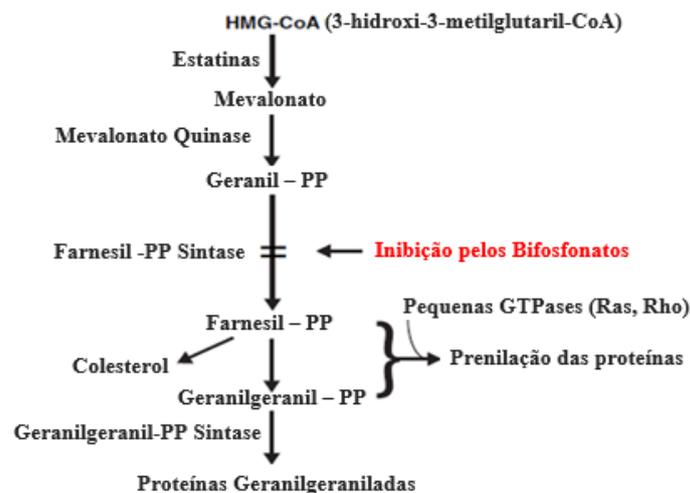


Figura 4 – Mecanismo de ação dos bifosfonatos nitrogenados (adaptada de Ghoneima *et al.* (2010))

Os bifosfonatos têm também a capacidade de inibir indiretamente a atividade dos osteoclastos, através da sua ação nas células estromais da medula e nos osteoblastos, refletindo-se na diminuição da expressão do RANKL e estímulo na produção de OPG (Ghoneima *et al.*, 2010; Dominguez *et al.*, 2011). Há assim um efeito sinérgico, culminando na supressão do recrutamento de osteoclastos, e conseqüente redução da reabsorção óssea. Esta capacidade está descrita de forma mais detalhada no ponto a seguir.

2.4. Ação dos bifosfonatos no sistema RANKL/OPG

Alguns estudos demonstraram que os bifosfonatos podem atuar no sistema RANKL/OPG dos osteoblastos, para além das suas ações nas células osteoclásticas mencionadas atrás. Koch *et al.* (2012) demonstraram que o Clodronato (bifosfonato não-nitrogenado) levava a uma diminuição da expressão dos níveis de RANKL pelos osteoblastos, porém o inverso foi observado quando os bifosfonatos em questão foram o Zoledronato e Ibandronato. Estes últimos mostraram-se capazes de aumentar a expressão do RANKL quando presentes a elevadas concentrações. Esta conclusão parece um pouco contraditória, visto que se os níveis de RANKL estão aumentados, maior será a diferenciação de osteoclastos, logo maior será a reabsorção do osso, indo contra o efeito de anti reabsorção óssea que têm os bifosfonatos. A justificação dos autores baseia-se no facto do aumento da expressão do RANKL ir acelerar o metabolismo dos osteoclastos, promovendo assim a libertação dos bifosfonatos que estão ligados à matriz mineral óssea e, conseqüentemente, promover a apoptose dos osteoclastos. Observaram também que concentrações baixas de Zoledronato e Ibandronato causavam uma maior expressão de OPG, superior até à de RANKL, corroborando assim a ação inibitória destes bifosfonatos na osteoclastogénese.

Grimm *et al.* (2015) demonstraram que o Clodronato levava a uma diminuição da expressão de RANKL pelos osteoblastos, aquando a existência de uma força mecânica. Constataram também que a expressão genética de OPG se encontrava inalterada.

Estes resultados apontam para que a redução da reabsorção óssea associada aos bifosfonatos seja causada também pela interferência destes com o sistema RANKL/OPG, culminando na menor diferenciação de osteoclastos.

2.5. Potência

A incorporação de azoto nos bifosfonatos aumenta a potência de cada um deles, em relação aos bifosfonatos sem azoto (Iglesias-Linares *et al.*, 2010; Simon, 2010). Um exemplo disto é o Alendronato (que contém azoto) e é 10 -100 vezes mais potente que o Etidronato, que em vez de azoto na sua cadeia R2, possui um grupo metil (Simon, 2010). Para além da sua presença ou ausência, a orientação dos átomos de azoto nos bifosfonatos nitrogenados também desempenha um papel importante para essa mesma potência. A

presença de um grupo azoto num anel heterocíclico como, por exemplo, no Risedronato e Zoledronato, demonstrou que aumentava a potência desses bifosfonatos em cerca de 10 000 vezes a potência do Etidronato. Para além disso, a afinidade de ligação ao mineral ósseo é reforçada pela presença do azoto na estrutura molecular (Simon, 2010). Nas tabelas 1 e 2, os diferentes bifosfonatos encontram-se ordenados segundo o seu grau de potência relacionado com o efeito de anti-reabsorção óssea e afinidade para a hidroxiapatite, respetivamente.

Tabela 1 – Grau de potência de diferentes bifosfonatos, no que respeita ao efeito de anti-reabsorção óssea (adaptada de Endo *et al.*, (2017))

Efeito de Anti-Reabsorção Óssea	Segundo Endo <i>et al.</i> (2017)
	Zol=Iba>Ris>Ale>Pam>Til=Clo>Eti

Tabela 2 – Grau de potência de diferentes bifosfonatos, no que respeita à afinidade para a hidroxiapatite (adaptada de Leu *et al.* (2006) e Nancollas *et al.* (2006))

Afinidade para a Hidroxiapatite	Segundo Leu, Luegmayr, Freedman, Rodan, & Reszka (2006)	Segundo Nancollas <i>et al.</i> (2006)
	Ale>Zol>Pam>Ris>Eti>Iba>Til>Clo	Zol>Ale>Iba>Ris>Eti>Clo

2.6. Biodisponibilidade

Os bifosfonatos podem ser administrados por via oral ou intravenosa, sendo que por via oral, a absorção ocorre principalmente no intestino delgado, através de difusão passiva, possivelmente por via paracelular (Roelofs *et al.*, 2010). Na tabela 3 encontram-se os bifosfonatos administrados por via oral, e os bifosfonatos administrados por via intravenosa.

Tabela 3 – Formulações orais e intravenosas dos bifosfonatos (adaptada de Magkavali-Trikka *et al.* (2017))

Via Oral	Via Intravenosa
Alendronato	Zoledronato
Etidronato	Clodronato
Ibandronato	Pamidronato
Risedronato	
Tiludronato	

A biodisponibilidade, ou seja, a fração de fármaco que consegue atingir a circulação sistêmica após toma oral, é muito baixa nos bifosfonatos (menos de 2%). Esta fração depende da quantidade de fármaco absorvida e da quantidade que escapa ao efeito de primeira passagem no fígado. Por via intravenosa, a biodisponibilidade é de 100% (Krishnan *et al.*, 2015). Esta baixa biodisponibilidade por via oral é devida às propriedades hidrofílicas dos bifosfonatos, que dificultam o transporte transcelular destes pela barreira epitelial das células, o seu elevado peso molecular, bem como a sua carga muito negativa (Roelofs *et al.*, 2010; Abela, Chotai, & Bister, 2012).

2.7. Tempo de semivida

O tempo de semivida plasmático dos bifosfonatos livres é curto, estando entre 20 min a 3 h, enquanto que o tempo de semivida óssea é variável, podendo ser extremamente longo (ver tabela 4) (Ghoneima *et al.*, 2010).

Tabela 4 – Tempo de semivida óssea de alguns bifosfonatos (adaptada de Ghoneima *et al.* (2010))

Tempo de semivida ósseo	
Ibandronato	10-60 horas
Zoledronato	146 horas
Risedronato	480 horas
Pamidronato	360 dias
Alendronato	Mais de 10 anos

O tempo de semivida dos bifosfonatos depende da taxa de *turnover* ósseo e da quantidade de bifosfonatos administrados por via oral ou intravenosa, sendo por isso muito específica de indivíduo para indivíduo (Abela *et al.*, 2012). Quando administrados por via intravenosa, não ocorre o efeito de primeira passagem do trato gastrointestinal, sendo que o pico de concentração plasmática é mais elevado (a absorção é aumentada em cerca de dez vezes). Esta grande diferença faz com que as taxas de absorção de bifosfonatos administrados intravenosamente durante seis a doze meses sejam equivalentes a três a cinco anos de bifosfonatos administrados por via oral (Roelofs *et al.*, 2010; Abela *et al.*, 2012).

Assim, os bifosfonatos podem ter uma semivida de mais de dez anos, o que significa que o metabolismo ósseo dos pacientes pode ser afetado por vários anos após terem abandonado a terapia farmacológica (Zahrowski, 2007).

2.8. Retenção e Eliminação

Cerca de metade dos bifosfonatos em circulação é rapidamente captada pelo esqueleto, ligando-se à hidroxiapatite exposta da matriz óssea, apesar de isto variar consoante o género, a idade, e a taxa de reabsorção óssea na altura da primeira administração, bem como diferenças entre os diferentes compostos (Roelofs *et al.*, 2010; Krishnan *et al.*, 2015). Em humanos, num dado local da superfície do osso trabecular, ocorre remodelação óssea uma vez em cada dois anos (Ghoneima *et al.*, 2010). Presume-se que os bifosfonatos sejam sequestrados no osso por um longo período, sendo lentamente eliminados, dependendo da taxa fisiológica de *turnover* ósseo, que varia consoante a localização do osso no corpo (Zahrowski, 2009; Ghoneima *et al.*, 2010; Krishnan *et al.*, 2015). Devido às forças de mastigação, o *turnover* ósseo no osso alveolar é dez vezes mais elevado do que nos outros locais (Zahrowski, 2009). Dado que durante o tratamento ortodôntico ocorre um elevado *turnover* ósseo, mais quantidade de bifosfonatos é incorporada à volta dos dentes em relação a outras zonas ósseas do corpo (Zahrowski, 2009). Se os bifosfonatos forem administrados em doses terapêuticas (quer oralmente ou por via intravenosa), a acumulação em espaços extraósseos é mínima e assim, a quantidade que não é retida no esqueleto é rapidamente excretada na urina,

maioritariamente nas primeiras horas após administração (Roelofs *et al.*, 2010; Krishnan *et al.*, 2015).

2.9. Usos Clínicos

Os bifosfonatos são usados amplamente para tratar pacientes com quadros clínicos tais como a osteoporose, osteopenia, e doença de Paget, isto é, problemas que podem levar à reabsorção óssea. São também usados em Oncologia, em pacientes com metástases ósseas malignas e mieloma múltiplo, sendo que a sua ação diminui a evolução das neoplasias ósseas (Ghoneima *et al.*, 2010; Abela *et al.*, 2012; Krieger *et al.*, 2013; Krishnan *et al.*, 2015).

2.9.1. Osteoporose e osteopenia

São considerados os agentes de anti-reabsorção óssea mais prescritos (figura 5) e são a terapia de primeira linha para o tratamento da osteoporose, uma doença causada por um desequilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea, havendo mais reabsorção que formação (Ghoneima *et al.*, 2010; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Este desequilíbrio pode acontecer por duas razões: elevado número de osteoclastos, ou baixa produção de osteoblastos. O resultado é a perda gradual de massa óssea e, conseqüentemente, uma estrutura óssea debilitada, podendo dar origem a fraturas ósseas, que estão associadas com a morbidade a longo prazo e ainda a mortalidade (Ghoneima *et al.*, 2010; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017).

Alguns autores definem osteoporose pela existência de uma densidade óssea com um desvio padrão de 2,5 abaixo da densidade óssea média (Krishnan *et al.*, 2015).

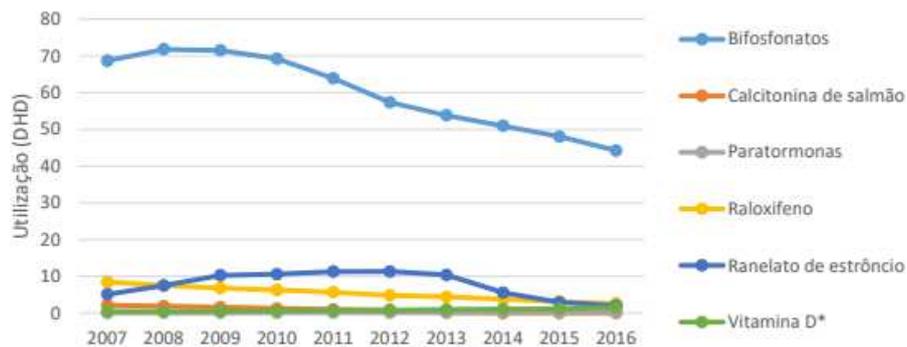


Figura 5 – Utilização de diferentes agentes destinados ao tratamento e prevenção da osteoporose (dados nacionais). É de notar que a utilização de bifosfonatos se sobrepõe bastante à dos outros fármacos (adaptada de de Campos Fernandes (2017))

Já a osteopenia refere-se a uma densidade óssea com um desvio padrão entre 1 a 2,5 abaixo da densidade óssea média (Krishnan *et al.*, 2015).

O desequilíbrio no metabolismo ósseo existente na osteoporose em mulheres pós-menopausa normalmente deriva de níveis muito baixos de estrogénios, havendo uma progressão mais rápida da doença, enquanto que em idosos, de ambos os sexos, está mais relacionado com a deficiência em vitamina D e com o hiperparatiroidismo secundário. No sexo masculino, a progressão da doença é mais lenta e sem grandes sintomas clínicos, pois o défice de estrogénios que está inerente à origem da doença é menos pronunciada em relação às mulheres (Pietschmann, Rauner, Sipos, & Kersch-Schindl, 2009; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Posto isto, estima-se que o risco de fratura devido à osteoporose é de 40% para as mulheres e de 13% para os homens (dados referentes apenas à população Norte-Americana) (Pietschmann *et al.*, 2009).

Os bifosfonatos auxiliam então a contrariar este processo, ao terem um efeito inibitório na atividade osteoclástica, impedindo assim a reabsorção óssea e, consequentemente, aumentando a densidade mineral óssea. Assim, o risco de fratura é reduzido até 50% (Ghoneima *et al.*, 2010; Krieger *et al.*, 2013).

2.9.2. Oncologia

A terapia com bifosfonatos tem tido uma grande importância no que respeita ao alívio da morbilidade de certos tipos de cancro, ao causar a diminuição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, reabsorção essa secundária a, por exemplo, cancro da

mama, mieloma múltiplo, e ainda a outros tumores sólidos (Ghoneima *et al.*, 2010). Segundo a American Society of Clinical Oncology (2002), o uso de bifosfonatos é considerado o tratamento de eleição para:

1. Hipercalcemia moderada ou severa, quando associada a malignidade;
2. Lesões osteolíticas metastáticas associadas ao mieloma múltiplo e cancro da mama, complementados com agentes antineoplásicos.

As dosagens usadas no tratamento destas situações oncológicas são, geralmente, maiores do que as usadas para o tratamento da osteoporose, sendo administradas por via intravenosa (Abela *et al.*, 2012; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017).

2.10. Bifosfonatos mais comuns e as suas indicações

Na tabela 5 encontram-se as indicações dos bifosfonatos mais comumente usados, bem como as suas dosagens e datas de aprovação.

Tabela 5 – Indicações dos bifosfonatos mais comuns (adaptada de Hellstein *et al.* (2014) e Krishnan *et al.* (2015))

NOME COMERCIAL	NOME GENÉRICO	DOSAGEM	DATA DE APROVAÇÃO	INDICAÇÕES
FOSAMAX	Alendronato	Comprimidos de 5, 10, 35, 40 e 75 mg	Estados Unidos (1995), Europa (1995)	Tratamento ou prevenção de osteoporose; doença de Paget
FOSAMAX PLUS D	Alendronato + colecalciferol	Comprimidos de 70 mg ou solução oral de 70 mg	Estados Unidos (2005) Europa (2005)	Tratamento da osteoporose
DIDRONEL	Etidronato	Comprimidos de 400 mg	Estados Unidos (2003), Europa	Doença de Paget; prevenção e tratamento da ossificação heterotópica que poderá ocorrer em casos de cirurgia para substituição total da articulação da anca ou aquando algum dano na medula espinhal
AREDIA	Pamidronato	Ampolas de 30 e 90 mg	Mundial (2001)	Tratamento de hipercalcemia moderada ou severa (associada a malignidade); tratamento de

				metástases ósseas osteolíticas derivadas do cancro da mama ou mieloma múltiplo; doença de Paget
ACTONEL	Risedronato	Comprimidos de 5, 35, 75 e 150 mg	Mundial (1998)	Tratamento e prevenção de osteoporose; tratamento da doença de Paget
ZOMETA	Zoledronato	Ampolas de 4 mg/5 mL	Mundial (2001)	Tratamento da hipercalcemia induzida por tumores malignos; abrandamento de metástases no osso e complicações ósseas derivadas de mieloma múltiplo

2.11. Efeitos adversos

Os efeitos adversos relacionados com o uso de bifosfonatos que têm sido descritos na literatura são, na sua maioria, efeitos gastrointestinais, estando associados maioritariamente aos bifosfonatos nitrogenados. Entre estes efeitos encontram-se: obstipação, dispepsia, inchaço, diarreia, fezes negras ou com sangue, e ainda esofagite. Outros sintomas incluem: tonturas, cefaleias, dores musculares e articulares, bem como conjuntivite e osteomalacia (Abrahamsen, 2010; Abela *et al.*, 2012; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Os bifosfonatos podem também estar relacionados com o risco de desenvolvimento de fibrilhação auricular, sendo precisos mais estudos para averiguar se isto é verdade (Abela *et al.*, 2012).

O uso prolongado de bifosfonatos pode, em alguns casos, estar relacionado com fraturas ósseas atípicas, pois a sua interferência na remodelação óssea torna, ao longo do tempo, o osso adinâmico a nível celular, permitindo assim o acúmulo de várias lesões a nível microscópico à medida que o tempo decorre, podendo originar fraturas de fadiga. O local mais comum deste tipo de fraturas é no fémur, porção lombar da coluna vertebral, e ainda na porção distal do rádio (Ing-Lorenzini *et al.*, 2009; Abrahamsen, 2010; Flores Santos, Pinheiro Da Silva, & Felicíssimo, 2013; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017).

Em pacientes que fazem terapia com bifosfonatos administrados intravenosamente, o efeito adverso mais comum é o de sintomas agudos idênticos aos da Gripe (febre, mialgia, cefaleias), causados, possivelmente, pela libertação de citocinas pró-inflamatórias. Algumas das complicações adicionais que podem surgir são: irite

(raro) e sobrecarga renal (podendo resultar em níveis anormais de eletrólitos) (Abrahamsen, 2010; Abela *et al.*, 2012).

2.11.1. Osteonecrose maxilar

Um dos efeitos principais, mais discutidos, e com maior importância para um Médico Dentista, relacionados com o uso de bifosfonatos, é a osteonecrose maxilar (Abela *et al.*, 2012; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Esta foi definida pela *American Society for Bone and Mineral Research* (2007) como: “área de osso exposto na região maxilofacial que não cicatrizou dentro de oito semanas após a sua identificação por um prestador de cuidados de saúde, num paciente que estava ou esteve exposto a algum bifosfonato, não tendo feito terapia com radiação na zona craniofacial”. Este efeito, que é quase exclusivo do maxilar inferior, consiste na necrose do tecido ósseo sem infeção causada por microrganismos (Borromeo, Tsao, Darby, & Ebeling, 2011; Abela *et al.*, 2012; Consolaro, 2014). A zona dos molares inferiores costuma ser o local mais passível a ocorrer osteonecrose pois, para além de a mandíbula ser menos irrigada do que a maxila, é um local de elevadas forças oclusais e de um elevado *turnover* ósseo (Zahrowski, 2009).

A osteonecrose maxilar é menos frequente nos pacientes que fazem terapia com bifosfonatos administrados por via oral, quando comparado com os que fazem terapia com bifosfonatos administrados intravenosamente, estimando-se que cerca de 94% dos pacientes que apresentam osteonecrose maxilar fizeram/fazem terapia com bifosfonatos intravenosos (Abela *et al.*, 2012). Os bifosfonatos nitrogenados, nomeadamente o Zoledronato e Pamidronato, são os que se encontram relacionados com um maior risco de osteonecrose (Abrahamsen, 2010). Este efeito pode surgir espontaneamente ou em pacientes que tenham algum tipo de irritação na mucosa, por exemplo, associada ao uso de próteses (Arbelaez *et al.*, 2018). Manifesta-se muitas vezes na cavidade oral em situações pós exodontia, com a não cicatrização do alvéolo, ou então como uma zona óssea exposta na mandíbula, muitas vezes acompanhado de edema, pus e ainda mobilidade dentária, não respondendo eficazmente à terapia antibiótica. Podem ocorrer ainda sequestros ósseos (Ghoneima *et al.*, 2010; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017).

Os grupos de risco mais suscetíveis à osteonecrose são: pacientes que fazem terapia prolongada (mais de dois anos) com bifosfonatos (orais ou intravenosos);

pacientes fumadores; pacientes diabéticos; pacientes que fizeram terapia com bifosfonatos associados a imunossupressores ou glucocorticóides; pacientes com história prévia de osteonecrose (Arbelaez *et al.*, 2018).

Algumas das hipóteses que explicam o aparecimento de osteonecrose fundamentam-se na supressão da atividade osteoclástica (alterando o normal *turnover* ósseo), e propriedades anti-angiogénicas dos bifosfonatos (inibem a proliferação endotelial, reduzindo a vascularização, comprometendo assim a cicatrização) (Ghoneima *et al.*, 2010; Pabst, Ziebart, Ackermann, Konerding, & Walter, 2014; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). A predisposição genética pode também estar relacionada com a suscetibilidade de surgir osteonecrose (Ghoneima *et al.*, 2010).

A análise laboratorial do telopéptido carboxiterminal (CTX) sérico é um método usado para avaliar o risco de osteonecrose. Consiste na quantificação do CTX, fragmento derivado da degradação do colagénio tipo I durante o processo de reabsorção óssea. A medicação com bifosfonatos de longa duração ou de dose elevada leva a uma redução dos níveis deste marcador (Abela *et al.*, 2012).

Assim:

- Se CTX <100 pg/mL – alto risco de osteonecrose;
- Se CTX de 100-150 pg/mL – risco moderado de osteonecrose;
- Se CTX >150 pg/mL – risco mínimo de osteonecrose

No entanto, artigos mais recentemente publicados defendem que a quantificação do CTX sérico não é um preditor fidedigno do risco de osteonecrose (Enciso *et al.*, 2016; Dal Prá, Lemos, Okamoto, Soubhia, & Pellizzer, 2017).

3. Efeito dos bifosfonatos no movimento dentário ortodôntico

Hoje em dia a preocupação com a própria imagem, bem como qualidade de vida, é algo cada vez mais presente na vida de muitas pessoas, incluindo a população mais velha. (Maspero, Farronato, Giannini, & Farronato, 2010). O tratamento ortodôntico é algo que, embora seja feito predominantemente em pessoas mais jovens, é cada vez mais procurado por adultos (Krieger *et al.*, 2013). Cada vez mais os médicos dentistas

deparam-se com este tipo de pacientes, que muitas vezes sofrem de alguma patologia sistêmica relacionada com o processo de envelhecimento, e que se encontram a fazer algum tipo de medicação (Krieger *et al.*, 2013). Doenças como a osteoporose, mencionada anteriormente, que afeta milhões de mulheres adultas (pré- ou pós-menopausa), leva a alterações significativas do metabolismo ósseo (Hashimoto *et al.*, 2013). Estes pacientes normalmente fazem algum tipo de medicação para controlar a doença (Ghoneima *et al.*, 2010). Entre esses medicamentos, encontram-se os bifosfonatos, que são os fármacos mais prescritos para o tratamento da osteoporose, sendo também utilizados num número significativo de pacientes com algum tipo de malignidade.

O problema é que os bifosfonatos, inibindo fortemente o metabolismo ósseo, vão interferir com o processo de movimentação dentária ortodôntica (Hashimoto *et al.*, 2013; Krieger *et al.*, 2013). É importante então perceber que potenciais efeitos terão estes fármacos no movimento dentário ortodôntico, de forma a tentar identificar possíveis fatores de risco e complicações, ou até mesmo efeitos que possam ser benéficos ao tratamento ortodôntico, bem como para tentar gerir melhor as expectativas do paciente em relação ao tratamento (Ghoneima *et al.*, 2010).

3.1. Interferência na velocidade do MDO

3.1.1. Alendronato

Num estudo de Karras, Miller, Hodges, Beyer e Larson (2009), realizado em ratos, foram administrados 7 mg/kg/por semana de Alendronato aos ratos do grupo experimental, sendo as doses administradas diretamente no estômago do animal. No início desse tratamento, foi colocada e ativada uma mola com força constante de 50 g (figura 6), dos incisivos centrais ao primeiro molar, criando um diastema entre o primeiro molar e o segundo. Esse diastema foi medido (figura 7), tanto no grupo experimental como no grupo de controlo, concluindo-se que o movimento dentário ortodôntico nos ratos que receberam Alendronato diminuiu em cerca de 75% em duas semanas, e em 58% em quatro semanas.



Figura 6 – Aplicação da mola entre os incisivos centrais e o primeiro molar (adaptada de Karras *et al.* (2009))

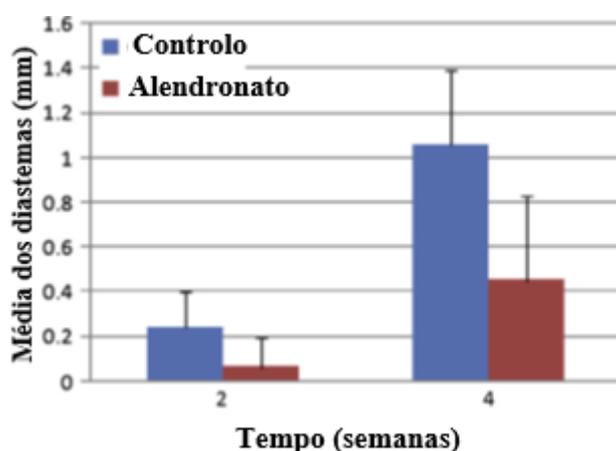


Figura 7 – Representação gráfica da média dos diastemas medidos no grupo experimental e de controlo (adaptada de Karras *et al.* (2009))

Como mencionado no ponto 2.7, sabe-se que o efeito dos bifosfonatos perdura por muito tempo (especialmente nos maxilares), mesmo após a sua administração ter sido descontinuada, devido ao seu longo tempo de semivida (Kaipatur *et al.*, 2013). Até o ano de 2013, os estudos existentes sobre o efeito dos bifosfonatos no MDO não examinavam o efeito a longo termo dos bifosfonatos. Em contexto clínico, muitos dos pacientes que pretendem fazer tratamento ortodôntico e que tomam bifosfonatos, fazem-no já há algum tempo, sendo por isso importante avaliar que efeitos a administração de bifosfonatos a longo prazo terá no MDO. Assim, no estudo piloto de Kaipatur *et al.* em 2013, foi avaliado em ratos, pela primeira vez, o efeito do bifosfonato Alendronato no MDO quando administrado por um longo período de tempo. O grupo pré tratado com Alendronato durante noventa dias foi comparado com o grupo de controlo pré medicado com solução salina. A partir disso, concluiu-se que o MDO se encontrava diminuído em

77% às quatro semanas, e em 86% às oito semanas no grupo pré-tratado com Alendronato, mesmo tendo sido descontinuado o tratamento com o bifosfonato durante o procedimento ortodôntico. Houve ainda uma redução de 20% do MDO no grupo pré-medicado com Alendronato, quando comparado com o grupo que estava medicado com o mesmo bifosfonato durante o tratamento ortodôntico, embora tivesse sido considerado sem significância estatística (figura 8).

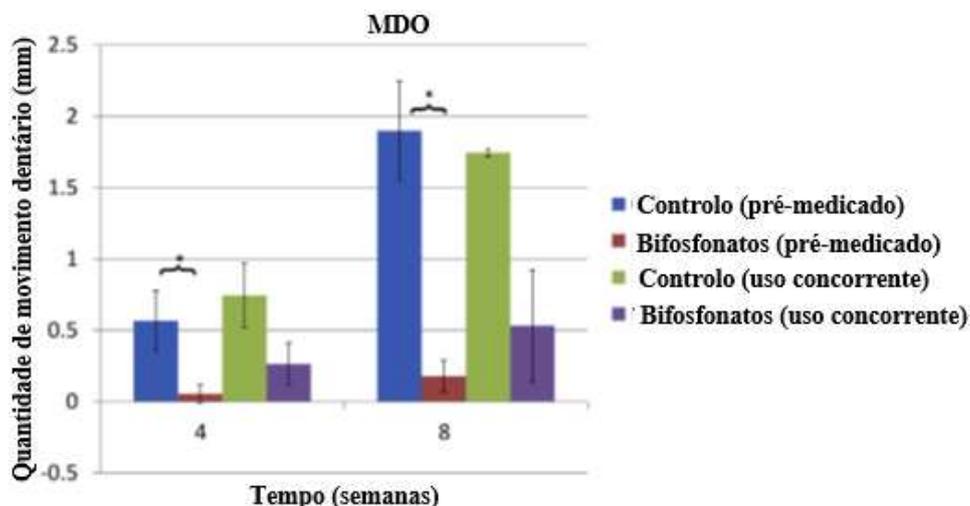


Figura 8 – Quantidade de movimento dentário ocorrido às quatro e oito semanas, em todos os grupos (adaptada de Kaipatur *et al.* (2013))

Num estudo de Salazar *et al.* (2015), foi analisado o efeito de duas dosagens de Alendronato no MDO, mas desta vez em ratos submetidos a ovariectomia. O objetivo deste último procedimento foi o de provocar uma perda de massa óssea, que está inerente à redução estrogénica, simulando então a osteoporose pós-menopausa. Foram criados quatro grupos de animais. O grupo submetido a ovariectomia (OVX), outro submetido a ovariectomia e que foi administrado 1 mg/kg de Alendronato (OVX + ALN1), um grupo submetido a ovariectomia e que foi administrado 2 mg/kg de Alendronato (OVX + ALN2), e o grupo de controlo. O fármaco foi administrado por via subcutânea durante 90 dias, dois dias por semana. Após este período, foi colocado um dispositivo ortodôntico semelhante ao usado no estudo de Karras *et al.* (2009), com o objetivo de provocar a mesialização do primeiro molar (usada força de 50 cN). Através do corte de histológico da maxila, foi analisada a distância entre o primeiro molar e o segundo molar, após cinco e sete dias (figura 9 e 10).

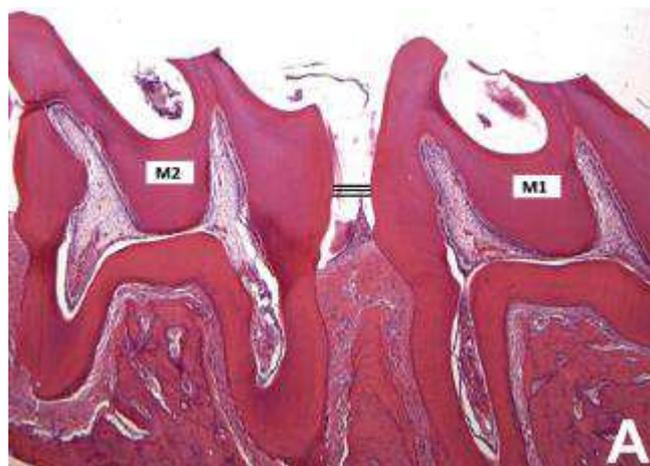


Figura 9 – Corte histológico da maxila, mostrando a diastema entre o primeiro e o segundo molar (adaptada de Salazar *et al.* (2015))

Distância interdentária (μm)	Controlo	OVX	OVX + ALN1	OVX + ALN2
Sem movimento	287 ^{a,A} \pm 22	265 ^{a,A} \pm 16	260 ^{a,A} \pm 17	258 ^{a,A} \pm 21
Dia 5	386 ^{b,A} \pm 60	393 ^{b,A} \pm 66	366 ^{b,A} \pm 59	364 ^{b,A} \pm 51
Dia 7	398 ^{b,A} \pm 41	462 ^{b,B} \pm 68	373 ^{b,A} \pm 45	369 ^{b,A} \pm 67

Figura 10 – Comparação da distância entre o primeiro e segundo molar, em todos os grupos (adaptada de Salazar *et al.* (2015))

Analisando os dados (ver figura 10), concluiu-se que o grupo OVX foi o que apresentou uma maior distância interdentária após o MDO, ou seja, o movimento neste grupo foi mais acelerado, mais que o grupo controlo, sendo isto justificado pela perda de massa óssea. Nos grupos OVX + ALN1 e OVX + ALN2, o MDO foi mais reduzido, possivelmente devido à redução da atividade osteoclástica provocada pelo Alendronato. No entanto, os autores consideraram não haver uma diferença significativa no MDO, quando comparado com o grupo de controlo.

3.1.2. Zoledronato

Hashimoto *et al.* (2013) também realizou um estudo com ratos submetidos a ovariectomia, mas o fármaco avaliado foi o Zoledronato. O MDO em ratos submetidos a ovariectomia (OVX) foi comparado com o MDO de ratos também submetidos a ovariectomia com administração simultânea de Zoledronato, 3,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (OVX + ZOL).

Foi realizada a ovariectomia e passadas duas semanas iniciou-se o Zoledronato, sendo administrado na cavidade peritoneal uma vez a cada duas semanas, durante 14 semanas. À 12ª semana foi colocada uma mola de 25 g de força, de forma a mesializar o molar (figura 11).

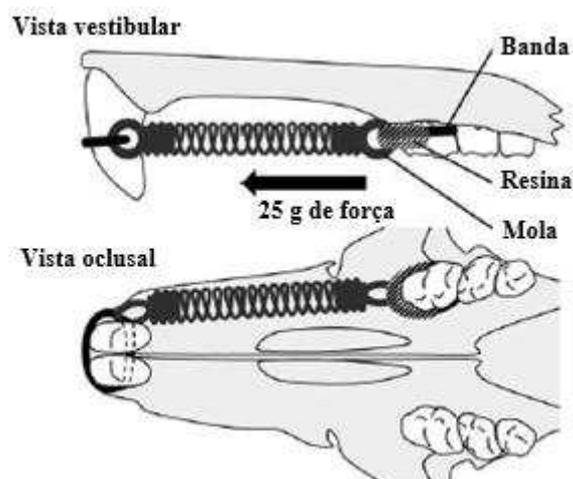


Figura 11 – Aplicação da mola de forma a mesializar o molar (adaptada de Hashimoto *et al.* (2013))

Observou-se que o MDO foi muito maior no grupo OVX, e semelhante entre o grupo de controle e OVX + ZOL, embora ligeiramente reduzido neste último (figura 12).

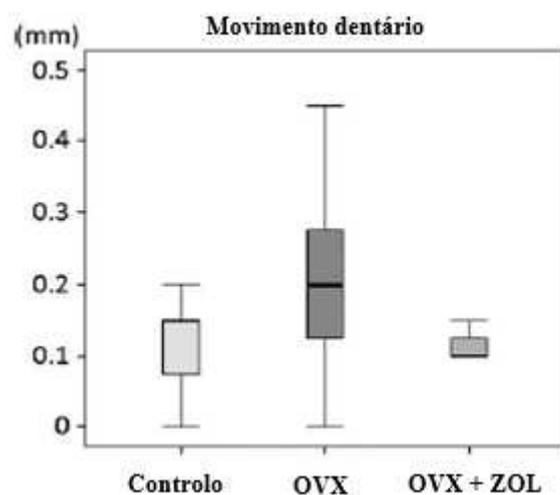


Figura 12 – Comparação do movimento dentário ocorrido entre todos os grupos (adaptada de Hashimoto *et al.* (2013))

Os resultados obtidos neste estudo de Hashimoto *et al.* foram bastante semelhantes aos de Sirisoontorn *et al.* (2012). Estes últimos autores estudaram, pela primeira vez, os efeitos do Zoledronato no tratamento ortodôntico em ratos ovariectomizados, através de administração sistêmica do fármaco, e relataram os mesmos efeitos (figura 13). A dose utilizada foi de 1.6 µg/kg, sendo administrada uma vez por semana durante seis semanas, e o tratamento ortodôntico teve início duas semanas após a primeira administração de Zoledronato.

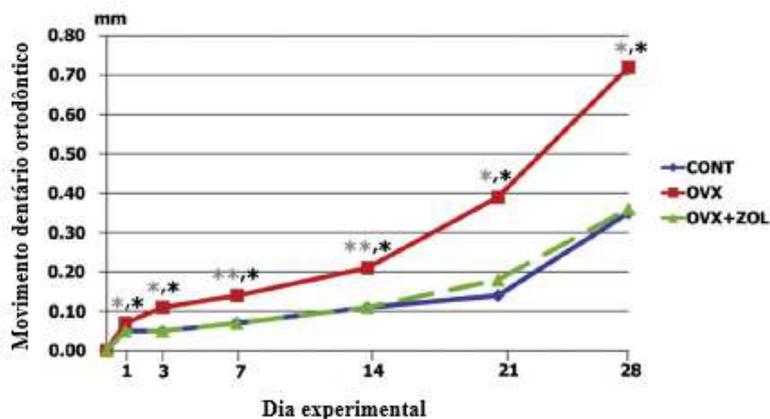


Figura 13 – Gráfico comparativo do MDO ocorrido em todos os grupos (adaptada de Sirisoontorn *et al.* (2012))

Da mesma forma, Brunet *et al.* (2016) considerou não haver diferença estatisticamente significativa no MDO entre o grupo de controlo e o grupo submetido ao Zoledronato, embora o número de osteoclastos se encontrasse bastante diminuído no grupo sujeito ao Zoledronato. Seifi, Asefi, Hatamifard e Lotfi (2017) verificaram também que o Zoledronato não inibia o MDO, porém a reabsorção óssea encontrava-se diminuída.

Estes resultados foram, portanto, idênticos ao estudo de Salazar *et al.* (2015) feito com Alendronato.

3.1.3. Comparação Alendronato/Zoledronato

Em 2017, Franzoni *et al.* realizaram um estudo em que compararam os efeitos do Zoledronato e Alendronato no MDO, avaliando os seus efeitos no número de osteoclastos, nas células inflamatórias, nos vasos sanguíneos e nos fibroblastos do ligamento periodontal. Os grupos formados foram: grupo submetido a força ortodôntica e 2,5 mg/kg

de Alendronato, grupo submetido a força ortodôntica e 0,1 mg/kg de Zoledronato, e o grupo controlo (sujeito apenas a força ortodôntica). A força aplicada foi de 0,4 N, durante dez dias, e os bifosfonatos foram administrados uma vez por dia através de via subcutânea, vinte e cinco dias antes do início do tratamento ortodôntico. A redução do MDO neste estudo foi drástica, sendo de 58,3% para o grupo submetido ao Alendronato, e de 99,6% para o grupo submetido ao Zoledronato. Relativamente aos osteoclastos e células inflamatórias, constatou-se que se encontravam significativamente reduzidos, especialmente para o grupo submetido ao Alendronato (ver figura 14-A e 14-B). Embora mais discreta, também ocorreu uma diminuição da vascularização e do número de fibroblastos, cuja migração e viabilidade ficou reduzida especialmente com a ação do Zoledronato (figura 14-C e 14-D). Seifi *et al.* (2017) também reportaram uma diminuição significativa do número de vasos sanguíneos, após a administração local de Zoledronato na zona do primeiro molar superior, submetido a força ortodôntica.

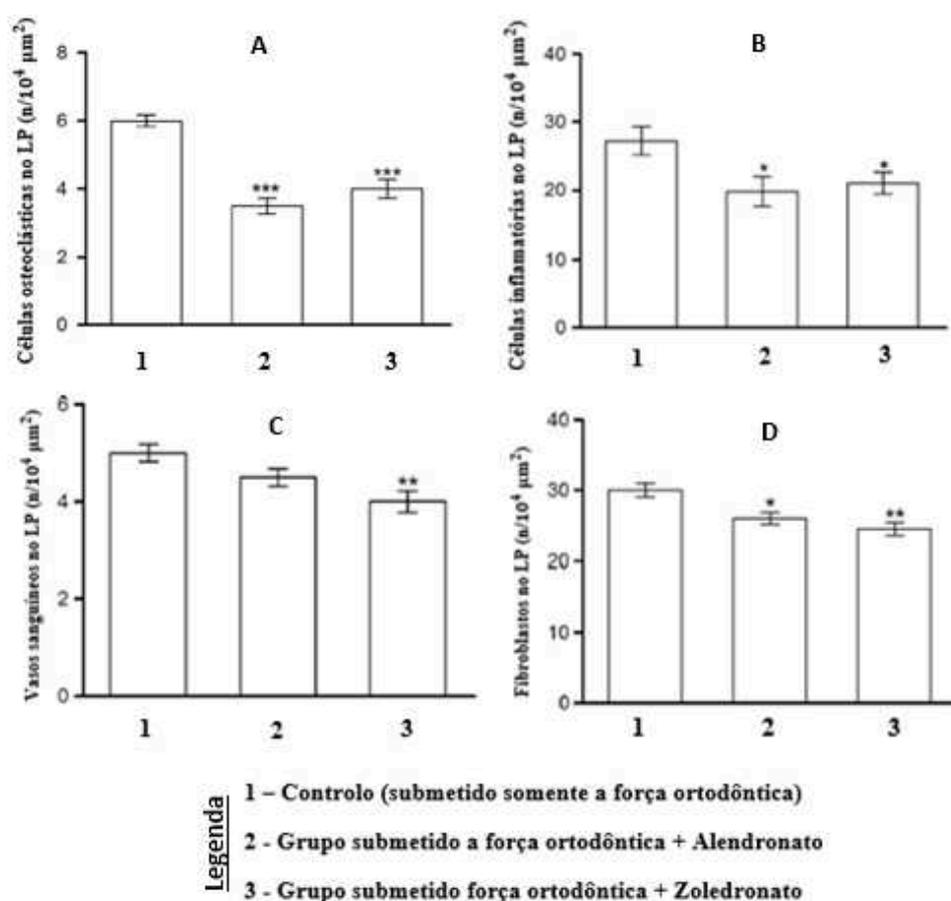


Figura 14 – Número total de osteoclastos no lado de compressão do ligamento periodontal (A) e células inflamatórias (B), vasos sanguíneos (C), e fibroblastos (D) no lado de tensão do ligamento periodontal, em todos os grupos (adaptada de Franzoni *et al.* (2017))

3.1.4. Ibandronato

Tal como verificado em alguns dos estudos mencionados atrás, Venkataramana *et al.* (2014) constataram que o Ibandronato reduzia o MDO com significância estatística. Neste estudo, feito em coelhos, administraram-se Ibandronato, na dose de 0,3 mg/kg, a mesial do molar mandibular. Posteriormente, foi colocada uma mola com força de 100 g entre os incisivos e primeiro molar e, após 21 dias, foi feita análise radiográfica (figura 15). Foram obtidos os traçados das radiografias, tanto do grupo experimental como de controlo (em que foi administrada apenas uma solução salina), sendo posteriormente comparados (figura 16-A e 16-B).

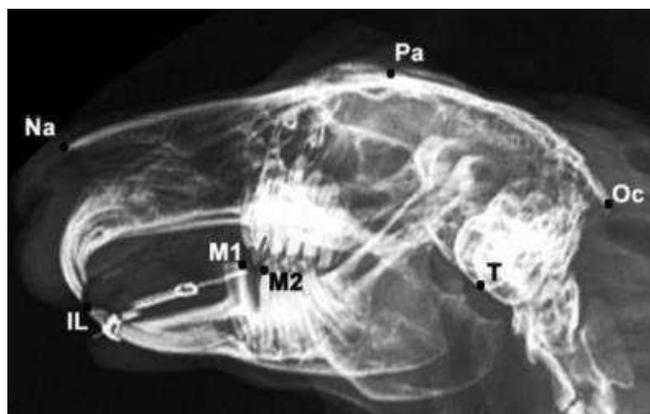


Figura 15 – Análise radiográfica, 21 dias após a administração de Ibandronato e colocação da mola entre os incisivos e primeiro molar (adaptada de Venkataramana *et al.* (2014))

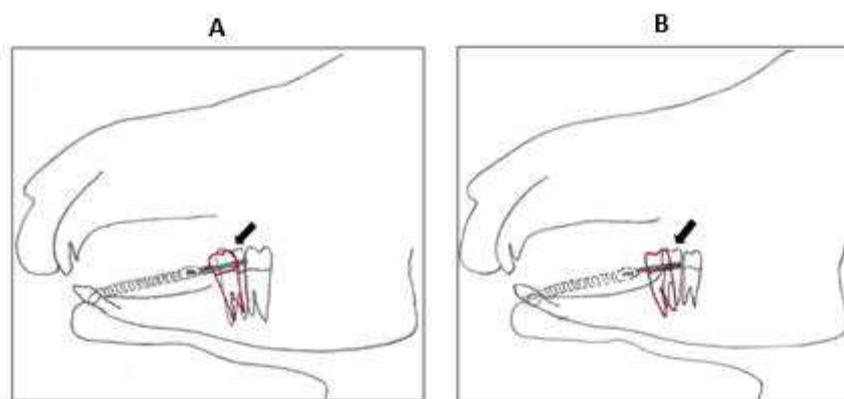


Figura 16 – Traçado da radiografia do grupo experimental (A) e controlo (B) A distância entre o primeiro e segundo molar é menor no grupo experimental, indicando que houve menos movimento dentário (adaptada de Venkataramana *et al.* (2014))

3.1.5. Clodronato

Os estudos apresentados anteriormente fazem todos referência a bifosfonatos nitrogenados. Choi, Baek, Lee e Chang (2010) realizaram um estudo, em ratos, com o objetivo de avaliar os efeitos a curto prazo do Clodronato, um bifosfonatos não-nitrogenado, na remodelação óssea associada ao MDO. Foram estudados os efeitos de duas dosagens diferentes de Clodronato: 2,5mmol/L e 10mmol/L, injetados no subperiósteo adjacente ao primeiro molar superior, a cada três dias. Previamente a isso, tinha sido aplicada uma mola semelhante à dos estudos anteriormente apresentados. A duração destes procedimentos foi de dezassete dias. Concluiu-se que o MDO se encontrava significativamente diminuído nos grupos que tinham sido medicados com ambas as dosagens de Clodronato, comparativamente ao grupo controlo (que apenas foi submetido à força ortodôntica induzida pela mola), estando mais desacelerado no grupo em que foi administrada a dosagem maior (10mmol/L). Nakaš *et al.* (2017) também concluíram que o MDO se encontrava diminuído em ratos que tinham sido submetidos à administração local de Clodronato, seguida de aplicação de uma força ortodôntica entre os incisivos.

3.2. Interferência na reabsorção radicular associada ao MDO

Um dos efeitos menos desejáveis relacionados com o tratamento ortodôntico é a reabsorção das raízes (Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Este efeito é, na maioria dos casos, imprevisível e de magnitude variável, ocorrendo devido à atividade osteoclástica aumentada durante o tratamento ortodôntico (Rego, Thiesen, Marchioro & Berthold, 2004; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Entre as possíveis causas deste fenómeno encontram-se: a magnitude das forças aplicadas; a hereditariedade e as alterações hormonais (Rego *et al.*, 2004; Magkavali-Trikka *et al.*, 2017).

No estudo de Sirisoontorn *et al.*, mencionado atrás, foi também avaliado o efeito do Zoledronato na reabsorção radicular induzida pelo MDO, através de microscopia eletrónica. Nos grupos de controlo e OVX + ZOL foram encontrados predominantemente lacunas pequenas e isoladas nas raízes mesiais, bem como defeitos em cratera extensos nas raízes distovestibulares e distopalatinas dos mesmos grupos. Todos estes defeitos foram observados nas partes cervicais e médias das raízes. No grupo OVX, a reabsorção

radicular foi mais grave, sendo observadas maioritariamente defeitos em cratera extensos, no entanto, profundos e presentes nas raízes distovestibulares, distopalatinas e mesiais, nas suas porções cervicais, médias e ainda apicais (figura 17).

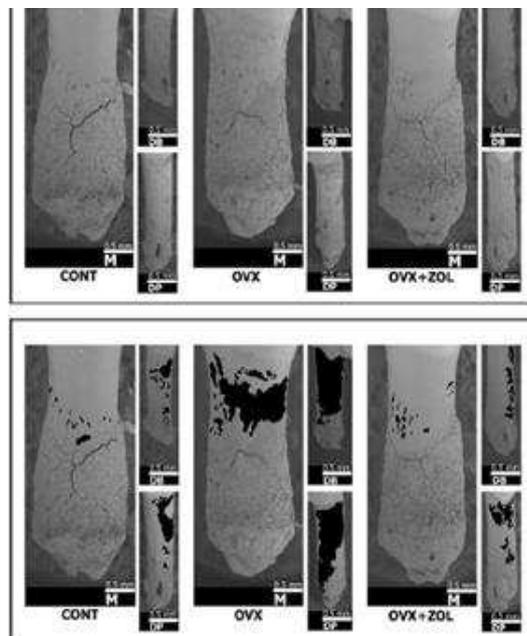


Figura 17 – Imagens obtidas através de microscopia eletrónica, mostrando as reabsorções radiculares ocorridas nas raízes mesiais, distovestibulares e distopalatinas de todos os grupos (adaptada de Sirisoontorn *et al.* (2012))

Verificou-se também que o grupo OVX + ZOL apresentava uma área e profundidade menores de defeitos de reabsorção radicular, quando comparado com o grupo de controlo e OVX.

Assim, o Zoledronato mostrou-se capaz não só de reduzir o MDO, como também de diminuir a gravidade das reabsorções radiculares. Para além disso, foi possível concluir que os ortodontistas devem ter especial precaução com os pacientes pós-menopausa que não fazem terapia com agentes anti reabsorção óssea, pois o risco de defeitos radiculares graves é mais elevado. Estes resultados corroboraram os de Fujimura *et al.* (2009) que, para além de concluírem que os bifosfonatos inibiam o MDO, preveniam também a reabsorção radicular, em ratos.

Choi *et al.* (2010) e Seifi *et al.* (2017) concluíram também, em estudos com Clodronato e Zoledronato, respetivamente, que este diminuía significativamente a reabsorção radicular associada ao MDO. Contrariamente aos estudos apresentados atrás, Brunet *et al.* (2016) não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o

grupo de controlo e o grupo submetido ao Zoledronato, no que respeita à reabsorção radicular.

3.3. Interferência na formação óssea

Como referido mais atrás, o MDO dá-se através de um equilíbrio entre a reabsorção e aposição óssea.

A hipótese de os bifosfonatos afetarem a formação óssea não apresenta, por enquanto, muita evidência científica em estudos *in vivo*. No entanto, alguns estudos afirmam que os bifosfonatos conseguem promover, em concentrações baixas, a proliferação dos osteoblastos e ainda promover a diferenciação das células precursoras dos osteoblastos, sendo que o Alendronato, em específico, ainda se mostrou capaz de inibir a apoptose de osteócitos e osteoblastos (Rodan, Reszka, Golub, & Rizzoli, 2004; Roelofs *et al.*, 2010).

Contrariamente aos resultados acima descritos, Koch, Yekta, Merkel, Ziebart e Smeets (2010) constataram que os bifosfonatos não nitrogenados tinham um efeito anti proliferativo nos osteoblastos, não influenciando também a produção de colagénio tipo I.

Jacobs *et al.* (2014) concluíram que forças ortodônticas mais suaves em células cultivadas com bifosfonatos promoviam a aposição óssea, através da expressão e produção aumentada de OPG. Já as células cultivadas que receberam forças mais elevadas, mostraram ter um aumento da expressão do RANKL, e consequente aumento da osteoclastogénese. Para além disto, concluíram também que as forças ortodônticas, quando aplicadas logo após a administração de bifosfonatos, tinham efeitos nocivos para os fibroblastos residentes no ligamento periodontal, afetando a sua função e viabilidade.

Através da coloração dada pela solução de picro-sirius, Brunet *et al.* (2016) avaliaram a interferência do Zoledronato na formação óssea que ocorre no lado de tensão durante o tratamento ortodôntico. Este tipo de solução cora de vermelho as fibras de colagénio mais maduras, ou seja, colagénio tipo I. Este tipo de colagénio tem uma estrutura mais organizada, ao contrário do colagénio tipo III, mais desorganizado, e que apresenta uma tonalidade mais esverdeada com o corante. As imagens histológicas do

colagénio foram comparadas, entre um grupo que recebeu tratamento com Zoledronato e que foi sujeito a MDO, e um grupo que não recebeu tratamento. Não foram constatadas diferenças na percentagem de colagénio tipo I e III em ambos os grupos, tendo os autores concluído que o Zoledronato não afeta a formação óssea durante o MDO.

Contrariamente ao apresentado atrás, Baba, Miyazaki, Ohara-Nemoto e Nemoto (2019) concluíram que concentrações elevadas de Zoledronato inibiam a diferenciação dos osteoblastos e ainda a sua viabilidade. No entanto, ao analisar o efeito do Etidronato (bifosfonato não nitrogenado) em concentrações relativamente mais elevadas em relação às do Zoledronato, verificaram que este não tinha efeitos inibitórios nos osteoblastos.

Assim, no que concerne à formação óssea, não existe um consenso sobre qual será realmente a influência dos bifosfonatos.

3.4. Interferência no fecho de espaços pós exodôntia, alinhamento dos incisivos e paralelismo das raízes

Dentro das metas existentes para a finalização do tratamento ortodôntico, encontram-se o estabelecimento de uma oclusão estável, o alinhamento dos incisivos e o paralelismo das raízes (Fourquet, Göttle, & Bounoure, 2014).

Num estudo cohort retrospectivo de Lotwla *et al.* (2012), foram feitas recolhas de dados de pacientes que foram tratadas ortodonticamente de 2002 a 2008, algumas delas fazendo tratamento com bifosfonatos para comparação com dados das pacientes que não tomavam bifosfonatos.

No que diz respeito às pacientes que não tinham feito exodôntias antes do tratamento ortodôntico, não foram notadas diferenças significativas na duração do tratamento. O contrário verificou-se nas pacientes que tinham realizado exodôntias prévias ao tratamento, estando a duração do mesmo prolongada nos pacientes que faziam terapia com bifosfonatos. Uma das justificações que os autores do estudo apresentam para este acontecimento, é o facto de os bifosfonatos se ligarem preferencialmente a sítios com um elevado *turnover* ósseo (como, por exemplo, locais pós-exodôntia), diminuindo a atividade dos osteoclastos. No fecho dos espaços resultantes das exodôntias efetuadas nos pacientes, ou espaços já previamente presentes, concluiu-se que 20% dos pacientes que tomavam bifosfonatos ficaram, após o tratamento, com pelo menos uma zona

interproximal sem contacto, contrastando com apenas 2% do grupo que não tomava bifosfonatos. Associado a isto, também se verificou que nos pacientes que tomavam bifosfonatos, as probabilidades de um mau paralelismo das raízes após o tratamento estavam aumentadas, sugerindo que os contactos interproximais gerados após o fecho de espaços foram obtidos mais pela inclinação do dente do que pelo seu movimento de corpo. Para além destes parâmetros, foi também avaliado o alinhamento dos incisivos. Não foram detetadas diferenças entre os dois grupos de pacientes, possivelmente devido à pouca quantidade de osso presente na zona destes dentes e tamanho menor, bem como a acumulação mais reduzida de bifosfonatos nesta zona, o que facilitou a sua movimentação.

3.5. Interferência na ancoragem dentária

Um dos efeitos indesejáveis durante qualquer processo de tratamento ortodôntico é o de perda de ancoragem. A ancoragem ortodôntica é a forma que permite prevenir o deslocamento de um certo grupo dentário, aquando a movimentação de outro dente ou grupo de dentes, ou seja, é o que impede os dentes de realizarem movimentos indesejáveis (Thiesen, Vinicius, Nunes, & Shimizu, 2005; Campbell, Naidu, Buschang, Hinton, & Ortega, 2012). Segundo Angle (1907), a resistência da unidade de ancoragem deve ser maior que aquela apresentada pelos dentes que vão ser movimentados, caso contrário haverá movimentação da unidade de ancoragem e deslocamento dentário na direção indesejada. Assim, este fenómeno de perda de ancoragem pode prolongar o tempo do tratamento ortodôntico ou mesmo o seu insucesso (Magkavali-Trikka *et al.*, 2017). Um dos efeitos que podem ocorrer devido à perda de ancoragem é a reabsorção radicular (Campbell *et al.*, 2012).

Ortega *et al.* (2012) demonstraram que a aplicação local de uma dose de Zoledronato era capaz de prevenir a perda de ancoragem durante o fecho de um espaço pós exodôntia, em ratos. No estudo em causa, a dose local de Zoledronato que foi aplicada no grupo experimental foi de 16 µg, tendo sido distribuída pela zona mesiopalatina e distopalatina do segundo molar superior, e vestibular do primeiro molar superior. Após a aplicação do fármaco, foram feitas as exodôntias dos primeiros molares superiores, em ambos os grupos (experimental e controlo). Após isto, o último terço da solução foi administrada no local da exodôntia do grupo experimental, ficando em

repouso durante cinco minutos, tendo a zona sido lavada após este período. Depois destes procedimentos, foi colocada uma mola de 10 g, com o objetivo de protrar o segundo molar superior, durante vinte e um dias. Após análise das tomografias, verificou-se que no grupo de controlo tinha surgido um diastema entre o segundo molar superior e o terceiro molar superior, enquanto que no grupo experimental havia a ausência desse mesmo diastema. Para além disto, o grupo de controlo sofreu também perda óssea horizontal, com envolvimento das zonas das furcas dos molares, e mesialização e extrusão dos segundos molares (figura 18). Na análise histológica do grupo de controlo, foi também evidente uma significativa reabsorção radicular da raiz distal do segundo molar. Nenhum dos efeitos atrás mencionado foi verificado no grupo experimental, tendo a aplicação de Zoledronato mantido os níveis ósseos e impedido qualquer reabsorção radicular. Para além disto, verificou-se também que no grupo experimental a reabsorção óssea no espaço da exodôntia foi mínima, sendo que o nível ósseo nesta zona se manteve.

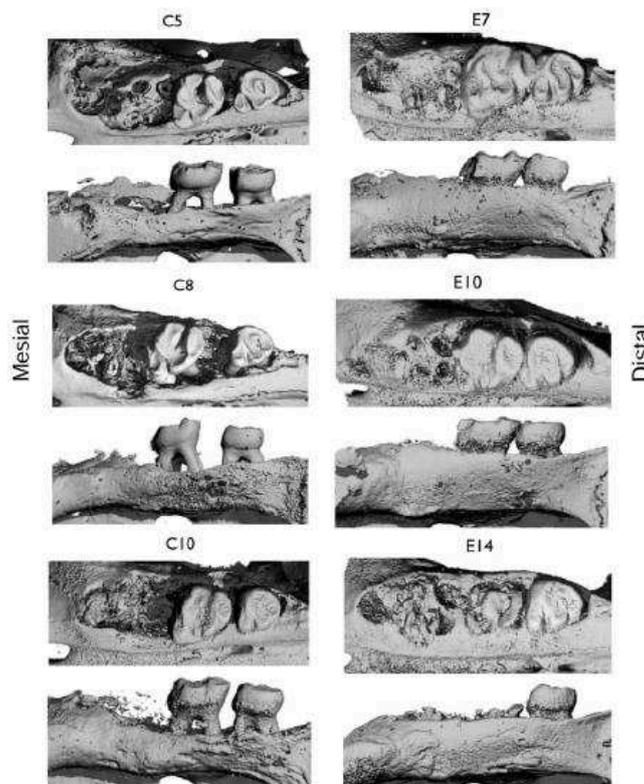


Figura 18 – Tomografias com vistas oclusais, vestibulares e palatinas do segundo e terceiro molares dos grupos de controlo (esquerda) e experimental (direita) (adaptada de Ortega *et al.* (2012))

Nakaš *et al.* (2017) sugeriram a utilização do bifosfonato Clodronato como um meio futuro de prevenir o movimento dentário indesejado, constatando que este tem um efeito dose-dependente e duração-dependente. A inibição do MDO no seu estudo foi maior no grupo em que tinha sido administrado a dosagem maior de Clodronato (10mMol), quando o fármaco foi aplicado em intervalos de sete dias. No entanto, quando foi aplicado em intervalos de três dias, a inibição do MDO para as duas dosagens (10mMol e 2,5 mMol) foi a mesma. Estes resultados significam que dosagens menores, mas com maior frequência, podem ter os mesmos resultados que dosagens maiores aplicadas com a mesma regularidade, e que dosagens maiores permitem também um intervalo maior entre as aplicações.

Todos estes resultados questionam a utilização de bifosfonatos como meio de alcançar uma ‘ancoragem farmacológica’, de forma a prevenir a ocorrência de movimento dentário não desejável (Venkataramana *et al.*, 2014). No entanto, segundo Ortega *et al.* (2012), existem algumas questões que devem ser avaliadas antes de estes fármacos poderem ser usados na ortodontia, tais como: o efeito que terão quando aplicados durante o crescimento; o risco de osteonecrose maxilar (embora nenhum estudo experimental com Zoledronato em animais tenha mostrado a ocorrência deste efeito); e ainda a questão do tempo de semivida muito extenso dos bifosfonatos. Fernández-González *et al.* (2015) também sugeriram a utilização de bifosfonatos como meio de obtenção de ancoragem máxima, porém sublinhou a necessidade de serem feitos mais estudos de forma a ser averiguado a sua efetividade em humanos, bem como possíveis efeitos adversos.

Os métodos comuns que existem para impedir perda de ancoragem dependem muito da cooperação do paciente (dispositivos extra orais, elásticos, entre outros), que caso não exista compromete o tratamento (Campbell *et al.*, 2012). Uma outra solução de ancoragem são os dispositivos de ancoragem esquelética temporária, como os mini-implantes. Estes dispositivos permitem uma ancoragem esquelética, e têm a vantagem de serem pouco dispendiosos, pouco invasivos, pequenos, versáteis, e podem ser colocados e removidos pelo ortodontista (Cuairán *et al.*, 2014). Os casos de insucesso com mini-implantes envolvem: a ausência de mucosa queratinizada; o local onde este é colocado; a inflamação na zona peri-implante; a má higiene oral; forças mecânicas demasiado elevadas e a existência de uma cortical óssea muito fina. A principal consequência destas falhas, na grande parte dos casos, é a mobilidade do implante (Cuairán *et al.*, 2014).

Cuairán *et al.* mostraram, num estudo feito em cães, que uma única dose local de Zoledronato aplicado na zona de colocação de mini-implantes conseguia aumentar a sua estabilidade ao longo do tempo, tendo sido encontrado uma maior percentagem de osso trabecular na periferia do implante quando comparado com o grupo de controlo. Apesar dos resultados obtidos, os autores do estudo afirmam a necessidade de mais evidência experimental, antes de qualquer aplicação em pacientes.

No que diz respeito à cicatrização óssea relacionada com os bifosfonatos e colocação de mini implantes, Huja, Kaya, Mo, D’Atrid e Fernandez (2011) concluíram, num estudo em cães, que a cicatrização óssea se encontrava diminuída, mas não suprimida.

3.6. Interferência na expansão rápida do palato

A expansão rápida do palato é uma técnica ortodôntica que visa tratar problemas de déficit transversal maxilar (Öztürk, Babacan, Nan, & Gümüş, 2011). Em adultos, que já atingiram a maturidade óssea, o sucesso desta técnica depende da realização de cirurgia, que visa auxiliar a separação da sutura palatina média e, conseqüentemente, a expansão maxilar. Esta técnica designa-se por ‘disjunção palatina cirurgicamente assistida’ (SARPE) (de Mendonça *et al.*, 2015).

A expansão é feita recorrendo a um dispositivo que provoca a abertura da sutura palatina média, havendo remodelação óssea na zona e o rearranjo de fibras (Öztürk *et al.*, 2011; Krishnan *et al.*, 2015). A utilização de contenções após este tratamento é importante, de forma a que os resultados obtidos se mantenham estáveis, se minimize a recidiva, e dê tempo para que os tecidos periodontais se reorganizem (Krishnan *et al.*, 2015). No entanto, as taxas de recidiva após este período de contenção variam de 0% a 45% (Öztürk *et al.*, 2011).

Um estudo histológico e imuno-histoquímico demonstrou que uma dose de Zoledronato administrada sistemicamente era capaz de estimular a produção óssea inicial e reduzir a recidiva em ratos que foram submetidos a expansão da sutura sagital (Öztürk *et al.*, 2011). Três dos mesmos investigadores, em 2012, concluíram também que ao aplicar Zoledronato após a expansão da sutura palatina em ratos, era possível encurtar o tempo de uso da contenção, minimizando também a recidiva (Öztürk, Babacan, &

Gümüş, 2012). No entanto, segundo Koehne, Kahl-Nieke, Amling e Korbmacher-Steiner (2018), a inibição da reabsorção óssea derivada da ação dos bifosfonatos levava a uma menor expansão da sutura palatina e levava a um menor restabelecimento da cartilagem sutural.

3.7. Interferência na recidiva ortodôntica dentária

A recidiva após o alinhamento dentário ortodôntico é considerada um fenômeno normal causado, na sua maioria, pela tensão exercida pelas fibras transeptais do periodonto (Kim, Yoshida, Yokoya & Sasaki, 1999).

A administração tópica de bifosfonatos, nomeadamente Pamidronato e Risedronato, mostrou-se ser eficaz na redução do potencial de recidiva após tratamento ortodôntico. Kim *et al.* (1999) demonstraram que uma única dose sistêmica de Pamidronato, aplicada após vinte e um dias de tratamento ortodôntico com um elástico, conseguia diminuir o potencial de recidiva, em ratos.

De forma semelhante, Igarashi, Adachi, Shinoda e Mitani (2012) submeteram os grupos experimentais de ratos a uma força ortodôntica durante vinte e um dias. De seguida, a força mecânica foi removida e foram administradas diferentes dosagens de Risedronato nos diferentes grupos de ratos. As dosagens foram administradas na zona onde tinha ocorrido o MDO, ou seja, de forma local, e as suas concentrações foram de: 0 µg/mol/L, 125 µg/mol/L, 250 µg/mol/L, e 500 µg/mol/L. Os autores concluíram que o Risedronato diminui a recidiva dentária de uma forma dose-dependente, sendo que as doses mais elevadas são mais eficazes na prevenção dessa mesma recidiva.

3.8. Casos clínicos descritos na literatura

Zahrowski (2009) descreveu três casos clínicos de pacientes que realizaram tratamento dentário ortodôntico sob terapia com bifosfonatos, mostrando a real importância de ter em atenção a medicação feita pelo paciente, de forma a estar ciente dos efeitos que daí podem resultar. Estes encontram-se descritos nos pontos 3.8.1, 3.8.2, e 3.8.3.

3.8.1. Caso clínico 1

O primeiro caso tratou-se de uma paciente de sessenta anos que compareceu na consulta de ortodontia com o objetivo de corrigir uma mordida aberta posterior presente no lado direito. Referiu tomar Alendronato há cerca de dezoito meses, para tratamento da osteoporose.

Ao analisar a ortopantomografia inicial, verificou-se que apresentava uma ligeira esclerose associada ao dente 47 (figura 19).



Figura 19 – Ortopantomografia inicial do caso clínico 1. Observa-se esclerose associada ao dente 47 (adaptada de Zahrowski (2009))

Após dois anos, fez-se outra ortopantomografia e concluiu-se que existia um espessamento do ligamento periodontal e esclerose mais pronunciada, nas áreas em torno dos dentes que estavam a ser tratados (figura 20)



Figura 20 – Ortopantomografia do caso clínico 1 após dois anos a realizar tratamento ortodôntico. Espessamento do ligamento periodontal e esclerose marcada associada aos dentes tratados ortodonticamente (adaptada de Zahrowski (2009))

Cerca de quatro anos e meio após o início do tratamento ortodôntico (nesta altura a paciente já tinha abandonado a terapia com Alendronato há cerca de dois anos e meio), verificou-se na última ortopantomografia (figura 21) os mesmos sinais de esclerose e espessamento do ligamento periodontal, sem qualquer indício de reabsorções radiculares. Para além disso, nesse mesmo período constatou-se que o movimento dentário estava consideravelmente desacelerado, tendo sido tomada a decisão de descontinuar o tratamento ortodôntico.



Figura 21 – Ortopantomografia final do caso clínico 1 (adaptada de Zahrowski (2009))

3.8.2. Caso clínico 2

O segundo caso é o de uma paciente de cinquenta anos que apresentava um apinhamento moderado dos incisivos inferiores, bem como doença periodontal (figura 22). Após os tratamentos de Periodontologia, foi programada a exodontia do dente 34, seguida de tratamento ortodôntico. A paciente fazia terapia com Alendronato há cerca de seis meses (para tratamento de osteoporose), não tendo referido isso ao Médico Dentista, tendo essa sido interrompida após um ano desde o início da mesma, devido a sintomas de esofagite (um dos efeitos adversos dos bifosfonatos, mencionado no ponto 2.10).



Figura 22 – Ortopantomografia inicial do caso clínico 2 (adaptada de Zahrowski (2009))

Após um ano de tratamento ortodôntico, verificou-se que o movimento dentário se dava a um ritmo desacelerado, com um fecho desfavorável do diastema resultante da exodôntia do dente 34, observando-se no raio X uma divergência de raízes e ainda um espessamento do ligamento periodontal associado aos incisivos inferiores (figura 23).

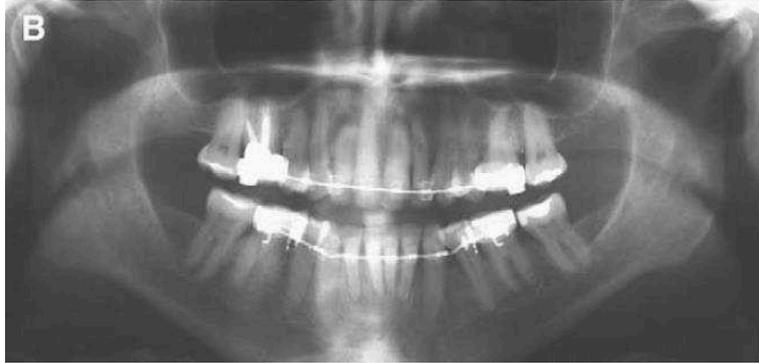


Figura 23 – Ortopantomografia após 1 ano de tratamento ortodôntico do caso clínico 2 (adaptada de Zahrowski (2009))

Aos dezanove meses de tratamento ortodôntico, os mesmos efeitos foram observados: ocorrência de apenas inclinação da coroa do dente 35, em vez do seu movimento em corpo (semelhante às conclusões tiradas por Lotwla *et al.*, (2012)), com um mau paralelismo entre raízes e espessamento do LP. Para além disso, existia ainda mobilidade acentuada dos incisivos e uma zona de esclerose associada à área onde foi feita a exodôntia (figura 24).

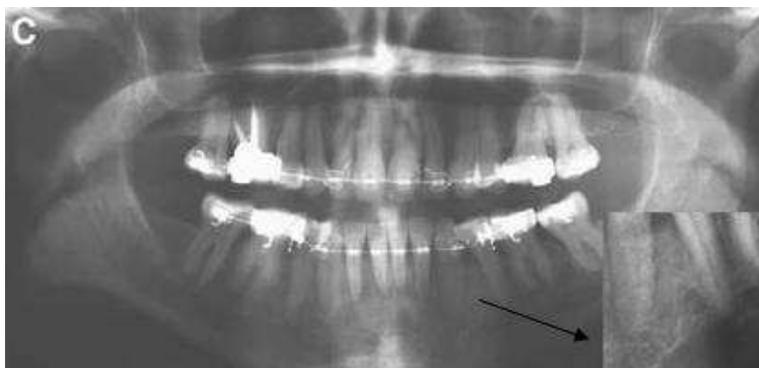


Figura 24 – Ortopantomografia final do caso clínico 2 (adaptada de Zahrowski (2009))

3.8.3. Caso clínico 3

O terceiro caso tratou-se de uma paciente de setenta e quatro anos, que tomava Alendronato há cerca de três anos, para tratamento de osteoporose. Após exame clínico, observou-se que não tinha qualquer indício de osteonecrose tendo, no entanto, reabsorção óssea avançada devido a doença periodontal e ainda apinhamento severo dos incisivos. Radiograficamente apresentava esclerose leve em torno dos molares inferiores, bem como um ligamento periodontal pouco perceptível (figura 25).



Figura 25 – Ortopantomografia inicial do caso clínico 3 (adaptada de Zahrowski (2009))

Decidiu-se realizar a exodôntia do dente 31 e posterior tratamento ortodôntico, suspendendo-se a terapia com Alendronato três meses antes do início deste último. O tratamento ortodôntico durou cerca de um ano e dois meses, com uma boa cicatrização do espaço pós exodôntia, encerramento de espaço favorável, e bom paralelismo entre raízes. Não foram notadas diferenças no que diz respeito à esclerose óssea e ao ligamento periodontal. Porém, foi detetada reabsorção radicular leve dos incisivos inferiores (figura 26).

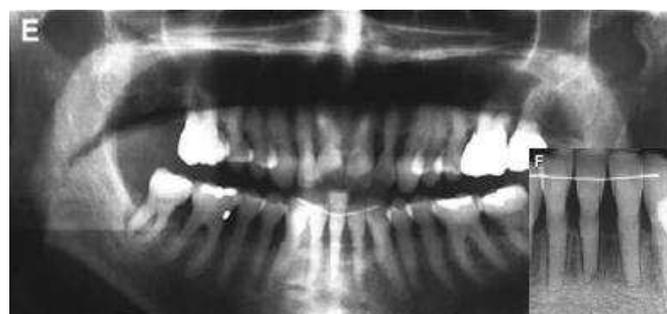


Figura 26 – Ortopantomografia final do caso clínico 3 (adaptada de Zahrowski (2009))

3.8.4. Caso clínico 4

Krieger *et al.* (2013) também descreveram o caso de uma paciente de sessenta e seis anos que foi submetida a tratamento ortodôntico em simultâneo com terapia com bifosfonatos, mais concretamente Alendronato. A terapia teve início trinta dias antes do começo do tratamento ortodôntico (sem conhecimento do Médico Dentista) tendo-se realizado, previamente, tratamentos periodontais, exodontias, e ainda a colocação de implantes. O tratamento ortodôntico durou cerca de um ano e um mês, tendo consistido fundamentalmente em intrusões e extrusões dos dentes anteriores. No final do tratamento verificou-se que existiam zonas ósseas escleróticas, reabsorções radiculares leves em zonas do segmento anterior superior, e ainda alargamento dos espaços periodontais.

III. CONCLUSÃO

Após a análise de todos os estudos apresentados acerca do efeito dos bifosfonatos no tratamento dentário ortodôntico, verificou-se que todos estes reportaram alterações em diversos aspetos.

No que respeita à velocidade do tratamento ortodôntico, todos os estudos apresentados dentro deste tópico reportaram uma diminuição da taxa de movimento dentário, embora alguns desses a considerassem sem significância estatística. Os bifosfonatos também se mostraram capazes de causar uma diminuição do número de células inflamatórias, osteoclastos, fibroblastos e vasos sanguíneos.

Em relação ao tópico dos efeitos na reabsorção radicular, todos os estudos, exceto um, demonstraram que os bifosfonatos, nomeadamente o Zoledronato e o Clodronato, eram capazes de diminuir o grau de reabsorção radicular inerente ao tratamento ortodôntico, quer de forma sistémica ou local. Um dos estudos revelou não haver qualquer diferença na reabsorção radicular entre os grupos de controlo e experimental.

Os casos clínicos apresentados, bem como um estudo de cohort retrospectivo, mostraram que os tempos de tratamento se encontravam prolongados em alguns dos casos, havendo também uma probabilidade aumentada de mau fecho de diastemas, especialmente se tivessem sido feitas exodontias prévias. Foi também observado em alguns indivíduos um mau paralelismo entre raízes, sugerindo que a obtenção de pontos de contacto tenha surgido somente através da inclinação dos dentes, ao invés do seu movimento de corpo, que seria o mais desejado.

Por outro lado, a hipótese de os bifosfonatos afetarem ou não a formação óssea que ocorre no lado de tensão durante o tratamento ortodôntico não conseguiu ficar esclarecida, tendo-se verificado uma grande discordância entre os estudos apresentados dentro desta temática. Alguns estudos reportam que os bifosfonatos estimulam a proliferação osteoblástica, outros referem que têm propriedades anti proliferativas nos osteoblastos, e outro não reportou qualquer ação sobre os osteoblastos.

Os bifosfonatos mostraram ter o potencial de um dia se tornarem meios de ancoragem farmacológica, porém serão necessários mais estudos que avaliem a segurança desse método, bem como os efeitos que poderão ter no desenvolvimento craniofacial e no desenvolvimento de osteonecrose maxilar, embora esta última não tenha sido

observada em nenhum dos estudos apresentados neste trabalho. A utilização de bifosfonatos como meio de reduzir o potencial de recidiva ortodôntica também é uma hipótese a explorar, necessitando também de mais evidência científica.

É de crucial importância a realização de uma boa anamnese, de forma a estar a par dos problemas de saúde que o paciente possa ter e, principalmente, da medicação atual, de forma a estabelecer o melhor plano de tratamento para a pessoa em específico. O ortodontista deve também informar o paciente dos possíveis efeitos que a medicação com bifosfonatos pode ter no tratamento ortodôntico, incluindo o risco de osteonecrose maxilar, embora não haja evidência de que possa ser causada pelo tratamento ortodôntico. Deve ter também em atenção de que as forças ortodônticas elevadas devem ser evitadas, de forma a promover a aposição óssea. O paciente deve ser avisado do risco de o tratamento ser mais demorado, da probabilidade mais elevada do encerramento de diastemas não ser completo, bem como a de não obter um paralelismo desejável das raízes.

Seria relevante que no futuro fossem realizados mais estudos que comparassem vários bifosfonatos ao mesmo tempo, de modo a perceber quais deles têm maior e menor potencial para causar os efeitos acima descritos. Uma das lacunas da evidência científica neste tema é ser suportada maioritariamente por estudos em animais, havendo pouca evidência em humanos. Para além disto, seria também importante que estudos futuros seguissem um protocolo mais padronizado, no que respeita a dosagens, forma de administração, tempos de administração e duração do tratamento. Assim, a comparação dos estudos ficaria muito mais facilitada.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abela, S., Chotai, M., & Bister, D. (2012). What you need to know about bisphosphonates: an overview and general recommendations for orthodontic treatment. *Journal of Orthodontics*, 39(3), 186–192. <https://doi.org/10.1179/1465312512z.00000000022>
- Abrahamsen, B. (2010). Adverse effects of bisphosphonates. *Calcified Tissue International*, 86(6), 421–435. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9364-1>
- Alansari, S., Sangsuwon, C., Vongthongleur, T., Kwal, R., Teo, M. chneh, Lee, Y. B., ... Alikhani, M. (2015). Biological principles behind accelerated tooth movement. *Seminars in Orthodontics*, 21(3), 151–161. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2015.06.001>
- Angle, E. H. (1907) Treatment of malocclusion of the teeth: Angle's system. Philadelphia, EUA: S.S. White Manufacturing Co.
- Arbelaez, M. L., Viafara Garcia, S. M., Lopez, J. P., Avila, D., Munevar, J. C., & Pauwels, A. (2018). Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in osteoporotic patients: A review. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 7(2), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejwf.2018.03.001>
- Asiry, M. A. (2018). Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(6), 1027–1032. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.03.008>
- Baba, T. T., Miyazaki, T., Ohara-Nemoto, Y., & Nemoto, T. K. (2019). Suppressive effects of N-bisphosphonate in osteoblastic cells mitigated by non-N-bisphosphonate but not by sodium-dependent phosphate cotransporter inhibitor. *Cell Biochemistry and Function*, (April), 1–8. <https://doi.org/10.1002/cbf.3418>
- Berenson, J. R., Hillner, B. E., Kyle, R. A., Anderson, K., Lipton, A., Yee, G. C., & Biermann, J. S. (2002). American society of clinical oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(17), 3719–3736. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.06.037>

- Borromeo, G. L., Tsao, C. E., Darby, I. B., & Ebeling, P. R. (2011). A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*, 56(1), 2–9. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x>
- Brunet, M. D., Araujo, C. M. De, Batista, A. C., Johann, A. C. B. R., Camargo, E. S., Tanaka, O. M., & Filho, O. G. (2016). Effects of Zoledronic Acid on Orthodontic Tooth Movement in Rats. *Brazilian Dental Journal*, 27(5), 515–523. <https://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201600966>
- Campbell, P. M., Naidu, A., Buschang, P. H., Hinton, R., & Ortega, A. J. “AJ.” (2012). Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(6), 780–791. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.07.010>
- Choi, J., Baek, S. H., Lee, J. II, & Chang, Y. II. (2010). Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: A histomorphometric analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 138(5), 548.e1-548.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.01.031>
- Consolaro, A. (2014). The use of bisphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment! *Dental Press Journal of Orthodontics*, 19(4), 18–26. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.018-026.oin>
- Cuairán, C., Campbell, P. M., Kontogiorgos, E., Taylor, R. W., Melo, A. C., & Buschang, P. H. (2014). Local application of zoledronate enhances miniscrew implant stability in dogs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145(6), 737–749. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.01.020>
- Dal Prá, K. J., Lemos, C. A. A., Okamoto, R., Soubhia, A. M. P., & Pellizzer, E. P. (2017). Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(2), 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009>

- de Campos Fernandes, J. M. D. A. (2017) Análise da evolução de utilização de medicamentos para a prevenção e tratamento da osteoporose em Portugal continental entre 2007 e 2016 (Tese de Mestrado). Universidade Nova de Lisboa, Portugal
- de Mendonça, J. C. G., Teixeira, F. R., Jardim, E. C. C. G., Macena, J. A., Masocatto, D. C., Oliveira, M. M., ... & dos Santos, C. M. (2015). Expansão rápida da maxila assistida cirurgicamente: relato de caso. *Archives of Health Investigation*, 4(2).
- de Oliveira, R. L. B., Sant'Ana, F. D. A. L., da Silva, L. C. F., da Silva Santos, P. S., & Felix, V. B. (2017). Influência de bisfosfonatos no movimento ortodôntico. *Revista Brasileira de Odontologia*, 74(3), 244.
- Dominguez, L. J., Bella, G. Di, Belvedere, M., & Barbagallo, M. (2011). Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology*, 12(5), 397–408. <https://doi.org/10.1007/s10522-011-9344-5>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Enciso, R., Keaton, J., Saleh, N., Ahmadiéh, A., Clark, G. T., & Sedghizadeh, P. P. (2016). Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*, 147(7), 551-560.e11. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.011>
- Endo, Y., Kumamoto, H., Nakamura, M., Sugawara, S., Takano-Yamamoto, T., Sasaki, K., & Takahashi, T. (2017). Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biological & Pharmaceutical Bulletin* *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(6), 739–750. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-01020>
- Fernández-González, F. J., Cañigral, A., Balbontín-Ayala, F., Gonzalo-Orden, J. M., Carlos, F. de, Cobo, T., ... Vega, J. A. (2015). Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review.

Dental Press Journal of Orthodontics, 20(5), 58–65. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.20.5.058-065.oar>

Flores Santos, F., Pinheiro Da Silva, J., & Felicíssimo, P. (2013). Fraturas atípicas do fêmur associadas a terapêutica prolongada com bisfosfonatos. *Acta Medica Portuguesa*, 26(6), 746–750.

Fourquet, L., Göttle, M., & Bounoure, G. (2014). Finitions, stabilité et harmonie. *L'Orthodontie Française*, 85(1), 93–125. <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2014002>

Franzoni, J. S., Soares, F. M. P., Zaniboni, E., Vedovello Filho, M., Santamaria, M. P., dos Santos, G. M. T., ... Santamaria, M. (2017). Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in orthodontic movement. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 20(3), 164–169. <https://doi.org/10.1111/ocr.12192>

Fujimura, Y., Kitaura, H., Yoshimatsu, M., Eguchi, T., Kohara, H., Morita, Y., & Yoshida, N. (2009). Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *European Journal of Orthodontics*, 31(6), 572–577. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjp068>

Ghoneima, A. A., Allam, E. S., Zunt, S. L., & Windsor, L. J. (2010). Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01472.x>

Grimm, S., Walter, C., Pabst, A., Goldschmitt, J., Wehrbein, H., & Jacobs, C. (2015). Effect of compressive loading and incubation with clodronate on the RANKL/OPG system of human osteoblasts. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte Der Kieferorthopädie*, 76(6), 531–542. <https://doi.org/10.1007/s00056-015-0316-2>

Hashimoto, M., Hotokezaka, H., Sirisoontorn, I., Nakano, T., Arita, K., Tanaka, M., & Yoshida, N. (2013). The effect of bone morphometric changes on orthodontic tooth movement in an osteoporotic animal model. *Angle Orthodontist*, 83(5), 766–773. <https://doi.org/10.2319/111312-869.1>

- Huja, S. S., Kaya, B., Mo, X., D'Atrid, A. M., & Fernandez, S. A. (2011). Effect of zoledronic acid on bone healing subsequent to mini-implant insertion. *Angle Orthodontist*, *81*(3), 363–369. <https://doi.org/10.2319/070710-384.1>
- Igarashi, K., Adachi, H., Shinoda, H., & Mitani, H. (2012). Effect of topical administration of a bisphosphonate. AJ-704, on orthodontic tooth movement in rats. *Bone and Mineral*, *17*(8), S13. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(92\)92262-o](https://doi.org/10.1016/0169-6009(92)92262-o)
- Iglesias-Linares, A., Yáñez-Vico, R. M., Solano-Reina, E., Torres-Lagares, D., & González Moles, M. Á. (2010). Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*, *38*(8), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.05.012>
- Ing-Lorenzini, K., Desmeules, J., Plachta, O., Suva, D., Dayer, P., & Peter, R. (2009). Low-Energy Femoral Fractures Associated with the Long-Term Use of Bisphosphonates. *Drug Safety*, *32*(9), 775–785. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932090-00002>
- Jacobs, C., Walter, C., Ziebart, T., Dirks, I., Schramm, S., Grimm, S., ... Wehrbein, H. (2014). Mechanical loading influences the effects of bisphosphonates on human periodontal ligament fibroblasts. *Clinical Oral Investigations*, *19*(3), 699–708. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1284-4>
- Karras, J. C., Miller, J. R., Hodges, J. S., Beyer, J. P., & Larson, B. E. (2009). Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *136*(6), 843–847. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.11.035>
- Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., ... Shane, E. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, *22*(10), 1479–1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
- Kim, T. W., Yoshida, Y., Yokoya, K., & Sasaki, T. (1999). An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *American Journal of Orthodontics and*

- Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 115(6), 645–653. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(99\)70290-8](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(99)70290-8)
- Koch, F. P., Merkel, C., Ziebart, T., Smeets, R., Walter, C., & Al-Nawas, B. (2012). Influence of bisphosphonates on the osteoblast RANKL and OPG gene expression in vitro. *Clinical Oral Investigations*, 16(1), 79–86. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0477-8>
- Koch, F. P., Yekta, S. S., Merkel, C., Ziebart, T., & Smeets, R. (2010). The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and collagen gene expression in vitro. *Head & face medicine*, 6(1), 12.
- Koehne, T., Kahl-Nieke, B., Amling, M., & Korbmacher-Steiner, H. (2018). Inhibition of bone resorption by bisphosphonates interferes with orthodontically induced midpalatal suture expansion in mice. *Clinical Oral Investigations*, 22(6), 2345–2351. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2335-z>
- Kohli, S., & Kohli, V. (2011). Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(3), 175. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83401>
- Krieger, E., Jacobs, C., Walter, C., & Wehrbein, H. (2013). Current state of orthodontic patients under Bisphosphonate therapy. *Head and Face Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1746-160X-9-10>
- Krishnan, S., Pandian, S., & Aravind Kumar, S. (2015). Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement—An update. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(4), ZE01–ZE05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11162.5769>
- Leu, C. T., Luegmayr, E., Freedman, L. P., Rodan, G. A., & Reszka, A. A. (2006). Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone*, 38(5), 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.07.023>

- Li, Y., Jacox, L. A., Little, S. H., & Ko, C. C. (2018). Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 34(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.007>
- Lotwala, R. B., Greenlee, G. M., Ott, S. M., Hall, S. H., & Huang, G. J. (2012). Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: A retrospective cohort study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(5), 625–634.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.05.019>
- Magkavali-Trikka, P., Zafeiriadis, A. A., Tsolakis, A. I. (2017). Orthodontics and bisphosphonates. *Hellenic Orthodontic Review*, 20.
- Maspero, C., Farronato, D., Giannini, L., & Farronato, G. (2010). Orthodontic treatment in elderly patients. *Progress in Orthodontics*, 11(1), 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.pio.2010.04.008>
- Nakaš, E., Lauc, T., Tiro, A., Džemidžić, V., Zukanović, A., Franić, M., & Ivković, V. (2017). Dose- and time-dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(1), 23–28. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.1715>
- Nancollas, G. H., Tang, R., Phipps, R. J., Henneman, Z., Gulde, S., Wu, W., ... Ebetino, F. H. (2006). Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*, 38(5), 617–627. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>
- Öztürk, F., Babacan, H., & Gümüş, C. (2012). Effects of zoledronic acid on sutural bone formation: A computed tomography study. *European Journal of Orthodontics*, 34(2), 141–146. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjq160>
- Öztürk, F., Babacan, H., Nan, S., & Gümüş, C. (2011). Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.11.020>

- Pabst, A. M., Ziebart, T., Ackermann, M., Konerding, M. A., & Walter, C. (2014). Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: Influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clinical Oral Investigations*, 18(3), 1015–1022. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1060-x>
- Pietschmann, P., Rauner, M., Sipos, W., & Kersch-Schindl, K. (2009). Osteoporosis: An age-related and gender-specific disease - A mini-review. *Gerontology*, 55(1), 3–12. <https://doi.org/10.1159/000166209>
- Proffit, W. R. (2000). The evolution of orthodontics to a data-based specialty. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 117(5), 545–547. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(00\)70194-6](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(00)70194-6)
- Proffit, W. R., Fields, H. W., e Sarver, D. M. (2013). Contemporary orthodontics. St. Louis, EUA: Elsevier/Mosby.
- Rego, M. V. N. Do, Thiesen, G., Marchioro, E. M., & Berthold, T. B. (2004). Reabsorção radicular e tratamento ortodôntico: mitos e evidências científicas. *J Bras Ortodon Ortop Facial*, 9(51), 292–309.
- Rodan, G., Reszka, A., Golub, E., & Rizzoli, R. (2004). Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Current Medical Research and Opinion*, 20(8), 1291–1300. <https://doi.org/10.1185/030079904125004475>
- Roelofs, A. J., Thompson, K., Ebetino, F. H., Rogers, M. J., & Coxon, F. P. (2010). Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Current Pharmaceutical Design*, 16(27), 2950–2960. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722616>
- Salazar, M., Hernandez, L., Ramos, A. L., Salazar, B. D. O., Micheletti, K. R., Paranhos, L. R., ... Cuoghi, O. A. (2015). Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. *Archives of Oral Biology*, 60(5), 776–781. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.003>

- Seifi, M., Asefi, S., Hatamifard, G., & Lotfi, A. (2017). Effect of local injection of Zolena, zoledronic acid made in Iran, on orthodontic tooth movement and root and bone resorption in rats. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 11(4), 257–264. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.045>
- Shah, N. P., Nayee, S., Pazianas, M., & Sproat, C. (2017). Beyond ONJ-A review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *British Dental Journal*, 222(9), 727–730. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.412>
- Shapiro, E., Roeber, F. W., & Klempner, L. S. (1979). Orthodontic movement using pulsating force-induced piezoelectricity. *American Journal of Orthodontics*, 76(1), 59–66. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(79\)90299-9](https://doi.org/10.1016/0002-9416(79)90299-9)
- Simon, J. A. (2010). Are All Bisphosphonates the Same? Potential Reasons for Clinical Differences: A Perspective. *Journal of Women's Health*, 19(4), 719–727. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1196>
- Singh, G. (2009). *Textbook of Orthodontics*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Sirisontorn, I., Hotokezaka, H., Hashimoto, M., Gonzales, C., Luppanapornlarp, S., Darendeliler, M. A., & Yoshida, N. (2012). Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141(5), 563–573. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.11.016>
- Souza, R. A. D., Oliveira, A. F. D., Pinheiro, S. M. S., Cardoso, J. P., & Magnani, M. B. B. D. A. (2013). Expectations of orthodontic treatment in adults: the conduct in orthodontist/patient relationship. *Dental press journal of orthodontics*, 18(2), 88-94.
- Thiesen, G., REGO, M., & Shimizu, R. H. (2005). Maximizando o controle de ancoragem durante o Fechamento ortodôntico de espaços. *Revista Clínica de Ortodontia Dental Press, Maringá*, 4(2), 67-74.
- Tu, K. N., Lie, J. D., Wan, C. K. V., Cameron, M., Austel, A. G., Nguyen, J. K., ... Hyun, D. (2018). Osteoporosis: A review of treatment options. *P and T*, 43(2), 92–104.

- Venkataramana, V., Kumar, S. S., Reddy, B. V., Cherukuri, A. S., Sigamani, K. R., & Chandrasekhar, G. (2014). Administration of bisphosphonate (ibandronate) impedes molar tooth movement in rabbits: A radiographic assessment. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(5), 165. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.137440>
- Wu, Y., Doschak, M. R., Major, P. W., Adeeb, S., Kaipatur, N. R., & Stevenson, T. R. (2013). Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: A pilot study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(4), 557–567. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.06.015>
- Xu, L. H., Shao, H., Ma, Y. V., & You, L. (2019). OCY454 Osteocytes as an in Vitro Cell Model for Bone Remodeling Under Mechanical Loading. *Journal of Orthopaedic Research*, 0–2. <https://doi.org/10.1002/jor.24302>
- Zahrowski, J. J. (2007). Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.09.035>
- Zahrowski, J. J. (2009). Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), 361–374. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.017>