

Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários

Alberto Consolaro* e Maria Fernanda M-O Consolaro**

A partir do uso dos bisfosfonatos (por milhões de pessoas em todo o mundo) para controlar a osteopenia/osteoporose, e com a divulgação midiática deste grupo de drogas, procuram-se as bases biológicas e farmacocinéticas para compreender se existiriam implicações de seu uso na prática clínica ortodôntica.

O medo quase sempre advém da ignorância. Devemos promover o conhecimento, pois a sabedoria clínica deve estar embasada nas evidências científicas e não em opiniões, palavras e crenças. A experiência pessoal e clínica tem enorme valor, mas aliada a fundamentações e critérios científicos. Assim como a experiência pessoal e clínica não deveria ser relevada isoladamente, o mesmo deve ocorrer com a experiência estritamente laboratorial e/ou experimental. A associação de resultados laboratoriais, experimentais e clínicos, de forma coerente, com as experiências anteriores descritas na literatura permite o estabelecimento de condutas e posturas bem fundamentadas e indicativas de uma verdadeira evolução.

Desde que surgiram os primeiros bisfosfonatos propusemo-nos a investigar seus efeitos sobre a movimentação dentária induzida. Inicialmente com as teses de doutoramento de Enio Mazzeiro³⁰ (1999) e de Maria Fernanda Martinz-Ortiz²⁸ (2004), e em 2007 com a dissertação de mestrado de Ana Carolina Cuzzuol Fracalossi¹². Neste tema, atualmente orientamos a tese de doutoramento de Milton Santamaria Jr.

Os bisfosfonatos representam um grupo de drogas há muito tempo utilizado na Medicina.

Nos últimos anos, o seu emprego tem chamado a atenção dos profissionais da Odontologia e também da Ortodontia^{14,23,51,52}. Há, no entanto, infelizmente, na maioria das publicações, um conhecimento superficial da fundamentação básica para a compreensão de seu mecanismo de ação, de sua aplicabilidade clínica, de seus efeitos colaterais, de sua variação na forma de apresentação e de sua posologia. A falta de conhecimento propicia a geração de mitos, polêmicas e mistificação em qualquer área do saber; quanto aos bisfosfonatos não haveria de ser diferente.

Sem qualquer fundamentação específica, alguns profissionais da área ortodôntica afirmam, taxativamente, que não se deve realizar tratamentos ortodônticos em pacientes que tomam medicamentos do grupo dos bisfosfonatos^{14,23,51,52}. A partir de quais evidências científicas foram fundamentadas tais “decisões” clínicas?

Quantos pacientes fazem uso de bisfosfonatos e já realizaram tratamentos odontológicos, inclusive os ortodônticos, e o profissional nem ficou sabendo? Os bisfosfonatos interferem na remodelação óssea acelerada e desordenada, regulando-a em níveis funcionais aceitáveis e compatíveis com a estrutura óssea. Os bisfosfonatos não são drogas que paralisam a remodelação óssea, mas sim regulam-na.

Qual o número de pacientes na nossa sociedade que fazem uso de bisfosfonatos e qual o percentual dos que têm problemas em função do tratamento odontológico e ortodôntico? Muitos pacientes não relatam que ingerem este medica-

* Professor Titular da FOB-USP e da pós-graduação da FORP-USP.

** Mestre e Doutora pela FOB-USP. Ortodontista em clínica privada - Bauru/SP.

mento para o ortodontista, especialmente quando são adultos, isto pode acontecer por falta de questionamento do profissional ao paciente ou por esquecimento do mesmo, por considerar irrelevante e não ter relação, a seu ver, com o tratamento ortodôntico.

Nos casos publicados de osteomielites nos maxilares, quando é possível uma análise criteriosa dos dados, os pacientes apresentam causas locais bem estabelecidas (como exodontias, lesões periapicais, periodontopatias, áreas irradiadas, doenças ósseas esclerosantes e outras) e são portadores de doenças de base como neoplasias malignas generalizadas, diabetes melito descontrolado, anemias, etilismo etc^{6,15,18,29,34,36}. Estes dois dados, ou seja, causa local e doença de base, são condições necessárias para o desenvolvimento de osteomielites nos maxilares.

Um detalhe muito importante na compreensão dos bisfosfonatos e na sua forma de ação sobre o organismo refere-se ao tipo de bisfosfonatos. Cada componente deste grupo de medicamentos tem um perfil de ação e efeitos colaterais específicos. Não se deve generalizar para todos os bisfosfonatos as características de algum tipo específico.

A experiência das pessoas que expressam afirmações do ponto de vista clínico, laboratorial e farmacológico deve ser ampla, cientificamente certificada e descomprometida de qualquer outro interesse, a não ser a busca da verdade.

Para colaborar com a maior compreensão sobre o uso dos bisfosfonatos na espécie humana, suas implicações clínicas e especificidades relacionadas à Ortodontia, alguns trabalhos poderiam ser realizados envolvendo, por exemplo:

1) *Análise de dois grupos de pacientes tratados ortodonticamente pelo mesmo operador, com os mesmos diagnósticos ortodônticos e as mesmas características pessoais, sendo que um dos grupos seria constituído por usuários de bisfosfonatos, especialmente o mais utilizado atualmente do ponto de vista clínico: o alendronato. Depois de terminado*

o tratamento, os dados comparativos poderiam oferecer conhecimentos como: influência no tempo de tratamento, na morfologia do trabeculado ósseo, alterações dos níveis de reabsorção óssea na crista óssea alveolar, alterações nos níveis de reabsorções radiculares, entre outros.

2) *Análise de dois grupos diferentes de pacientes com as mesmas características pessoais, detectando seus problemas periodontais, ósseos, pulpares e periapicais e comparando sua prevalência - sendo que um dos grupos seria de pessoas que não ingeriram qualquer medicamento e o outro constituído por usuários de bisfosfonatos. Poderia-se relacionar o tempo de tratamento, o tipo de bisfosfonato, a indicação do medicamento e o estado de saúde bucal.*

Em tudo que se refere à ciência, especialmente aos bisfosfonatos e seus efeitos sobre os maxilares, emitir opiniões pessoais, extrapolar teoricamente e basear-se em casos isolados, sem análise criteriosa e larga experiência clínica e/ou laboratorial, representa um desserviço à Odontologia e à Ortodontia.

Mecanismos de ação dos bisfosfonatos sobre a remodelação óssea

No esqueleto humano há de 1 a 3 milhões de pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras ativas. Nestes pontos, alternam-se momentos de reabsorção com outros de neoformação óssea, promovendo a renovação do esqueleto em um espaço de tempo que varia de 2 a 10 anos, conforme o local do corpo, faixa etária dos pacientes e outros fatores condicionantes, como o estilo de vida, gênero e outros. Nos estados caracterizados pela osteopenia e sua conseqüente osteoporose, há uma hiperatividade das unidades osteorremodeladoras, em especial dos clastos - que atuam diretamente sobre a superfície óssea, retirando os íons minerais pela liberação de ácidos na sua interface, via borda ativa. Ao mesmo tempo em que

desmineralizam, os clastos degradam a parte óssea orgânica, ou matriz óssea, pela liberação de enzimas proteolíticas, especialmente a collagenase. Os produtos desta desmontagem óssea - como íons, peptídeos, aminoácidos e outros componentes - são transportados para o tecido periférico pelos clastos, através de vesículas citoplasmáticas que se abrem na sua membrana celular voltada para o oposto de sua interface óssea. Este transporte citoplasmático nos clastos é conhecido como transcitose.

A remodelação óssea não envolve os dentes, apesar de estar ocorrendo a apenas 250 micrometros de distância da superfície cementária, aproximadamente. Durante os estados osteopênicos e osteoporóticos não há envolvimento das superfícies radiculares, pois estas estão protegidas pela camada cementoblástica.

Os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia, na prevenção da osteoporose humana, entre outras indicações. Ao serem incorporadas à matriz óssea, juntamente com os íons minerais, especialmente o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos tomam parte na estrutura óssea e, em futuro breve, serão reabsorvidas durante a remodelação natural do esqueleto. As moléculas de bisfosfonatos - ao serem transportadas, juntamente com os componentes isolados do osso, através do citoplasma dos clastos - induzem eventos bioquímicos capazes de iniciar a sua apoptose^{5,10,16,19,20,31,35,39,42}. Esta forma de morte natural - na qual as células são mortas por fragmentação estrutural, sem derramamento enzimático ou molecular que induza à inflamação - reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação. Desta forma, os bisfosfonatos contribuem no controle de um *turnover* ósseo acelerado, prevenindo a osteopenia e a osteoporose. Outros mecanismos de ação dos bisfosfonatos também já foram estudados e comprovados^{17,25,33,37-40,42,44,46}.

O advento dos bisfosfonatos como medicamentos utilizados nos estados osteopênicos e os-



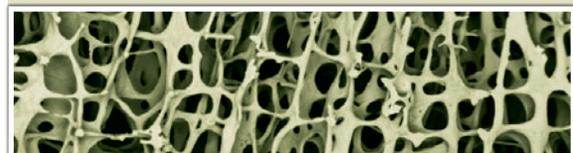
História dos bisfosfonatos

Os pirofosfatos inorgânicos são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea e a não-precipitação de fosfato de cálcio no plasma e na urina pode ser atribuída à sua atividade inibidora. Eles impedem as calcificações ectópicas nas artérias, pele e em outros órgãos. Porém, os efeitos terapêuticos não se mostravam satisfatórios, pela sua inatividade quando administradas via bucal e à rápida hidrólise pela via parenteral.

A incapacidade do pirofosfato em inibir a reabsorção óssea induziu o desenvolvimento de análogos resistentes à ação enzimática, como os bisfosfonatos. Eles contêm ligações estáveis P-C-P, em vez de ligações lábeis P-O-P, e mantêm as propriedades antidesmineralizantes do pirofosfato, mas continuam resistentes à hidrólise. A síntese pioneira ocorreu em 1865 na Alemanha, por Menschutkin². As primeiras utilizações dos pirofosfatos e bisfosfonatos foram industriais, como anticorrosivos, emolientes e preventivos da deposição de carbonato de cálcio em encanamentos. Depois, comprovou-se que eram efetivos no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio, bem como na mineralização e reabsorção óssea, iniciando-se sua utilização terapêutica. Ainda hoje os bisfosfonatos são utilizados como adesivos, anti-oxidantes, catalisadores, inibidores de corrosão, lubrificantes, aditivos para fluidos hidráulicos e combustíveis. No início da década de 60, o suíço Fleisch e colegas¹ incrementaram a utilização terapêutica dos bisfosfonatos.

Após três décadas de pesquisas, os bisfosfonatos tornaram-se indispensáveis no tratamento de doenças ósseas benignas e malignas. São potentes inibidores da reabsorção óssea e efetivos na redução das concentrações séricas de cálcio em pacientes com hipercalcemia maligna. Constituem uma importante modalidade de tratamento para metástases ósseas, reduzindo a quantidade e o índice de complicações esqueléticas do mieloma múltiplo e do câncer de mama avançado. Aliviam a dor óssea causada por metástases de vários tumores sólidos, com conseqüente aumento da qualidade de vida. Nos dias atuais, milhões de pessoas se beneficiam dos bisfosfonatos no controle da osteopenia/osteoporose.

1. FLEISCH, H.; RUSSELL, R. G. G.; BISAZ, S.; CASEY, P.; MÜHLBAUER, R. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif. Tissue Res.*, Berlin, v. 2, p. 10-10a, 1968. Supplement.
2. MENSCHUTKIN, M. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Ann. Chem. Pharm.*, [s.l.], v. 133, p. 317-320, 1865.



teoporóticos promoveu uma avalanche de publicações, incluindo revisões extensas e minuciosas. Cada detalhe deste grupo de drogas foi devidamente explorado no livro de Bijvoet et al.⁴

Os efeitos dos bisfosfonatos podem ser compreendidos em três níveis: tecidual, celular e molecular. Os bisfosfonatos reduzem a extensão das regiões em reabsorção e a profundidade nas áreas erodidas, pois diminuem a atividade clástica:

- a) inibindo o recrutamento destas células para a superfície óssea,
- b) inibindo sua atividade celular,
- c) reduzindo o seu tempo de vida pela indução à apoptose,
- d) alterando a troca mineral durante a reabsorção óssea.

Alguns dos mecanismos de ação que impedem as reabsorções ósseas são controvertidos, pois se revelam antagonistas conforme o tipo de bisfosfonato ou sua concentração. Entre esses efeitos relatados ainda destacam-se a redução da produção de ácido lático e a inibição de certas enzimas lisossomais, da síntese de prostaglandinas e da multiplicação dos macrófagos. Algumas evidências indicam até uma ação citotóxica direta sobre os clastos. A ação sobre os clastos também poderia advir, ainda, da inibição da adesão dos clastos às superfícies ósseas.

Os bisfosfonatos podem, ainda, atuar inibindo a reabsorção óssea, indiretamente, pelos osteoblastos, alterando a função dos clastos, já que estas células gerenciam as unidades osteorremodeladoras, comandando o recrutamento de clastos para as superfícies ósseas. Diversos estudos têm atribuído uma ação específica dos bisfosfonatos sobre os osteoblastos, especialmente do clodronato, que - em doses relativamente menores que as redutoras ou preventivas da reabsorção óssea - podem apresentar um efeito na diferenciação de osteoblastos, estimulando a neoformação óssea. Os bisfosfonatos promoveriam a secreção de fatores osteoblásticos que inibiram a formação de clastos e sua atividade.

Bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico

Os bisfosfonatos são reguladores da remodelação óssea descontrolada, como ocorre em alguns processos patológicos, dentre os quais o mais conhecido é a osteopenia e a osteoporose por carência estrogênica, caracterizada como típica da menopausa. Nestes pacientes, o controle na formação e na atividade dos clastos permite um reequilíbrio no processo de formação e reabsorção ósseas, essenciais para a manutenção dos ossos. Em outras palavras, os bisfosfonatos procuram restabelecer uma fisiologia óssea muito próxima da normalidade. Clinicamente, restabelece-se uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes usuários da droga. Os bisfosfonatos não são drogas anti-remodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras do processo.

Os trabalhos referentes à movimentação dentária induzida relacionada a animais e pacientes sob administração de bisfosfonatos (se considerarmos: o tipo de bisfosfonatos, a posologia, a via de administração, o tempo experimental e o modelo de movimentação dentária induzida) não afirmam e nem revelam qualquer evidência de que o uso destas drogas contra-indica o tratamento ortodôntico simultâneo^{1,2,3,7,9,11,12,20,21,26-28,30,32,43,45,47,48}. Não há suporte, metodologias, evidências e resultados que permitam esta afirmação.

Bisfosfonatos e risco de osteomielite nos maxilares durante o tratamento odontológico: mito ou realidade?

Esta idéia de que os bisfosfonatos estão associados ao aparecimento de osteomielites nos maxilares iniciou-se em pacientes cancerosos. Nas neoplasias malignas, as células tumorais liberam mediadores que simulam a ação do paratormônio e seus efeitos no tecido ósseo; isto ocorre por similitudes moleculares entre estes mediadores. Assim, em pacientes com neoplasias malignas, a reabsorção óssea está muito acelerada e a taxa sérica de cálcio elevadíssima, colocando em risco a vida do paciente e, por isto

mesmo, este estado é conhecido como hipercalemia maligna. Os bisfosfonatos conseguem controlar esta reabsorção óssea desordenada e, desta forma, diminuir ou eliminar a hipercalemia maligna^{41,50}.

Os pacientes com neoplasias malignas, geralmente, são operados cirurgicamente e recebem numerosos medicamentos, como antibióticos potentes, analgésicos e antiinflamatórios. Estes pacientes recebem, quase simultaneamente, medicamentos citostáticos e citotóxicos que atuam sobre células malignas que possam ter persistido no local da lesão ou em outras partes do corpo. Infelizmente, como efeito colateral, estes medicamentos reduzem a produção de leucócitos, nossas células de defesa, pois a medula óssea a todo tempo está produzindo, aceleradamente, estes elementos de defesa. Os medicamentos citostáticos e citotóxicos reduzem o ritmo proliferativo medular e o paciente fica com os sistemas de defesa muito debilitados^{6,18,29,34}.

Estes pacientes ainda recebem, quase simultaneamente, a radioterapia (nas suas mais diversas formas), especialmente nos locais primários de origem destas neoplasias, como quando localizam-se nos maxilares. O paciente apresenta, durante o período de tratamento das neoplasias, uma baixa capacidade reacional frente ao menor agente agressor, especialmente os microbianos. Os tecidos irradiados muito mais ainda, especialmente os ossos, nos quais a capacidade reacional diminuída predispõe os maxilares a um tipo especial de osteomielite, conhecido como osteoradionecrose. Muitos pacientes não-irradiados também apresentam, com freqüência, a osteomielite secundária ao tratamento anti-neoplásico, visto que a boca representa uma das portas de entrada mais freqüente para os microrganismos.

A osteomielite secundária nestes pacientes com neoplasias malignas - em função do explicado anteriormente - reflete uma situação há décadas conhecida e reconhecida, mas infelizmente, dada a freqüência e etiologia bastante conhecida,

banalizada e sub-reportada na literatura^{6,13}. A incorporação de bisfosfonatos nos protocolos deste tratamento antineoplásico passou a chamar a atenção de alguns profissionais, que passaram a associar a osteomielite como efeito colateral destas drogas. Isoladamente, os bisfosfonatos não revelam evidências de que predispõem à osteomielite, mas sim o estado debilitado do paciente, com seus sistemas de defesa e tecidos com baixa capacidade reacional, bem como os efeitos colaterais de citostáticos e citotóxicos, fundamentais para a terapêutica antineoplásica.

Em pacientes normais, muito menos ainda, os bisfosfonatos não têm como predispor o organismo à osteomielite mandibular ou maxilar. Os bisfosfonatos não reduzem a eficiência dos sistemas de defesa como a inflamação e a resposta imunológica.

Consultorias e *insight* sobre os bisfosfonatos na prática ortodôntica

As osteomielites nos maxilares ocorrem em dois tipos básicos de situações clínicas: a) em pacientes com doenças de base como anemia, diabetes melito descontrolado, leucemia, etilismo, imunodepressão, neoplasias malignas e outras^{6,13,29,34}; b) em pacientes com doenças ósseas esclerosantes nos maxilares - como doença de Paget, displasia cemento-óssea florida e outras.

São muito freqüentes as consultorias de profissionais nos casos em que os pacientes ingerem bisfosfonatos para controlar a remodelação óssea em osteopenias e osteoporoses, pois os profissionais "ouviram dizer" que estes pacientes estariam muito propensos à osteomielite ou que os dentes não se movimentam mais^{14,23,51,52}!

As perguntas mais freqüentes sobre os pacientes que ingerem bisfosfonatos no seu dia-a-dia são: *... Posso movimentar os dentes? ... Posso fazer uma cirurgia periodontal? ... Posso tracionar o dente não-irrompido? ... Posso colocar um implante? ... Posso extrair um dente?*

Apesar da resposta lógica ser sim, todas estas

dúvidas são idéias para numerosos trabalhos de pesquisa sobre a influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária, tanto para ensaios de natureza clínica quanto para os experimentais, como, por exemplo, as duas sugestões que mencionamos anteriormente.

Mas devemos sempre nos lembrar que:

- a) os bisfosfonatos representam um grupo de medicamentos e devemos escolher ou saber qual será utilizado, ou qual o paciente utiliza, pois cada uma destas drogas tem suas especificidades farmacológicas;
- b) os bisfosfonatos demoram para agir no organismo, pois precisam ser incorporados, inicialmente, na estrutura óssea e, somente quando a remodelação óssea afetar o esque-

leto com bisfosfonatos incorporados, as suas moléculas irão agir sobre os clastos;

- c) para a osteomielite nos maxilares se instalar esta precisa de condições sistêmicas e locais que independem da ingestão ou não dos bisfosfonatos. Pacientes sistemicamente saudáveis muitíssimo raramente apresentam osteomielites.

Por fim: os bisfosfonatos não atuam para impedir, acabar ou desregular a remodelação óssea, mas sim para modular, controlar ou reequilibrar o binômio reabsorção-neoformação óssea. Em outro extremo do mesmo raciocínio: o preocupante deveria ser a situação em que o paciente não estivesse fazendo o uso de bisfosfonatos, pois a remodelação óssea poderia estar alterada.

REFERÊNCIAS

1. ADACHI, H. et al. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v. 73, no. 8, p. 1478-1484, 1994.
2. ALATLI, I.; HELLSING, E.; HAMMARSTRÖM, L. Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate injection. **Acta Odontol. Scand.**, Oslo, v. 54, no. 2, p. 102-108, 1996.
3. ASHCRAFT, M. B.; SOUTHARD, K. A.; TOLLEY, E. A. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 102, no. 4, p. 310-319, 1992.
4. BIJVOET, O. L. M. et al. **Bisphosphonate on bones**. Amsterdam: Elsevier Science, 1995.
5. CARANO, A. et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vivo. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor, v. 85, no. 2, p. 456-461, 1990.
6. CARTSOS, V. M.; ZHU, S.; ZAVRAS, A. I. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 139, no. 1, p. 23-30, Jan. 2008.
7. COLLINS, M. K.; SINCLAIR, P. M. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 94, no. 4, p. 278-284, 1988.
8. CONSOLARO, A. **Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas**. Maringá: Dental Press, 2002.
9. ENGSTROM, C. Root resorptions during orthodontic tooth movement and bone remodelling dynamics during hypocalcaemia and treatment with bisphosphonate. In: DAVIDOVITCH, Z. **The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption**. Birmingham: Ebsco, 1988. p. 391-397, 1988.
10. FLANAGAN, A. M.; CHAMBERS, T. J. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v. 49, no. 6, p. 407-415, 1991.
11. FOUDA, N. et al. Mineralization disturbances of the developing rat molar induced by mono- and bisphosphonates. **J. Biol. Buccale**, Paris, v. 19, no. 1, p. 106-115, 1991.
12. FRACALOSI, A. C. C. **Análise da movimentação dentária induzida em ratos: influência do alendronato nas reabsorções dentárias, estudo comparativo em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação**. 2007. Dissertação (Mestrado)—Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2007.
13. HESS, L. M.; JETER, J. M.; BENHAM-HUTCHINS, M.; ALBERTS, D. S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. **Am. J. Medicine**, New York, v. 121, no. 6, p. 475-483, June 2008.
14. GRAHAM, J. W. Bisphosphonates and Orthodontics: clinical implications. **J. Clin. Orthod.**, Boulder, v. 40, no. 7, p. 425-428, July 2006.
15. GEGLER, A.; CHERUBINI, K.; FIGUEIREDO, M. A. Z.; YURGEL, L. S.; AZAMBUJA, A. A. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Rev. Bras. Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.
16. HARDT, A. B. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v. 67, no. 11, p. 1430-1433, 1988.
17. HAYASHI, S. et al. Commitment and differentiation of stem cells to the osteoclast lineage. **Biochem. Cell Biol.**, Ottawa, v. 76, no. 6, p. 911-922, 1998.
18. HESS, L. M.; JETER, J. M.; BENHAM-HUTCHINS, M.; ALBERTS, D. S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. **Am. J. Med.**, New York, v. 121, no. 6, p. 475-483, June 2008.

19. HUGHES, D. E. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. **J. Bone Miner. Res.**, Washington, D.C., v. 10, no. 10, p. 1478-1487, 1995.
20. IGARASHI, K. et al. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 106, no. 3, p. 279-289, 1994.
21. IGARASHI, K. et al. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. **J. Dent. Res.**, Alexandria, v. 75, no. 9, p. 1644-1649, 1996.
22. KAMOUN-GOLDRAT, A.; GINISTY, D.; LE MERRER, M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 116, p. 195-198, 2008.
23. KEIM, R. G. Bisphosphonates in Orthodontics. **J. Clin. Orthod.**, Boulder, v. 40, no. 7, p. 403-404, July 2006.
24. KELES, A.; GRUNES, B.; DIFURIA, C.; GAGARI, E.; SRINIVASAN, V.; DARENDELILER, M. A.; MULLER, R.; KENT JR., R.; STASHENKO, P. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 115, no. 2, p. 131-136, Apr. 2007.
25. KIM, K. J. et al. A novel bisphosphonate inhibits inflammatory bone resorption in rat osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles. **J. Orthop. Res.**, Hoboken, v. 20, no. 3, p. 499-505, 2002.
26. KIM, T. W. et al. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 115, no. 6, p. 645-653, 1999.
27. LEE, K. et al. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. **Angle Orthod.**, Appleton, v. 71, no. 4, p. 265-273, 2001.
28. MARTINS-ORTIZ, M. F. **Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas.** 2004. 191 f. Tese (Doutorado Odontologia)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2004.
29. MAVROKOKKI, T.; CHENG, A.; STEIN, B.; GOSS, A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, p. 415-423, 2007.
30. MAZZIEIRO, E. T. **Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos.** Bauru, 1999. 154p. Tese (Doutorado)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
31. MILLER, S. C.; JEE, W. S. S. The effect of dichloromethylene diphosphonate, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat. **Anat. Rec.**, New York, v. 193, no. 3, p. 439-462, 1979.
32. MIYAJIMA, K.; NAGAHARA, K.; IIZUKA, T. Orthodontic treatment for a patient after menopause. **Angle Orthod.**, Appleton, v. 66, no. 3, p. 173-180, 1996.
33. PARFITT, A. M. et al. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates (theoretical perspective). **J. Bone Miner. Res.**, Washington, D.C., v. 11, no. 2, p. 150-159, 1996.
34. PAZIANAS, M.; MILLER, P.; BLUMENTALS, W. A.; BERNAL, M.; KOTHAWALA, P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. **Clin. Ther.**, Belle Mead, v. 29, p. 1548-1558, 2007.
35. REITSMA, P. H. et al. Differential action of bisphosphonates (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MBP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor, v. 70, p. 927-933, 1982.
36. RINCHUSE, D. J.; RINCHUSE, D. J.; SOSOVICKA, M. F.; ROBISON, J. M.; PENDLETON, R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 131, p. 321-326, 2007.
37. RODAN, G. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 19, no. 1, p. 80-100, 1998.
38. RODAN, G. A. Mechanisms of action of bisphosphonates. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, Palo Alto, v. 38, p. 375-388, 1998.
39. RODAN, G. A.; FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action (Perspectives). **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor, v. 97, no. 12, p. 2692-2696, 1996.
40. ROODMAN, G. D. Cell biology of the osteoclast. **Exp. Hematol.**, Amsterdam, v. 27, no. 8, p. 1229-1241, 1999.
41. ROSS, J. R.; SAUNDERS, Y.; EDMONDS, P. M.; PATEL, S.; WONDERLING, D.; NORMAND, C.; BROADLEY, K. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. **Health Technol. Assess.**, Rockville, v. 8, no. 4, p. 1-176, 2004.
42. RUSSEL, R. G. G.; ROGERS, M. J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. **Bone**, New York, v. 25, no. 1, p. 97-106, 1999.
43. SATO, Y. et al. Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H(+)-ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement of rat molars. **Anat. Rec.**, New York, v. 260, no. 1, p. 72-80, 2000.
44. SUDA, T. et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 20, no. 3, p. 345-357, 1999.
45. TYROVOLA, J. B.; SPYROPOULOS, M. N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. **Quintessence Int.**, Berlin, v. 32, p. 365-371, 2001.
46. VASCONCELOS, D. V.; DUARTE, M. E.; MAIA, R. C. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. **Rev. Bras. Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 1, p. 45-54, 2004.
47. VERNA, C.; DALSTRA, M.; MELSEN, B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. **Eur. J. Orthod.**, Oxford, v. 22, p. 343-352, 2000.
48. WARITA, H. et al. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. **J. Jpn. Orthod. Soc.**, [s.l.], v. 51, no. 4, p. 292-301, 1992.
49. WATANABE, J.; AMIZUKA, N.; NODA, T.; OZAWA, H. Cytochemical and ultrastructural examination of apoptotic odontoclasts induced by bisphosphonate administration. **Cell Tissue Res.**, Berlin, v. 301, no. 3, p. 375-387, Sept. 2000.
50. YUEN, K. K.; SHELLEY, M.; SZE, W. M.; WILT, T.; MASON, M. D. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Chichester, v. 18, no. 4, p. 6250, Oct. 2006.
51. ZAHROWSKI, J. J. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, St. Louis, v. 131, no. 3, p. 311-320, 2007.
52. ZAHROWSKI, J. J. Bisphosphonate treatment: a present orthodontic concern calling for a proactive approach. **Am. Assoc. Orthod.**, [s.l.], 2006. p. 4-9. Disponível em: <<http://drjkouracos.org/Documents/Bisphosphonates%20and%20orthodontics.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2008.

Endereço para correspondência

Alberto Consolaro
E-mail: alberto@fob.usp.br