

A Influência dos Bisfosfonatos em Ortodontia

Claudia Badro Favero Teixeira

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 30 de maio de 2020

Claudia Badro Favero Teixeira

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

A Influência dos Bisfosfonatos em Ortodontia

Trabalho realizado sob a Orientação de Carlos Coelho

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Declaração do Orientador

Eu, "**Carlos Coelho**", com a categoria profissional de "**assistente convidado**" do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada "*A Influência dos Bisfosfonatos em Ortodontia*", do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, "**Claudia Badro Favero Teixeira**", declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 30 de maio de 2020

O Orientador



Num trabalho motivante como este, tive o apoio e incentivo de várias pessoas. Gostaria de expressar meu agradecimento àqueles que de alguma forma tornaram possível este sonho:

Ao orientador Carlos Coelho, por quem tenho profunda admiração, pela forma como orientou-me, pela atenção, disponibilidade e pertinência nas suas sugestões.

Ao meu esposo Gustavo, aos meus filhos Enzo, Oliver, Nicolas e Victoria, pelo amor, apoio, carinho e compreensão em todos os momentos, principalmente nos quais me fiz ausente, mas que estavam sempre a torcer por mim.

À minha mãe Ivone, pelo incentivo e apoio moral de sempre, a me impulsionar para as minhas conquistas.

Ao meu pai Alcyr (in memorian), médico-dentista, que foi minha inspiração nesta profissão, que me apoiou com sua sabedoria em tudo que precisei, a me incentivar todos os dias a ser melhor nesta nossa profissão, e que neste momento está feliz por mim do céu...

À minha irmã Rosana, médica-dentista, pelo companheirismo na nossa jornada em nosso consultório e ao meu irmão Marcelo (in memorian), que com sua alegria, sei que também está a vibrar por mim.

E a todos os amigos que fiz na CESPu, momentos de risada com o grupo da boleia para o Hospital de Guimarães, Andréia, Adriana, Rhanna, Fernanda, Oleksander e os demais da sala de aula.



Ao longo dos tempos é apreciável um crescimento na quantidade de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. Assim sendo, julga-se ser cada vez mais importante o conhecimento sobre a ação desse grupo de fármacos, particularmente na movimentação ortodôntica. O objetivo deste trabalho visa uma revisão integrativa da literatura sobre a influência e os riscos dos bisfosfonatos em ortodontia. Foi realizada uma busca no PubMed através da utilização das seguintes combinações de termos de pesquisa: "Bisphosphonates" AND "Orthodontic" OR "Orthodontic treatment" OR "Tooth movement", resultando em 172 artigos que após análise dos critérios de inclusão e exclusão, 15 foram selecionados para compor a presente revisão integrativa. Após análise dos dados é possível constatar que os bisfosfonatos interferem diretamente na movimentação ortodôntica, reduzindo ou mesmo inibindo a sua ocorrência e têm potencial para serem utilizados como meios auxiliares no controle de ancoragem.

Palavras-chave

Bisfosfonato, tratamento ortodôntico, movimento dentário, ortodontia.



There has been an increase in the number of patients using bisphosphonates in offices and dentistry and knowledge about the action of this group of drugs in orthodontic movement has become increasingly important. The objective of this work was to carry out an integrative review of the literature on the influence and risks of Bisphosphonates in tooth movement. A search was carried out on PubMed using the following combinations of search terms: "Bisphosphonates" AND "Orthodontic" OR "Orthodontic treatment" OR "Tooth movement", resulting in 172 articles that after analyzing the inclusion and exclusion criteria, 15 were selected to compose this integrative review. After analyzing the data, it is possible to contact that the bisphosphonates directly interfere with orthodontic movement, reducing or even inhibiting their occurrence and have the potential to be used as auxiliary means in anchorage control.

Key words

Bisphosphonates, Orthodontic treatment, Tooth movement, Orthodontic



1-INTRODUÇÃO.....	1
2- OBJETIVOS E HIPÓTESES	2
3- MATERIAIS E MÉTODO.....	2
TIPOS DE ESTUDOS	2
PERGUNTAS FOCADAS	2
MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS	3
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	3
SELEÇÃO DE ESTUDOS	4
4 -RESULTADOS.....	5
ESTÁGIO I: RESULTADOS DO BANCO DE DADOS.....	5
ETAPA II: ARTIGOS REVISADOS.....	6
ETAPA III: ARTIGOS PARA INCLUSÃO.....	6
CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	6
ÍTEM DE DADOS E COLETA	6
RESULTADOS PRINCIPAIS	6
5 -DISCUSSÃO	16
BISFOSFONATOS E A MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA	16
INFLUÊNCIA NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA EM ANIMAIS	17
ALTERAÇÕES TECIDUAIS	18
6 -CONCLUSÕES	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

Os mecanismos celulares exatos envolvidos no movimento dentário ortodôntico não são totalmente compreendidos, no entanto, sabe-se que a ação osteoclástica relacionada com a reabsorção óssea é uma atividade essencial nesse processo(1) em resposta à força aplicada, ocorrendo uma resposta tecidual no ligamento periodontal e osso alveolar.(2) Portanto, qualquer interferência na função das células osteoclásticas terá um efeito adverso na força ortodôntica aplicada sobre o dente e osso alveolar e pode resultar em menor eficiência e efetividade do tratamento ortodôntico.(2,3) Vários tipos de medicamentos podem causar esse tipo de interferência, e recentemente, uma classe de medicamentos denominada bisfosfonatos começou a aparecer com frequência na literatura médica e dentária devido ao seu potencial, tanto para uso clínico, como para causar efeitos colaterais indesejáveis.(1,2)

Na ortodontia, o uso de bisfosfonatos tem sido sugerido como um meio possível para controlar e até gerar 'ancoragem farmacológica'.(4) Embora os benefícios dos bisfosfonatos em ortodontia possam ser percebidos num futuro, as preocupações mais imediatas para os ortodontistas são seus possíveis efeitos colaterais em relação à prática clínica, relacionada com o tratamento ortodôntico nos pacientes usuários destas medicações.(5) O principal efeito colateral é uma diminuição na taxa de movimentação ortodôntica,(1,6,7) que pode resultar em uma dificuldade na finalização do caso, ou a ocorrência de osteonecrose associado a bisfosfonatos.(8)

Os bisfosfonatos são conhecidos por suprimir a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios esqueléticos caracterizados por reabsorção óssea excessiva, como osteoporose,(2,5) doença de Paget, mieloma múltiplo e alguns tipos de câncer metastático.(4,8) Essas substâncias têm a capacidade de se ligar ao tecido ósseo e permanecerem ligadas por longos períodos de tempo. O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que eles podem inibir a atividade dos osteoclastos bem como alterar a cascata inflamatória e inibir a angiogênese.(9)

Existem 2 subclasses de bisfosfonatos, distinguidas pelo tipo de cadeias laterais ligadas ao carbono central: bisfosfonatos nitrogenados e não nitrogenados. Os bisfosfonatos não nitrogenados têm potência mais baixa e inibem a função dos osteoclastos via metabolismo em metabólitos tóxicos de adenosina trifosfato. Os bisfosfonatos nitrogenados inibem uma enzima



da via biossintética do mevalonato chamada farnesil pirofosfato sintase, que por sua vez inibe a modificação enzimática de pequenas proteínas de ligação ao trifosfato de guanosina nos osteoclastos. Isso interrompe a função citoesquelética e a sinalização intracelular, o que leva à atividade osteolítica prejudicada e, eventualmente, à apoptose dos osteoclastos.(10) Os bisfosfonatos nitrogenados são muito mais potentes na inibição da atividade óssea que os não nitrogenados.(2,8)

2- Objetivos e Hipóteses

O Objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a influência e os riscos dos bisfosfonatos na movimentação ortodôntica.

3 - Materiais e Método

Tipos de estudos

Ensaio clínico randomizado (ECR), ensaios clínicos controlados (TCR), estudos em animais, estudos prospectivos e retrospectivos foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão.

Esses estudos diziam respeito ao tratamento ortodôntico para retração associado ou não a ancoragem óssea, com restrições no idioma (somente em inglês) e nenhuma restrição na idade, status de publicação e casos.

Perguntas focadas

Esta revisão integrativa concentrou-se nas seguintes perguntas:

- O resultado primário é identificar as possibilidades de os bisfosfonatos influenciarem movimentação ortodôntica.
- A utilização de bisfosfonatos durante a mecânica ortodôntica traz riscos ao tratamento ortodôntico.

Em seguida, as definições de população, intervenção, resultado e desenho do estudo (PICOs) foram desenvolvidas com base na pergunta focada da seguinte maneira:

- **População:** grupos tratados com bisfosfonatos e submetidos a forças ortodônticas.



- **Intervenção:** Uso de bisfosfonatos e movimentação ortodôntica.
- **Comparação:** diferenças em relação aos grupos controles.
- **Resultados:** quaisquer feitos sobre a movimentação ortodôntica e remodelação óssea associada.
- **Desenho do estudo:** Revisão integrativa.

Métodos de busca para identificação de estudos

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada no PUBMED (via National Library of Medicine), através da utilização das seguintes combinações de termos de pesquisa: "Bisphosphonates" AND "Orthodontic" OR "Orthodontic treatment" OR "Tooth movement".

As estratégias de pesquisa detalhadas foram as seguintes: (Tabela1)

- Bisphosphonates AND Orthodontic
- Bisphosphonates AND Orthodontic treatment
- Bisphosphonates AND Tooth movement

Tabela 01: estratégias de busca no PubMed.

Itens de pesquisa	Artigos Identificado (PubMed)	Artigos selecionados
Bisphosphonates AND Orthodontic	30	13
Bisphosphonates AND Orthodontic treatment	92	37
Bisphosphonates AND Tooth movement	52	26

Critérios de inclusão e exclusão

Critério de seleção:

Inclusão

- Artigos publicados apenas em inglês, desde janeiro de 2009 a dezembro de 2019, cobrindo um período de 10 anos.
- Estudos clínicos em humanos e em animais.
- Estudos *in vitro*.

- Estudos que avaliam a influencia do bisfosfonatos na movimentação ortodôntica.

Exclusão

- Relatos de caso.
- Estudos não relacionados com movimentação ortodôntica ou seus mecanismos.
- Trabalhos de revisão.

Seleção de estudos

Estágio I

Foi realizada uma pesquisa computadorizada no PubMed (via National Library of Medicine), de janeiro de 2009 a dezembro de 2019.

Revisão preliminar dos títulos e resumos, foi realizada para determinar se os artigos atendiam ao objetivo pretendido para o estudo. Na busca preliminar os artigos foram selecionados pelo título. Os artigos selecionados inicialmente foram inseridos no gerenciador de citações Mendeley e os duplicados foram removidos. Após a leitura do resumo se o estudo não atendesse aos critérios de inclusão, seria indicada a exclusão. Quaisquer estudos não publicados em inglês foram excluídos do estudo. No entanto, se o artigo fosse considerado limítrofe pelo revisor e não pudesse ser excluído definitivamente com base nas informações obtidas dos títulos e resumos, seriam analisados por meio de textos completos.

Estágio II

A qualidade dos estudos que preencheram os critérios de inclusão foi avaliada usando a metodologia PRISMA para risco de BIAS.

Estágio III

Dos estudos que passaram na etapa de avaliação da qualidade, uma avaliação completa foi concluída. Os resumos dos artigos incluídos foram preparados e as informações sobre o desenho do estudo, assuntos, tipo de tratamento e resultados foram organizadas em forma de tabela

As seguintes informações foram extraídas de cada estudo incluindo: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, amostras, descrição dos grupos de intervenção e comparação, resultados (eficácia do tratamento).

4 -Resultados

Estágio I: Resultados do Banco de Dados

No geral, a pesquisa bibliográfica identificou um total de 172 artigos, foram selecionados 76 através da busca primária (ESTÁGIO I) restando 50 artigos após a remoção dos artigos duplicados no gerenciador de citações Mendeley.

Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram selecionados 15 para análise posterior na revisão integrativa (Etapa II), 35 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. (Figura 1)

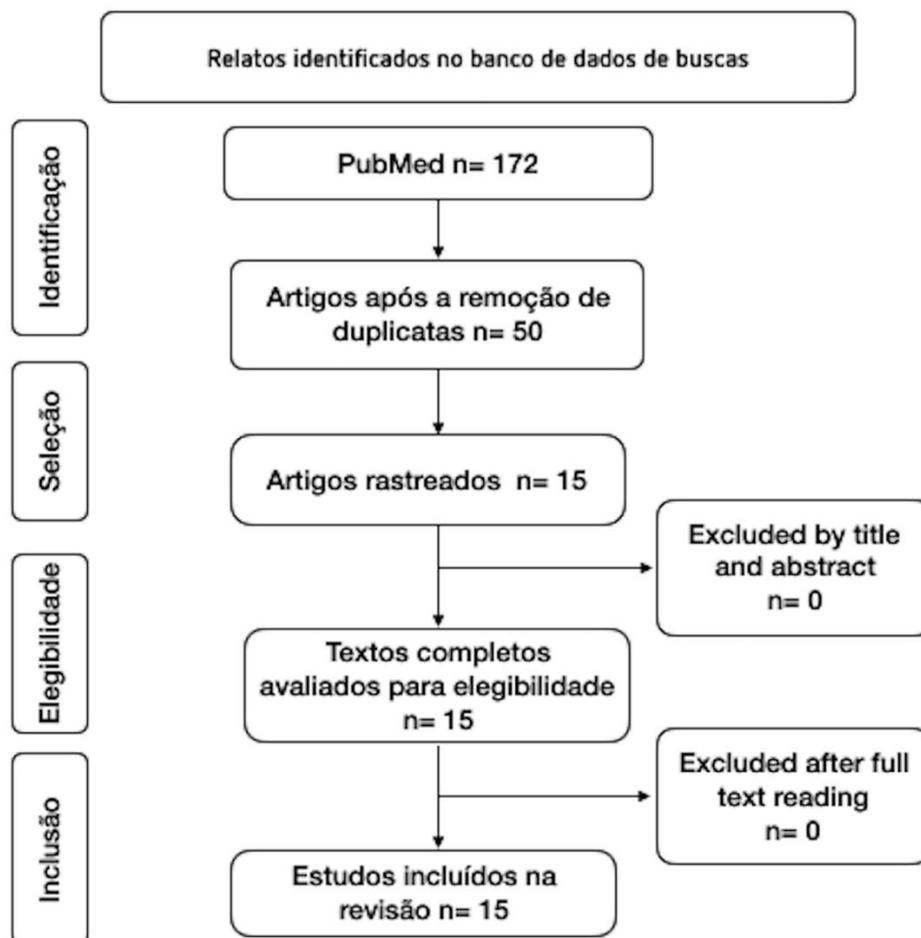


Figure 1: Fluxograma do estudo

Etapa II: Artigos revisados

No estágio II, quinze artigos foram revisados quanto à qualidade e design do estudo. Uma avaliação detalhada de cada um dos artigos a serem excluídos é apresentada nos parágrafos seguintes.

Etapa III: Artigos para Inclusão

Os artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática estão na Tabela 1. Os 50 estudos potencialmente relevantes restantes foram avaliados. Desses estudos, 35 foram excluídos por não fornecerem dados abrangentes considerando o objetivo do presente estudo.

No geral, dos 50 estudos revisados (Estágio I), 15 foram selecionados para revisão posterior (Estágio II). Por fim, 15 estudos foram incluídos na revisão integrativa (Etapa III).

Portanto, um total de 15 estudos foram incluídos em nossa revisão.

Características do estudo

Dos 15 estudos selecionados, 1 foi com seres humanos e 14 foram em animais, os bisfosfonatos utilizados como grupos de teste foram o alendronato de sódio (5 estudos), clodronato (1 estudo), zoledronato (4 estudos), ibrandronato (1 estudo) e risedronato (1 estudo). Em 3 estudos foram usados animais ovariectomizados para simular a osteoporose.

Itens de dados e coleta

A partir das matérias, foram determinadas as seguintes informações: ano de publicação, nome dos autores, desenho do estudo, número de participantes, tipo de intervenção e resultados obtidos (Tabela 2).

Resultados principais

O movimento ortodôntico é afetado pela administração de bisfosfonatos, com uma diminuição da movimentação de 58,3% (1) variando de 1,06mm no grupo controle para 0,45mm no grupo com alendronato (10) e de 99,6% para o zoledronato,(1,11) podendo resultar numa movimentação insuficiente ou inadequada.(2,8,9,12–14)



É Possível observar uma diminuição significativa da presença de osteoclastos e células inflamatórias (1,3,6,15) e da reabsorção radicular quando se realiza a aplicação de bisfosfonato (6,7,9) e pode estar associado a necrose óssea nas áreas de compressão.(3)

A utilização de bisfosfonatos de forma local adjacente à raiz dentária pode impedir o movimento dentário auxiliando na ancoragem,(4,7,12) inclusive adjacente a implantes ortodônticos.(16)

TABELA 02: Movimento ortodôntico alcançado entre os grupos tratados com Bisfosfonato e grupos controles.

Estudo	teste	Controle	Bisfosfonato	Tempo	movimento controle (SD)	movimento teste (SD)	Força utilizada
Ortega, et al (2012)(4)	15 ratos	15 ratos	Zaledronato	21 dias	0,94 (0,45) mm	0,24 (21) mm	Mola de NiTi 10g
Nakas, et al (2016)(2)	12 ratos	NA	Clodronato 10mMol 3/3 dias	21 dias	ND	97,37 (2,74)*	ND
	10 ratos		Clodronato 2.5 mMol 3/3 dias			98,25 (1,82)*	
	12 ratos		Clodronato 10 mMol 7/7 dias			98,29 (2,71)*	
	9 ratos		Clodronato 2.5 mMol 7/7 dias			100.60(2,03)*	
Sirisoontorn, et al (2012)(9)	5 ratos	5 ratos	Zaledronato	28 dias	0,35 (0,08) mm	0,36 (0,08) mm	Mola NiTi 25g
	ovariectomizado	5 ratos			0,72 (0,16) mm		
Choi, et al (2010)(7)	36 ratos	18 ratos	Clodronato 2.5 mMol	3 dias	1,57 (0,92)	1,71 (0,81) / 1,61 (0,67)	Mola NiTi 60g
			Clodronato 10 mMol	6 dias	2,00 (0,76)	2,09 (0,91) / 1,96 (0,56)	
				9 dias	2,27 (0,80)	1,99 (0,56) / 1,90 (0,46)	
				12 dias	2,81 (0,82)	2,061 (0,50) / 1,93 (0,13)	
				15 dias	2,81 (0,82)	1,91 (0,50) / 1,79(0,13)	
Frazoni, et al (2017)(1)	5 ratos (A)	5 ratos	Alendronato (A)	10 dias	0,64 mm	0,25 mm (A)	Mola de aço inoxidável 0,4N
	5 ratos (Z)		Zaledronato (Z)			0,002 mm (Z)	
Fijimura, et al (2009)(6)	ND	ND	Bisfosfonato	12 dias	126 (60) mm	61 (18) mm	Mola de NiTi 10g

Fernández-gonzález, et al (2015)(11)	12 ratos	12 ratos	Zoledronato	21 dias	0,99 (0,03) mm	0,30 (0,01) mm	Mola NiTi 50g
Salazar, et al (2015)(13)	24 ratos ovariectomizado	12 ratos ovariectomizados (OV)	Alendronato 1 mg/Kg Alendronato 2 mg/Kg	5 dias 7 dias	99 (60) μ m / 128 (66) μ m (OV) 111 (41) μ m / 197 (68) μ m (OV)	106 (59) μ m / 106 (51) μ m 103 (45) μ m / 111 (67) μ m	Molar NiTi 0,5N
Karras, et al (2009)(10)	11 ratos	11 ratos	Alendronato 7mg/Kg	2 semanas 4 semanas	0,24 (0,16) mm 1,06 (0,33) mm	0,06 (0,13) mm 0,45 (0,38) mm	mola helicoidal fechada Sentalloy 50g
Venkataramana, et al (2014)(12)	10 coelhos	10 coelhos	Ibandronato	21 dias	4,65 (0,363) mm	2,03 (0,291) mm	Mola de NiTi Sentalloy 100g

* Valores em relação ao lado controle, o valor de 100 indica igual movimento entre os sítios. Enquanto que valor menor que 100 indica diminuição no movimento no lado experimental em relação ao sítio controle.

NA = não apresenta

ND = não descrito

SD = Desvio padrão

Tabela 03 Tabela 2: Dados relevantes retirados dos estudos.

Estudo	Grupos Testes	Designer Experimental	Resultados	Conclusões
Franzoni, et al (2017)(1)	15 ratos Wistar machos. Randomizados em três grupos. 35 dias.	Grupos: <ul style="list-style-type: none">• alendronato de sódio (A);• ácido zoledrônico (Z);• Solução salina (controle (C)). Movimentação do primeiro molar superior com mola helicoidal.	Movimentação dentária: <ul style="list-style-type: none">• 58,3% menor no Grupo A e 99,6% menor no Grupo Z em comparação com o grupo controle. Histologia: <ul style="list-style-type: none">• Diminuição significativa de osteoclastos e células inflamatórias, principalmente no grupo Z.	<ul style="list-style-type: none">• O alendronato de sódio e o ácido zoledrônico têm efeitos semelhantes no tecido periodontal durante o tratamento ortodôntico em ratos.• O ácido zoledrônico pode afetar o movimento dentário ortodôntico.
Fujimura, et al (2009)(6)	6 camundongos machos de 8 semanas de idade. 12 dias.	Grupos: <ul style="list-style-type: none">• Bisfosfonato (2 mg / 20 ml) foi injetado diariamente em um local adjacente ao molar superior.• Molar contra lateral foi injetado com solução salina (Controle) Movimentação do primeiro molar superior com mola helicoidal 10 g força.	<ul style="list-style-type: none">• Os bisfosfonatos reduziram a quantidade de movimento dentário e o número de osteoclastos.• Reduziram a reabsorção radicular no lado da pressão.• Os bisfosfonatos inibem o movimento dentário ortodôntico e evitam a reabsorção radicular durante o tratamento ortodôntico.	<ul style="list-style-type: none">• Os bisfosfonatos podem ter um efeito inibidor na reabsorção radicular durante o movimento dentário ortodôntico.• Podem interromper movimento em pacientes ortodônticos em tratamento, alterando o resultado do tratamento.

<p>Lotwala, et al (2012) (8)</p>	<p>Mulheres com idade superior a 50 anos</p> <p>20 tratadas com bisfosfonatos.</p> <p>93 sem histórico de uso de bisfosfonato.</p>	<p>Estudo retrospectivo de coorte.</p> <p>Mulheres submetidas a tratamento ortodôntico entre 2002 e 2008.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma ocorrência de osteonecrose dos maxilares. • Sem discrepâncias no alinhamento dos incisivos superiores • Entre os pacientes com extrações ou espaçamento inicial, houve maior chance de fechamento incompleto do espaço. • Baixo paralelismo radicular no fim do tratamento para pacientes em uso de bisfosfonatos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de bisfosfonato está associado à tempos de tratamento mais longos entre os pacientes extracionados, maior chance de fechamento inadequado do espaço e maior chance de não se obter um paralelismo de raiz.
<p>Karras, et al (2009)(10)</p>	<p>50 Ratos Sprague-Dawley.</p> <p>2 semanas.</p> <p>4 semanas.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 mg/Kg de alendronato de sódio. • Grupo controle sem medicação. <p>Uma mola helicoidal exercendo uma força constante de 50 g.</p>	<p>Menor movimentação dentária ortodôntica no grupo alendronato comparado com o grupo controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,06 vs 0,24 mm em 2 semanas; • 0,45 vs 1,06 mm em 4 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Este estudo demonstrou uma inibição efeito da administração de alendronato no movimento dentário ortodôntico em modelo de rato.
<p>Koehne, et al (2018)(15)</p>	<p>25 ratos C57BL / 6 de 8 semanas de idade.</p> <p>2 semanas.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 ratos recebendo expansão de sutura palatina mediana e alendronato; • 10 ratos recebendo apenas expansão da sutura palatina mediana; • 5 ratos sem nenhum tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos osteoclastos nas suturas expandidas de camundongos com tratamento com Bisfosfonato. • Menos formação óssea em camundongos tratados com bisfosfonato após expansão. • A arquitetura sutural desorganizada e a cartilagem com forma irregular, no grupo tratado com bisfosfonato. • A quantidade total de expansão maxilar foi significativamente menor no grupo tratado com bisfosfonato. 	<ul style="list-style-type: none"> • A inibição da reabsorção óssea com um Bisfosfonato resulta em menor expansão da sutura e evita o restabelecimento da cartilagem sutural em camundongos.

<p>González, et al (2016)(11)</p>	<p>36 ratos Sprague. 21 dias.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo experimental 1: (zoledronato 16µg dose única); Grupo experimental 2: (OPG-Fc (5,0mg/Kg) 2x semana); Grupo controle não tratado. <p>Mola calibrada conectada em um mini-parafuso anterior.</p>	<ul style="list-style-type: none"> O grupo tratado com zoledronato o deslocamento diminuiu significativamente em relação ao grupo controle. Aos 14 e 21 dias, o grupo OPG-Fc apresentou deslocamento significativamente menor que o grupo zoledronato. RANK, Runx, vimentina, MMP-9 e metaloproteinase, foram reduzidas em animais tratados com zoledronato e até mais em animais tratados com OPG. 	<ul style="list-style-type: none"> A administração local de OPG-Fc ou zoledronato inibe reabsorção óssea e, portanto, movimento dentário. OPG-Fc foi mais eficaz que o zoledronato no bloqueio da ação dos osteoclastos.
<p>Venkataramana, et al (2014)(12)</p>	<p>Vinte coelhos, com 16 semanas de idade. 1, 7 e 14 dias.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1 (1 ml de solução salina normal); Grupo 2 ibandronato (0,3 mg/kg) localmente, mesial ao molar inferior. <p>Molas helicoidais de níquel-titânio com força de 100 g entre o molar inferior e os incisivos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Redução significativa na magnitude de movimento dentário molar superior ao Grupo 1 (controle). 	<ul style="list-style-type: none"> Retardamento do movimento dos dentes molares nos locais administrados por medicamentos, o que poderia ser benéfico a ortodontia para controlar o movimento indesejado dos dentes.
<p>Kaipatur, et al (2015)(3)</p>	<p>30 ratos Sprague-Dawley fêmeas (idade, 12 semanas)</p>	<p>Grupos:</p> <p>Pré-tratados por 12 semanas Alendronato de sódio (0,015 mg/kg por via subcutânea):</p> <ul style="list-style-type: none"> BP + TM (n = 7); BP + TM + SADc (n = 8)) <p>Pré-tratado com soro fisiológico</p> <ul style="list-style-type: none"> grupo TM (n = 7); grupo TM + SADc (n = 8). 	<ul style="list-style-type: none"> No grupo BP + TM + SADc, a decorticação alveolar seletiva acelerou o movimento dentário em 113% em 4 semanas, quando comparado ao grupo BP + TM. Presença de osteonecrose na área adjacente a SADc. O movimento dentário ocorrido não se deveu ao processo de remodelação ativo, mas à perda de osso alveolar interproximal e furca nos animais tratados com alendronato. 	<ul style="list-style-type: none"> A5lertar o profissional na realização de decorticação alveolar seletiva ou manipulação cirúrgica semelhante para acelerar o movimento dentário no indivíduo utilizando bisfosfonato.

<p>Salazar, <i>et al</i> (2015)(13)</p>	<p>48 Ratas Wistar fêmeas (Rattus norvegicus) com oito semanas de idade, com osteoporose após ovariectomia.</p>	<p>Grupos (n = 12 / grupo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovariectomizados (grupo OVX); • Ovariectomizado e tratado com alendronato de sódio a 1 mg / kg (Grupo OVX + ALN1); • Ovariectomizado e tratado com alendronato de sódio a 2 mg / kg (Grupo OVX + ALN2); • Operação simulada (controle). <p>Mola de 0,25mm com força de 0,5N.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • As maiores e menores percentagens de tecido ósseo foram encontradas no grupo controle e no grupo OVX, respectivamente. • Após cinco dias, não foram encontradas diferenças entre grupos. • Após 7 dias, percentagem óssea interradicular em OVX foi significativamente menor em comparação com outros grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A administração de alendronato reduziu a movimentação dentária nos grupos Ovariectomizado quando comparados aos não tratados grupo Ovariectomizado. • Nenhuma diferença detetável foi encontrada entre as duas dosagens utilizadas neste estudo.
<p>Sirisoontorn, <i>et al</i> (2012)(9)</p>	<p>Quinze ratos Wistar fêmeas de 10 semanas de idade.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ovariectomia, • ovariectomia + ácido zoledrônico, • controle. <p>Quatro semanas após a ovariectomia, foram aplicadas molas helicoidais de 25 g de níquel-titânio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O ácido zoledrônico inibiu significativamente mais o movimento dentário e reduziu significativamente a severidade da reabsorção radicular induzida ortodonticamente. • O grupo ovariectomia + ácido zoledrônico mostrou quase os mesmos resultados que o grupo controle em ambos, movimento dentário e reabsorção radicular induzida ortodonticamente. 	<ul style="list-style-type: none"> • O ácido zoledrônico inibe o excesso de movimento dentário ortodôntico e também reduz o risco de reabsorção radicular induzida ortodonticamente
<p>Choi, <i>et al</i> (2010)(7)</p>	<p>54 ratos Wistar 4, 7 e 17 dias.</p>	<p>Grupos (n=18):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mMol / L clodronato, • 10 mMol / L clodronato • Solução salina (controle) <p>Mola helicoidal fechada de NiTi (força, 60 g).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo clodronato (10 mMol/L) apresentou diminuição significativa do movimento dentário e percentagens área de reabsorção radicular e número de lacunas de reabsorção radicular e aumentos da superfície rotulada e taxas de aposição mineral sobre as dos grupos de clodronato e controle de (2,5 mMol/L). 	<ul style="list-style-type: none"> • Embora o clodronato possa diminuir a reabsorção radicular relacionada ao movimento dentário ortodôntico, os pacientes devem ser informados sobre uma possível diminuição na quantidade de movimento dentário e um período prolongado de tratamento ortodôntico.

<p>Ortega, et al (2012)(4)</p>	<p>30 ratos Sprague Dawley machos. 21 dias.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solução salina tamponada com fosfato; 16 mg do zoledronato. <p>Fechamento de espaço de extração com uma mola de fechamento de 10 g de níquel-titânio</p>	<ul style="list-style-type: none"> O grupo controle demonstrou movimentos dentários significativos ao longo dos 21 dias. Micro CT e observações histológicas mostraram perda óssea significativa nos locais de extração e ao redor dos segundos molares dos controles. Por outro lado, o grupo experimental teve preservação óssea e preenchimento ósseo. Não houve evidência de osteonecrose associada ao bisfosfonato em nenhuma amostra. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma dose única e pequena de zoledronato, aplicada localmente, proporcionou máxima ancoragem e impediu perda óssea.
<p>Cuairán, et al (2014)(16)</p>	<p>3 cães foxhound.</p>	<p>Os mini implantes foram aleatoriamente designados para pares bilaterais de orifícios piloto (1,1 mm):</p> <ul style="list-style-type: none"> zoledronato (n=30, grupo experimental) solução salina tamponada (n =30, grupo controle). 	<ul style="list-style-type: none"> A análise da frequência de ressonância mostrou que os mini implantes de controle eram significativamente menos estáveis que os experimentais. Após 8 semanas, havia significativamente mais osso cortical ao redor do controle do que o experimental mini implantes. Em contraste, havia significativamente mais osso trabecular em torno do experimental do que o controle Mini implantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma pequena dose de zoledronato administrada localmente manteve a estabilidade dos mini implantes principalmente devido à maior quantidade de osso trabecular ao seu redor.
<p>Wu, et al(2019)(14)</p>	<p>Quarenta e cinco ratos fêmeas Sprague-Dawley, com ovariectomias bilaterais. 3, 7 e 14 dias.</p>	<p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ovariectomizados; Ovariectomizados + Risedronato. <p>Uso de molas helicoidais de liga de níquel-titânio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Distância do movimento dentário ortodôntico e número de fosfatase ácida mais resistente ao tártaro. As células positivas para (TRAP) foram as mais altas no grupo ovariectomia, seguidas pelas do grupo ovariectomia + risedronato, nos dias 3, 7 e 14. 	<ul style="list-style-type: none"> O risedronato pode inibir a movimentação dentária ortodôntica em ratos ovariectomizados e pode funcionar por regulação da via RANK / RANK ligante / osteoprotegerina

Nakas, *et al* Sessenta ratos Wistar.
(2017)(2) 3 e 7 dias.

Grupos:

- E1 - aplicação de 10 mMol de clodronato em intervalos de 3 dias;
- E2 - aplicação de 2,5 mMol de clodronato em intervalos de 3 dias;
- E3 – aplicação de 10 mMol de clodronato em intervalos de 7 dias;
- E4 - aplicação de 2,5 mMol de clodronato em intervalos de 7 dias.

O incisivo superior esquerdo serviu como controle, com injeção de solução salina.

- Diminuição da movimentação dentária com 10 mMol em comparação com a concentração de clodronato de 2,5 mMol.
- Diminuição do movimento dentário foi observada quando 2,5 mMol de clodronato foram aplicados em intervalos de 7 versus 3 dias.

- O movimento dentário é impedido pela dosagem mais alta de clodronato, bem como pelo menor intervalo de aplicação, mesmo com doses mais baixas.
- Quando o clodronato é aplicado subperiostealmente na área radicular, diminui o movimento dentário.

5 -Discussão

Bisfosfonatos e a movimentação ortodôntica

Com o envelhecimento da população, a frequência de pacientes com muitos problemas associados a alterações físicas, em particular, mudanças no metabolismo ósseo tem aumentado nos consultórios de medicina dentária, sendo a osteoporose(17) uma das principais doenças caracterizadas por baixa massa óssea e é frequentemente associada a envelhecimento em mulheres na pós-menopausa(5). É importante considerar os efeitos dos medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose no metabolismo ósseo. Esses medicamentos incluem vitaminas D e K, calcitonina, modulador seletivo do recetor de estrogênio, preparações de estrogênio e bisfosfonatos.(5)

Os bisfosfonatos são a terapia de primeira linha para o tratamento em pacientes com osteoporose e na prevenção e tratamento das complicações esqueléticas em pacientes com cancro. Essas drogas podem ligar-se aos cristais de hidroxiapatita em uma matriz óssea mineralizada e tornar o osso mais resistente aos osteoclastos; eles também inibem a função dos osteoclastos e induzem apoptose nessas células, inibindo assim a remodelação óssea e, posteriormente, a renovação óssea é reduzida.(6) Além disso, os bisfosfonatos não apenas restringem as atividades dos osteoclastos, mas também exercem efeitos de aumento da atividade osteoblástica(14) e pode exercer ação inibitória sobre mediadores inflamatórios que afetam a cicatrização no processo de lesões ósseas.(12)

Os bisfosfonatos mostram grande afinidade pelo cálcio em osso e meia-vida intraóssea de aproximadamente 10 anos,(1) permitindo efeitos prolongados na remodelação óssea e reparo. Portanto, os usuários ainda podem ser afetados por muitos anos, mesmo após a descontinuação do medicamento.(7) As complicações conhecidas do uso de bisfosfonatos incluem diminuição da cicatrização óssea e inibição do movimento dentário. A inibição do movimento dentário pode ocorrer devido à redução da atividade osteoclástica, que limita nos ossos remodelação e reparação.(18)

O uso de bisfosfonatos em pacientes adultos aumentou; portanto, um conhecimento sobre bisfosfonatos e sua relação com o metabolismo ósseo é fundamental porque esses medicamentos podem inibir potencialmente o movimento dentário.(3) No geral, os estudos

recuperados revelaram que os bisfosfonatos apresentam influência na movimentação ortodôntica, levando a uma diminuição e até uma inibição quase completa do movimento dentário.(15)

As forças ortodônticas promovem eventos físicos e biológicos críticos na renovação óssea, como recrutamento de células inflamatórias, formação de novos vasos e remodelação do tecido ósseo.(7) Esses processos podem ser influenciados quando ocorrem concomitantemente com a administração de certos medicamentos, que inibem o progresso dos ossos. Os bisfosfonatos aumentam a densidade mineral óssea e reduzem o número de fraturas em pacientes com osteoporose e / ou osteopenia, pois são potentes supressores da atividade dos osteoclastos, atuando na inibição do recrutamento dessas células, resultando em uma diminuição na contagem de osteoclastos.(1,6) Esse processo é regulado por uma ampla variedade de fatores, incluindo as hormonas calciotrópicas (PTH, hormona da tireóide, etc.). A via dominante que regula o recrutamento de osteoclastos é o sistema RANKL / OPG, enquanto muitos fatores diferentes (RUNX) estão envolvidos na diferenciação dos osteoblastos. É também possível observar uma diminuição na contagem de RANK, Runx, vimentina, MMP-9 e metaloproteinase em animais tratados com zoledronato.(9,11)

A administração de alendronato de sódio e ácido zoledrônico, resulta numa diminuição de fatores inflamatórios indicando que eles podem deter o processo inflamatório e comprometer remodelação óssea e conseqüentemente o movimento ortodôntico sendo o ácido zoledrônico mais potente que o alendronato de sódio na inibição da movimentação ortodôntica.(1,6,9,15)

A possibilidade de redução do movimento ortodôntico devido à administração do bisfosfonato reforça a necessidade de considerar o seu uso em relação ao histórico de saúde do paciente, ao planeamento do tratamento e ao consentimento informado.(10,13)

Influência na movimentação ortodôntica em animais

Zoledronato em dose pequena, única e localizada pode promover máxima ancoragem no fechamento de espaço, além de prevenir a severa reabsorção óssea periodontal no sítio de extração. Não foi observado osteonecrose (4). Em ratos ovariectomizados, a aplicação de zoledronato gera menos reabsorção radicular (9). A aplicação de clodronato localmente próximo à área radicular reduz o movimento dentário em ratos, sendo dependente da dose e do intervalo

entre as aplicações, sendo aplicações em intervalos de 3 dias mais efetivas que aplicações em intervalo de 7 dias. (2)

O zoledronato é capaz de reduzir a reabsorção radicular em ratos ovariectomizados (9).

O risedronato é capaz de minimizar o movimento ortodôntico ou a perda de ancoragem no tratamento em pós-menopausa (14).

O clodronato reduz de forma significativa o movimento dentário em 12 e 15 dias em relação ao grupo controle. (7) O movimento dentário pode ser reduzido em 58,3% com o alendronato e 99,6% como o zoledronato (1). Uma dose única e pequena de zoledronato aplicada localmente foi suficiente para evitar uma perda significativa da estabilidade de implante ortodôntico ao longo do tempo (16).

O aumento do movimento dentário com decorticação alveolar seletiva no osso alveolar com carga de bisfosfonato foi associado a severa perda óssea interproximal e bucal, infiltração bacteriana e infiltrado inflamatório. A imagem e a histologia do TCM mostraram áreas de osso necrótico com bordas irregulares, ausência de osteócitos com lacunas vazias(3). A administração de alendronato reduziu a movimentação dentária nos grupos ovariectomizados quando comparados ao grupo ovariectomizados não tratado. O movimento dentário em ratos ovariectomizados tratados com alendronato também foi menor que o controle de ratos não ovariectomizados, porém sem diferença estatística (13).

Alterações teciduais

O sistema OPG/RANK/RANKL está relacionado com a osteoclastogênese e odontoclastogênese via balanço entre OPG e RANKL nos sítios de tensão e pressão durante o movimento ortodôntico (9). Após a injeção nos ratos ovariectomizados com risedronato, os níveis de expressão positiva do ligante RANK e da catepsina K diminuíram (14). O aumento do ligante RANK e a diminuição da osteoprotegerina aumentaram a osteoclastogênese e a reabsorção óssea por meio das vias de sinalização do fator KB mediado por proteína-quinase B e nuclear, enquanto o ligante RANK diminuído e a osteoprotegerina aumentada promoveram a formação óssea. (11,14) A TRAP, frequentemente encontrada em osteoclastos, foi considerada um marcador útil de remodelação óssea, pois promove a degradação do colágeno intracelular nos osteoclastos e, quando secretada na matriz extracelular, acelera a adesão e a migração dos osteoclastos. A catepsina K é uma citocina altamente expressa e importante nos osteoclastos que é regulada pelo

ligante RANK e, após a diferenciação dos osteoclastos, a catepsina K é secretada na área de reabsorção óssea para degradar o tecido ósseo (14).

A taxa de aposição mineral óssea é usada para descrever a rapidez com que a frente de mineralização procede durante a mineralização óssea (19). A quantificação confirmou um aumento significativo de 2,2 vezes nas células positivas para TRAP em suturas palatinas expandidas de camundongos sem tratamento com alendronato, em comparação com aquelas de animais controle não estimulados. Este aumento estava ausente nas suturas palatinas expandidas de camundongos em tratamento com alendronato (15). A movimentação dentária ocorre de forma excessiva em ratos com osteoporose, podendo ser diminuído com a utilização de bisfosfonatos (14). Diminuição da reabsorção óssea e radicular no grupo de teste com zoledronato (4).

Houve redução de osteoclastos TRAP-Positivos nos grupos tratados com bisfosfonatos (6). O ácido zoledrônico tem a capacidade de diminuir a osteoclastogênese por induzir a apoptose dos osteoclastos (9). O risedronato causa uma redução da contagem de células multinucleadas TRAP-positivas em ratos ovariectomizados (14). Os bisfosfonatos diminuíram a formação de osteoclastos induzidos pela força ortodôntica, que inibiu o movimento dentário em camundongos. Os bisfosfonatos também impediram a reabsorção radicular associada ao movimento dentário ortodôntico. Esses resultados sugerem que o Bisfosfonato pode ser útil no controle do movimento dentário ortodôntico e como um inibidor candidato da reabsorção radicular durante o movimento dentário ortodôntico. Por outro lado, é possível que o movimento dentário ortodôntico em pacientes em uso de bisfosfonatos possa ser interrompido (6).

6 -Conclusões

Pacientes tratados ortodonticamente com extrações e que fazem uso de bisfosfonatos têm um tempo de tratamento aumentado além de apresentar maiores dificuldades na finalização da correção.

O uso de bisfosfonatos em modelos animais influenciou a movimentação ortodôntica, retardando o movimento, além de reduzir a taxa de reabsorção radicular.

O uso de bisfosfonatos de forma local pode ser no futuro umas das formas para se obter uma ancoragem farmacológica, devido a sua capacidade de inibir o movimento dentário.



Referências bibliográficas

1. Franzoni JS, Soares FMP, Zaniboni E, Vedovello Filho M, Santamaria MP, dos Santos GMT, et al. Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in orthodontic movement. *Orthod Craniofacial Res.* 2017;20(3):164–9.
2. Nakas E, Lauc T, Tiro A, Dzimidzic V, Zukanovic A, Franic M, et al. Dose- and time-dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement. *Bosn J basic Med Sci.* 2017 Feb;17(1):23–8.
3. Kaipatur N, Major P, Stevenson T, Pehowich D, Adeeb S, Doschak M. Impact of selective alveolar decortication on bisphosphonate burdened alveolar bone during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2015;60(11):1681–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.08.008>
4. Ortega AJ, Campbell PM, Hinton R, Naidu A, Buschang PH. Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2012 Dec;142(6):780–91.
5. Hashimoto M, Hotokezaka H, Sirisoontorn I, Nakano T, Arita K, Tanaka M, et al. The effect of bone morphometric changes on orthodontic tooth movement in an osteoporotic animal model. *Angle Orthod.* 2013 Sep;83(5):766–73.
6. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod.* 2009;31(6):572–7.
7. Choi J, Baek S-H, Lee J-I, Chang Y-I. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod its Const Soc Am Board Orthod.* 2010 Nov;138(5):548.e1-8; discussion 548-9.
8. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2012;142(5):625-634.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.05.019>



9. Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapornlarp S, Darendeliler MA, et al. Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod its Const Soc Am Board Orthod*. 2012 May;141(5):563–73.
10. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod its Const Soc Am Board Orthod*. 2009 Dec;136(6):843–7.
11. Fernández-González FJ, López-Caballo JL, Cañigral A, Menéndez-Díaz I, Brizuela A, de Cos FJ, et al. Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofacial Res*. 2016;19(1):54–64.
12. Venkataramana V, Sathesh Kumar S, Vishnuvardhan Reddy B, Sreekanth Cherukuri A, Raja Sigamani K, Chandrasekhar G. Administration of bisphosphonate (ibandronate) impedes molar tooth movement in rabbits: A radiographic assessment. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(SUPPL. 1):165–71.
13. Salazar M, Hernandez L, Ramos AL, Salazar BDO, Micheletti KR, Paranhos LR, et al. Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*. 2015;60(5):776–81.
14. Wu D, Meng B, Cheng Y, Gan L, Huang P, Cao Y. The effect of risedronate on orthodontic tooth movement in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2019;105(56):59–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.06.007>
15. Koehne T, Kahl-Nieke B, Amling M, Korbmacher-Steiner H. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates interferes with orthodontically induced midpalatal suture expansion in mice. *Clin Oral Investig*. 2018 Jul;22(6):2345–51.
16. Cuairán C, Campbell PM, Kontogiorgos E, Taylor RW, Melo AC, Buschang PH. Local application of zoledronate enhances miniscrew implant stability in dogs. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2014;145(6):737–49.
17. Toro EJ, Zuo J, Gutierrez A, La Rosa RL, Gawron AJ, Bradaschia-Correa V, et al. Bis-enoxacin inhibits bone resorption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2013



18. Venkataramana V, Chidambaram S, Reddy BV, Goud EVSS, Arafath M, Krishnan S. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count: An Animal Study. *J Int oral Heal JIOH*. 2014 Apr;6(2):1–8.
19. Verna C, Dalstra M, Melsen B. Bone turnover rate in rats does not influence root resorption induced by orthodontic treatment. *Eur J Orthod*. 2003 Aug;25(4):359–63.