SOCIEDADE PAULISTA DE ORTODONTIA
FLAVIA NUNES SCUDELER

A INFLUÊNCIA DO USO DOS BISFOSFONATOS NA ORTODONTIA

SÃO PAULO – SP
2022

FLAVIA NUNES SCUDELER

A INFLUÊNCIA DO USO DOS BISFOSFONATOS NA ORTODONTIA

Monografia apresentada ao curso de especialização em Ortodontia da Sociedade Paulista de Ortodontia como pré-requisito para a obtenção do título de especialista em Ortodontia

Orientador: professor Dr. Rubens Simões de Lima

SÃO PAULO – SP
2022

RESUMO

Tem crescido muito a procura de tratamento ortodôntico por pacientes com idade mais avançada. Devido a isso, o dentista deve dominar, além da técnica correta para movimentação dentária, os medicamentos e doenças sistêmicas que podem influenciar no tratamento. Um dos medicamentos em crescente uso é a classe de Bisfosfonatos. Esse medicamento é usado como inibidor de doenças ósseas e amplamente no tratamento de osteoporose/osteopenia pós menopausa. Os Bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea, processo fundamental para a movimentação dentária induzida. Este trabalho teve como finalidade, por meio de uma revisão de literatura, abordar os efeitos dos bisfosfonatos na cavidade bucal e suas interferências no tratamento ortodôntico.

Palavras-Chave: Bisfosfonatos, Movimentação ortodôntica, Tratamento ortodôntico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 4
2 REVISÃO DE LITERATURA.....
2.1. Bisfosfonatos..... 6
2.2. Bisfosfonato e seu mecanismo de ação..... 8
2.3. Bisfosfonatos e seus efeitos na cavidade bucal..... 8
2.4. Bisfosfonatos na ortodontia..... 12
3 DISCUSSÃO..... 15
4 CONCLUSÃO..... 18
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 19
6 GLOSSÁRIO..... 25
7 ABSTRACT..... 26

1- INTRODUÇÃO

A ortodontia tem conhecimento sobre a necessidade da saúde do periodonto (gengiva, cemento, osso alveolar e ligamento periodontal) para o sucesso da movimentação dentária induzida. Um periodonto inflamado interfere na remodelação óssea implícita numa movimentação dentária e desencadear perda óssea e mobilidade do dente (ROCHA DV et al, 2005).

Sabemos que, atualmente, não existe idade ideal para um tratamento ortodôntico e cada vez mais, pacientes adultos tem aderido à ortodontia, especificamente, para posterior reabilitação bucal com próteses e implantes; e se antes, o nosso público-alvo era apenas crianças e jovens, hoje, encaramos pacientes com doenças de base e estamos frente a necessidade de avaliar e dominar variáveis como o emprego de medicamentos, condições sistêmicas e locais (ROCHA DV et al, 2005; SANTAMARIA JR.,2009).

Um medicamento que despertou a preocupação no dia a dia do consultório e por consequência a necessidade de estudos mais aprofundados sobre o seu efeito na cavidade bucal, foi o Bisfosfonato. Esse fármaco pode acarretar osteonecrose dos maxilares, contraindicando procedimentos de exodontias e reabilitações com implantes dentários, por exemplo. Tal preocupação se deve ao fato dessa classe de fármacos interferir no processo de remodelação óssea (ENGSTROM et al.,1988; IGARASHI et al.,1994; LEE et al. 2001; LIU et al., 2004; VASCONCELLOS, DV et al, 2004; FRACALOSSI ACC, 2007; FUJIMURA et al., 2009; SANTAMARIA JUNIOR M, 2009; KARRAS, 2009; ORTEGA et al., 2012; FERNANDEZ, 2016; GONZALES et al., 2016;; SHOJI et al., 2010; SIRISOONTORN, et al. 2012; KAIPATUR, et al., 2013; TORO et al., 2013; VENKATARAMANA et al. 2014), indispensável para a movimentação ortodôntica.

Os bisfosfonatos são comumente usados para o tratamento de osteopenia/osteoporose por agir na inibição da reabsorção óssea. (FRACALOSSI ACC, 2007), além do tratamento para doenças ósseas benignas e malignas, hipercalcemia maligna, doença de Paget, metástases ósseas e alívio dos sintomas

da osteogênese imperfeita (SANTAMARIA JUNIOR M, 2009; VASCONCELLOS, DV et al, 2004; EZRA e GOLOMB 2000)

Para ocorrer a movimentação induzida em um tratamento ortodôntico precisa acontecer a reabsorção óssea no lado de compressão do ligamento periodontal e em contrapartida, a neoformação óssea no lado do estiramento do ligamento (CONSOLARO A,1999; CUOGHI O,1997; SANTAMARIA JR., 2009). Por este medicamento agir diretamente na inibição da reabsorção óssea, tem-se a hipótese de que ele interfira no processo de movimentação dentária e no equilíbrio do processo de reabsorção-neoformação do osso alveolar. Por meio deste trabalho, nos propomos a fazer uma revisão de literatura, abordando a influência dos bisfosfonatos na qualidade e velocidade da movimentação ortodôntica.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são fármacos reguladores da remodelação óssea que vem sendo usados, desde 1960, na profilaxia e tratamento de uma variedade de doenças de metabolismo ósseo tanto benigna quanto maligna, como a Hipercalcemia Maligna, Doença de Paget, Mieloma Múltiplo e metástases ósseas, reduzindo, consideravelmente, a quantidade e a taxa de complicações esqueléticas e dor óssea. Na atualidade, é amplamente utilizado no controle da osteopenia e osteoporose pós-menopausal (MARTINS-ORTIZ M F, 2004; VASCONCELLOS, D. V et al, 2004)

Possuem uma ligação P-C-P em sua estrutura e são análogos químicos da substancia endógena Pirofosfato (P-O-P). Os Pirofosfatos são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea e impedem calcificações ectópicas nas artérias, peles e órgãos. (MARTINS-ORTIZ M F, 2004; CONSOLARO A, 1999, CONSOLARO M.O, 2008)

O Pirofosfato começou a ser utilizado na indústria em 1865 como anticorrosivos, emolientes e preventivos da deposição de carbonato de cálcio em encanamentos. Observados seus benefícios, os Pirofosfatos foram empregados na medicina, porém, pela sua rápida hidrólise enzimática, era ineficiente para a administração tanto por via bucal quanto parenteral. Como fator resolutivo, esse composto químico foi modificado, originando seu análogo sintético: os Bisfosfonatos (MARTINS-ORTIZ M F, 2004; CONSOLARO A, CONSOLARO MO, 2008).

Os bisfosfonatos podem ser administrados via bucal, embora perca grande efetividade pois apresentam baixa absorção intestinal (geralmente inferior a 1% da dose administrada) devido ao fato de serem pouco lipofílicos o que dificulta o transporte através do epitélio e daí serem recomendados para uso endovenoso. (CREMERS & PAPAPOULOS 2011). Nas administrações intraperitoniais, intramusculares e subcutâneas, ocorrem irritações locais e a destruição tecidual

na região das injeções, o que as contra-indicam. Os BP's são parcialmente ligados aos tecidos ósseos , sendo o restante, excretado pelos rins. Uma vez ligado ao tecido ósseo, essas moléculas só serão liberadas quando a estrutura mineralizada, ao qual estão ligadas, sofrer reabsorção (MARTINS-ORTIZ MF, 2004). Sendo assim, os Bisfosfonatos podem ficar incorporados a matriz óssea por até dez anos, devido a sua estrutura química (PAPOULOS 2008).

Os bisfosfonatos ligam-se a matriz óssea preferencialmente nos lugares de alto turn over, ou seja, quanto mais reabsorção/aposição, maior é sua ligação e distribuição no osso que não é homogênea. O efeito terapêutico dessas moléculas não é imediato ao consumo, uma vez que só agem quando o tecido ósseo com as moléculas já incorporadas é reabsorvido e então, os bisfosfonatos liberados. Do mesmo modo que a efetividade da droga não é imediata, os efeitos perpetuam por algum tempo (mais que seis meses) após a interrupção do tratamento (MARTINS-ORTIZ MF, 2004).

Embora, todos os bisfosfonatos regulem a remodelação óssea acelerada e desordenada, o mecanismo de ação, a dosagem e efeitos colaterais dependem do tipo de farmaco. Os que merecem destaque (por ordem crescente de potência anti-reabsortiva) são: Etidronato, Clodronato, Tiludronato, Pamidronato, Zoledronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Olpadronato. O mais utilizado terapeuticamente é o Alendronato (MARTINS-ORTIZ M F, 2004)

As reações adversas mais comumente relatadas em decorrência da utilização dos bisfosfonatos incluem desconfortos gástricos e diarréia. Seu uso prolongado, segundo alguns relatos antigos utilizando altas dosagens, sugere a possibilidade de atrofia do timo e dos tecidos linfóides periféricos, com supressão do sistema imune, ao desenvolvimento de potencial nefrotóxico, urticárias, dores abdominais, dores de cabeça, infecções nas vias aéreas superiores, lesões pulmonares, tromboflebites e, paradoxalmente, à inibição da mineralização normal dos ossos, que por sua vez aumenta o risco de fraturas. A intoxicação aguda pode levar a quadros de hipocalcemia e seus efeitos variam de acordo com a velocidade da infusão. Altas doses do medicamento provocaram anemia, trombocitopenia e leucemia em animais de laboratório. Essas reações diversificam-se de acordo com o tipo de bisfosfonato utilizado, a dose

administrada, o tempo de tratamento e a via de administração (MARTINS-ORTIZ M F, 2004; CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

2.2 Bisfosfonato e o seu mecanismo de ação

Os Bisfosfonatos são potenciais inibidores da reabsorção óssea. Atuam modulando a reabsorção descontrolada. São incorporados à matriz óssea e tem efeito apenas quando essas são reabsorvidas, liberando os fármacos. Portanto, essas moléculas têm maior ação em áreas de intenso turn over. O potencial efeito antirreabsortivo envolve vários mecanismos e a ação dessas drogas é a nível celular, tecidual e molecular (MARTINS-ORTIZ M F, 2004; CONSOLARO A, 1999 e CONSOLARO MO, 2008; SANTAMARIA JR.,2009).

São diversos os mecanismos de ação dos bisfosfonatos para inibir a reabsorção óssea, podendo agir no recrutamento dos osteoclastos e osteoblastos, na função e até na poptose dos clastos, na inibição/redução de enzimas lisossomais, acido láctico, síntese de prostaglandinas e multiplicação dos macrófagos (MARTINS-ORTIZ M F, 2004; CONSOLARO A, 1999 e CONSOLARO MO, 2008; SANTAMARIA JR.,2009).

2.3 Bisfosfonatos e seus efeitos na cavidade bucal

Com o frequente uso dos Bisfosfonatos em doenças ósseas sistêmicas e principalmente, no controle da osteopenia e osteoporose, o cirurgião dentista deve ficar atento aos efeitos secundários desses medicamentos na cavidade bucal. Para isso, várias pesquisas in vivo e in vitro foram realizadas a fim de observar e descrever melhor esses eventos. Dentre os resultados, encontramos na literatura (MÜHLEMANN et al.,1970; REGOLATI et al.,1970; GUGGENHEIM,1970; STURZENBERGER, 1971; LEONARD, 1979; GOTCHER, 1981; SIMMELINK,

1987; SCHMIDT et al.,1987; ENGSTROM et al.,1988; FOUDA,1989; OGAWA et al.,1989; WEILE et al.,1993; TAKANO et al., 1998;; SOMMERCORN et al.,2000; WEINREB et al.,1994; WESSELINK et al., 1994; IGARASHI et al.,1994; REDDY et al., 1995; LIEWEHR et al. 1995; KAYNAK et al.,2000; LEE et al. 2001; TANI-ISHII et al.,2003; LIU et al., 2004; MARTINS-ORTIZ, 2004;VASCONCELLOS, DV et al, 2004; FRACALOSSI ACC, 2007; FUJIMURA et al., 2009; SANTAMARIA JUNIOR M, 2009; KARRAS, 2009; SHOJI et al., 2010; ORTEGA et al., 2012; SIRISOONTORN, et al. 2012; KAIPATUR, et al., 2013; TORO et al., 2013; VENKATARAMANA et al. 2014; FERNANDEZ, 2016; GONZALES et al., 2016), alguns efeitos como controle da perda óssea causada por doença periodontal, alterações na formação de esmalte, dentina e cemento, diminuição da reabsorção radicular, interferência na movimentação ortodôntica, provável ancoragem dentaria e anquilose, além da diminuição a formação de cálculos. Em contrapartida, pode trazer complicações como a osteonecrose dos maxilares, inviabilizando ou até contraindicando procedimentos como exodontias, reabilitações com implantes e cirurgias periodontais (SANTAMARIA JR.,2009)

MÜHLEMANN e AESCHBACHER em 1970 estudaram os efeitos do etidronato nos processos de remineralização do esmalte dos dentes e observaram a inibição da remineralização dos dentes do grupo tratado com bisfosfonatos.

Ainda nesse ano, REGOLATI e HOTZ (1970), avaliaram a influência dos pirofosfatos e dos bisfosfonatos na absorção do flúor pela hidroxiapatita e verificaram menor absorção do flúor quando a hidroxiapatita era exposta simultaneamente ao fluoreto de sódio associado ao pirofosfato e ao etidronato ou quando foi pré-tratada com etidronato e, posteriormente, exposta ao flúor.

REGOLATI e MÜHLEMANN (1970) a fim de estudarem os efeitos do etidronato na incidência de cáries, na absorção do flúor e no grau de dissolução das superfícies dos molares de ratos, encontraram como resultado da pesquisa, grande inibição da formação de cálculo e também a diminuição da solubilidade da superfície dos molares no grupo tratado com etidronato.

Em relação à retenção do flúor, houve um aumento da liberação desse íon ao ser administrado concomitantemente ao bisfosfonato, e uma diminuição após a administração de etidronato isoladamente.

REGOLATI (1970) et al também observaram através do experimento, uma diminuição na formação de cálculo gengival.

Já GUGGENHEIM, no mesmo ano de 1970, avaliou a influência do Etidronato em culturas de estreptococos bucais. Concluiu-se que a ação antibactericída do bisfosfonato foi bastante discreta.

STURZENBERGER et al., em 1971, incorporaram 3% de etidronato dissódico em dentifrícios e forneceram a 64 pacientes, com predisposição a formação de cálculo, para uso sem restrições. Após seis meses, notou-se uma importante diminuição na formação de cálculos e também a remoção de cálculos já existentes. Nenhum efeito adverso nos tecidos moles foi observado.

Em 1979, LEONARD et al., confirmaram que o Clodronato preveniu a perda óssea alveolar em ratos susceptíveis a doença periodontal. Esse mesmo resultado também foi observado por GOTCHER em 1981.

SIMMELINK, em 1987, verificou o efeito de diversos tipos de bisfosfonatos sobre o esmalte em formação e teve como resultado, danos e alterações no processo de formação.

No mesmo ano, SCHMIDT e ROWE (1987) avaliaram a influência da administração de Clodronato no controle da perda do osso alveolar nas doenças periodontais induzidas em ratos. Os resultados comprovaram a inibição da reabsorção do osso alveolar no grupo tratado com o bisfosfonatos. Resultados semelhantes foram observados por KAYNAK et al. em 2000 e TANI-ISHII et al. em 2003.

O desenvolvimento de tecidos dentários sob a influência de bisfosfonatos foi o objetivo de estudo de FOUDA et al. (1989) e OGAWA et al.(1989). Para isso, ratos foram expostos ao etidronato e clodronato e outros somente ao etidronato, respectivamente. Ambos os estudos tiveram como

resultado, alterações deletérias de desenvolvimento no esmalte e dentina como hipomineralização e hipoplasias. Em contrapartida, TAKANO et al., em 1998, não observaram alterações na dentina sob a utilização de etidronato.

WEILE et al., em 1993, atingiram os mesmos resultados. Já SOMMERCORN et al., em 2000, notou uma aceleração da formação de dentina, in vitro, quando em contato com os alendronatos.

WEINREB et al. em 1994, observou a eficiência do alendronato na redução de perda óssea alveolar em macacos com doença periodontal.

WESSELINK e BEERTSEN, ainda em 1994, com a administração de etidronato, notaram a diminuição do espaço do ligamento periodontal. Houve a anquilose dentária após o trigésimo dia, predominantemente nas áreas interradiculares e ao redor dos dentes sem antagonistas. WESSELING e BEERSEN (1994) avaliaram os eventos subsequentes da interrupção do etidronato no ligamento periodontal. Puderam observar a regressão da anquilose e depósito de nova camada de cemento.

Por meio de modelos experimentais de cães da raça Beagle, REDDY et al., em 1995 acompanharam os efeitos dos alendronatos na progressão da doença periodontal. Observou uma menor perda de inserção gengival e mobilidade dentaria nos grupos que utilizaram bisfosfonatos.

No mesmo ano, LIEWEHR et al. (1995) encontraram reabsorção radicular menor quando uso de alendronato. Resultados semelhantes foram observados por ENGSTROM ainda em 1988.

Em um trabalho mais recente, em 2004, MARTINS-ORTIZ MF observou os mesmos resultados na reabsorção radicular de dentes com alendronato incorporado a estrutura radicular desde a rizogênese. Porém, indo em direção contrária aos resultados dos autores já citados nessa revisão de literatura, o alendronato incorporado ao osso, não interferiu na movimentação ortodôntica já que não interfere nas propriedades mecânicas do osso.

2.4. Bisfosfonatos na ortodontia

Dentre muitos efeitos dos bisfosfonatos na cavidade bucal, alguns específicamente podem influenciar diretamente na qualidade do tratamento ortodôntico. Devido ao crescente número de pacientes em terapêutica com essas drogas e o efeito já descrito dos bisfosfonatos sobre a inibição da reabsorção óssea, originou-se a preocupação de avaliar, descrever e prever a influência deles na movimentação dentaria induzida, já que esta ocorre por reabsorção na área de compressão e aposição óssea na área de estiramento (SANTAMARIA JR, 2009)

Em 1988, ENGSTROM já havia obtido o resultado, através de pesquisa em gatos com hipocalcemia e submetidos a tratamento com bisfosfonatos durante movimento dentário induzido: essas drogas diminuiam o movimento dentário, porém, as reabsorções eram menos frequentes. Resultados semelhantes quanto a movimentação com o uso de etidronato foram observados por WARITA et al. em 1992 e do alendronato por IGARASHI et al. em 1994 , onde apresentou uma movimentação 40% menor, porém uma recidiva 50% menor, sugerindo um efeito benéfico na ancoragem e contenção de dentes tratados ortodonticamente.

ADACHI et al., em 1994, sugeriram que a aplicação tópica de risendronato pode prevenir reabsorções dentárias após a aplicação da força ortodôntica. Ainda nesse ano, IGARASHI et al.(1994) concluíram que a aplicação sistêmica de Bisfosfonatos podem reduzir a movimentação ortodôntica e aumentar a estabilidade do movimento após a conclusão do tratamento; a aplicação local também reduz a movimentação induzida.

A diminuição da recidiva foi evidente nos estudos de KIM et al. em 1999 sob a administração de palmidronato em dose única.

MAZZIEIRO, ainda em 1999, não encontrou alterações morfológicas do osso alveolar, do ligamento periodontal e do cemento em dentes de ratos durante o movimento dentário induzido.

LEE et al. em 2001, com o intuito de investigar os efeitos dos bisfosfonatos na remodelação da sutura palatina em ratos após a expansão rápida da maxila, concluíram que o uso de bisfosfonatos combinado com o uso de contenção mecânica, podem trazer uma maior estabilidade ao caso.

LIU et al. em 2004, através de aplicações locais de clodronato em dentes de ratos, analisaram o efeito dessa droga na movimentação ortodôntica, e puderam concluir, como esperado, que a droga reduziu a movimentação e a reabsorção radicular. Resultados semelhantes foram observados por CHOI et al., 2010 .

FUJIMURA et al., 2009, também tiveram como meta o estudo dos efeitos dos bisfosfonatos sobre a reabsorção e movimentação dentaria induzida e obtiveram como resultado, a diminuição de ambas quando aplicado a droga localmente.

ORTEGA et al. (2012) e FERNANDEZ (2016) avaliaram a administração local de ácido zoledrônico em molares de ratos e seus efeitos na ancoragem dentaria pós movimentação ortodôntica em sítios pós-extração. Esse fármaco reduziu a movimentação ortodôntica nessa região, porém, sem osteonecrose.

O ácido Zoledrônico também foi usado localmente na pesquisa de GONZALES et al., 2016, e seus efeitos na movimentação ortodôntica e no ligamento periodontal. A administração dessa droga diminuiu a movimentação dentária ao reduzir a reabsorção óssea.

Já os efeitos da aplicação sistêmica de bisfosfonatos foram estudados por vários autores:

Em 2009, KARRAS et al., propuseram estudar o efeito do alendronato sobre a movimentação ortodôntica em ratos. Concluíram que o fármaco inibiu a movimentação dentaria em 75% após duas semanas e em 58% após 4 semanas.

Esses resultados também foram observados por SHOJI et al., 2010, porém o Alendronato reduziu o movimento dentário apenas nos camundongos

OPG -/-, que mimetiza uma condição de animal osteoporótico. Já nos animais normais, não houve alterações.

Em contrapartida, também em 2009 em um estudo com alendronato, SANTAMARIA concluiu que a droga não alterou significantemente a qualidade óssea alveolar e não influenciou os fenômenos biológicos da movimentação.

A reabsorção radicular foi foco de estudo para SIRISOONTORN, et al. 2012. Os autores aplicaram sistemicamente ácido zoledronio em ratas osteoporóticas submetidas a movimentação ortodôntica. Obtiveram como resultado, a redução na reabsorção radicular e da movimentação dentária induzida.

Em 2013, KAIPATUR, et al., comprovaram o efeito inibitório da movimentação ortodôntica pelo uso prolongado de alendronato. O mesmo ocorreu com SALAZAR, et al. 2015.

Na direção dos resultados já descritos por outros autores, também concluíram que o medicamento inibe a reabsorção óssea e reduz a movimentação induzida. TORO et al., 2013 obtiveram resultados semelhantes com a substância Bis-enoxacin e o alendronato e VENKATARAMANA et al. 2014 com palmidronato.

3- DISCUSSÃO

A fim de se certificar da segurança da movimentação dentária induzida em pacientes em uso de Bisfosfonatos, diversos autores estudaram o efeito do medicamento na cavidade bucal e sua interferência no tratamento ortodôntico.

Como já previsto, muitos autores concluíram que o uso de bisfosfonatos, local ou sistêmico, afetou a velocidade de movimentação ortodôntica, tornando-a mais lenta, pelo fato de inibir a reabsorção do osso (ENGSTROM, 1988; WARITA et al.,1992; IGARASHI et al.,1994; LIU et al.,2004; FUJIMURA et al., 2009; KARRAS et al.,2009; SHOJI et al., 2010; ORTEGA et al., 2012; KAIPATUR, 2013; FERNANDEZ, 2016; GONZALES et al., 2016; SALAZAR, et al.,2015; TORO et al., 2013; VENKATARAMANA et al. 2014.

Resultados que contrapõem a estes, ou seja, sem modificação na velocidade de movimentação dentária induzida foram encontrados por MAZZIEIRO,1999; SANTAMARIA, 2009; MARTINS-ORTIZ MF, 2004 e CONSOLARO,2008. Essa diferença de resultados pode ser devido a ausência de padrão de metodologia e tipo de bisfosfonato.

Foram observados por meio de estudos in vivo/ in vitro, benefícios do fármaco que podem proporcionar uma ortodontia mais segura e eficiente como a diminuição de reabsorção radicular (ENGSTROM, 1988; ADACHI et al.,1994; IGARASHI et al.,1994; LIU et al.,2004; FUJIMURA et al., 2009; SIRISOONTORN, et al., 2012; LIEWEHR et al.,1995; MARTINS-ORTIZ MF, 2004) e a anquilose, que favoreceria a ancoragem e estabilidade do tratamento (IGARASHI et al.,1994; WESSELINK e BEERTSEN,1994; KIM et al.,1999; LEE et al. em 2001).

Outras interferências favoreceriam a saúde bucal tais como a diminuição na formação de cálculos (REGOLATI e MÜHLEMANN,1970; REGOLATI,1970; STURZENBERGER et al.,1971; WEINREB et al.,1994), redução da desmineralização do esmalte (REGOLATI e MÜHLEMANN,1970) e diminuição de perda óssea (LEONARD et al.,1979; SCHMIDT e ROWE,1987; REDDY et al.,1995; KAYNAK et al.,2000; TANI-ISHII et al.,2003).

Relatos de casos clínicos expuseram a finalização e qualidade do tratamento ortodôntico em pacientes em uso de Bisfosfonatos (SANTAMARIA JR.,2009, CONSOLARO,2008)

Pudemos observar diferentes resultados, principalmente em relação à interferência da movimentação dentária induzida. Os resultados questionáveis se devem a ausência de padrão na metodologia, como dosagem, forma de administração, tempo e tipo de bisfosfonato usado, lembrando que cada BFs tem sua toxicidade e efeito.

Apesar dos resultados positivos obtidos e que auxiliariam em uma ortodontia mais segura, os bisfosfonatos devem estar incorporados ao tecido para que tenham efeito. Portanto, o fármaco deveria ser administrado no período de formação da raiz e cemento (MARTINS-ORTIZ M F, 2004), já que esses tecidos não sofrem remodelação (CONSOLARO A, 2002). Administrar o Bisfosfonato na época de risogênese dos dentes permanentes é inviável por, atualmente, não se conhecer claramente os efeitos e a segurança desses medicamentos administrados nessa idade (início aos 3 anos). Aliás, administrar Bisfosfonatos somente para auxiliar no tratamento ortodôntico é imprudente em qualquer idade devido aos efeitos colaterais (trato digestivo) e em altas doses o medicamento tem a possibilidade de causar, segundo alguns autores, atrofia do timo e dos tecidos linfóides periféricos, supressão do sistema imune, desenvolvimento de potencial nefrotóxico, urticárias, dores abdominais, dores de cabeça, infecções nas vias aéreas superiores, lesões pulmonares, tromboflebites, nibição da mineralização normal dos ossos e líquen plano (CREMERS e PAPAPOULOS, 2011; MARTINS-ORTIZ M F, 2004).

Seria favorável a administração local/ tópica do Bisfosfonato quando o tratamento necessitasse dos efeitos dessa droga, como em pacientes com periodontite, para evitar reabsorção radicular em grandes movimentos, na necessidade de ancorar um elemento dentário ou até mesmo na estabilidade do caso após finalização do tratamento. Pesquisas devem ser realizadas e evoluídas para testes em humanos para concluir a dose eficaz porém, segura. Outro desafio é encontrar a via de administração pertinente como a aplicação tópica em cremes dentais, enxaguatórios ou até mesmo injetável, no ligamento periodontal do dente

desejado. E frente a todas essas observações, é necessário avaliar o efeito da droga a longo prazo quanto a toxicidade nos tecidos moles.

Outro efeito importante do fármaco na cavidade bucal é a resistência da dentina à desmineralização quando incorporado a ela. O que reforça a necessidade de estudos para aplicarmos o bisfosfonato em nosso dia a dia. Assim como o flúor que já foi bem discutido e estudado pela sua toxicidade e benefícios e hoje é imprescindível para nossa saúde pública.

4- CONCLUSÃO

Por meio desse trabalho, pudemos observar interferências do bisfosfonato na cavidade bucal. Foram encontrados diversos efeitos do fármaco que influenciam no tratamento ortodôntico, porém as comparações entre os estudos foram inconclusivas devido ao fato deles não apresentarem um padrão na metodologia tais como divergências na dosagem, tempo e vias de administração, tipos de bisfosfonatos, intensidades de força na mecânica ortodôntica e até circunstâncias inviáveis de serem reproduzidas em humanos.

Além da diminuição da movimentação ortodôntica, foi observado, efeitos benéficos ao tratamento ortodôntico. Portanto, faz-se necessário pesquisas e desenvolvimento a fim de encontrar uma dose e administração segura e eficiente para que o bisfosfonato seja usado como agente colaborador do tratamento ortodôntico. Porém, mais importante e necessário, é o domínio da teoria e técnicas de movimentação ortodôntica para que apenas com a prática correta da ortodontia, possamos minimizar as reabsorções radiculares, ósseas e recidivas.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- ADACHI H. et al. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. J. Dent. Res., v.73, n.8, p.1478-84, 1994.

2- CHOI J, BAEK SH, LEE JI, CHANG YI. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. v. 138, n. 5, p. 548,1-8, Nov.2010.

3- CONSOLARO AD, CONSOLARO M.O. Os bisfosfonados e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimentos prévio são necessários. R Dental Press Ortodon Ortop Facial,, v. 13, n. 4, p. 19-25, jul./ago. 2008.

4- CONSOLARO, A. Biologia da movimentação dentária: Princípios básicos aplicados à clinica. In: Interlandi, S.: Ortodontia: bases para a iniciação. 4.ed. São Paulo, Artes Médicas, 1999. Cap.21, p.437-49.

5- CONSOLARO A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. Maringá, Dental Press, 2002.

6- CREMERS S, PAPAPOULOS S. Pharmacology of bisphosphonates. Bone. 2011;(49): 42-9.

7- CUOGHI, O A. Avaliação macro e microscópica dos primeiros momentos da movimentação dentária induzida em macacos da espécie Cebus apella. 1997. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Bauru, 1997

8- ENGSTROM, C. Root resorptions during orthodontic tooth movement and bone remodelling dynamics during hypocalcaemia and treatment with biphosphonate. In: DAVIDOVITCH Z. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. EBSCO Media, Birmingham, p. 391-397, 1988

9- EZRA A, GOLOMB G. Administration routes and delivery system of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. Adv Drug Deliv Rev. 2000;(42):175-95

10- FELIX, R., BETTEX, J., FLEISCH, H. Effect of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells. Calc. Tissue Int., v.33, n.5, p.549-52, 1981.

11- FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ FJ, LÓPEZ-CABALLO JL, CAÑIGRAL A, MENÉNDEZ-DÍAZ I, BRIZUELA A, de COS FJ, COBO T, VEGA JA. Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement. Orthod Craniofac Res. v.19, n.1, p. 54-64, Feb.2016.

12- FOUDA, N., CARACATSANIS, M, HAMMARSTRÖM, L. Developmental disturbances of the rat molar induced by two diphosphonates. Adv. Dent. Res., v.3, n.2, p.234-40, 1989.

13- FRACALOSSI, ACC. 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.

14- FUJIMURA Y, KITAURA H, YOSHIMATSU M, EGUCHI T, KOHARA H, MORITA Y, YOSHIDA N. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. Eur J Orthod.v. 31, n.6, p. 572-7, Dec. 2009.

15- GAWA Y. et al. 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) simultaneously induces two distinct types of hypomineralization in the rat incisor dentine. Calcif. Tissue Int., v. 44, p. 46-60, 1989.

16- GOTCHER JE.; JEE, WS. The progress of the periodontal syndrome in the rice cat. II - The effects of a diphosphonate on the periodontium. J. Periodontal. Res., v.16, n.4, p.441-55, 1981.

17- GUGGENHEIM, B. Effects of disphosphonate on total growth, terminal pH and total acid production of 4 strains of oral streptococci. Helv. Odont. Acta, v. 14, p. 45-47, 1970.

18- IGARASHI K, MITANI H, ADACHI H, SHINODA H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop., v. 106, n. 3, 279-89, sep. 1994.

19- KAIPATUR NR, WU Y, ADEEB S, STEVENSON TR, MAJOR PW, DOSCHAK MR. Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: a pilot study. Am J Orthod Dentofacial Orthop.v. 144, n.4, p. 557-67, Oct.2013.

20- KARRAS JC, MILLER JR, HODGES JS, BEYER JP,LARSON BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. V.136, n. 6, dec. 2009.

21- KAYNAK D et al. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. J. Periodontol., v.71, p. 790-96, 2000.

22- KIM TW et al. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop., v.115, n.6, p.645-53, 1999.

23- LEE, K. et al. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. Angle Orthod., v. 71, n. 4, p. 265-73, 2001.

24- LEONARD, EP; REESE, WV; MANDEL, EJ. Comparison of the effects of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and dichloromethylene diphosphonate upon periodontal bone resorption in rice rats (Orizomys palustris). Archs Oral Biol., v.24, n.9, p.707-8, 1979.

25- LIEWEHR, FR. et al. Effect of bisphosphonate and gallium on dentin resorption in vitro. Endod. Dent. Traumatol., v. 11, p.20-6, 1995.

26- LIU L, IGARASHI K, HARUYAMA N, SAEKI S, SHINODA H, MITANI H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. Eur J Orthod. v. 26, n.5, p. 469-3, Oct.2004.

27- MAZZIEIRO ET. Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos. Bauru, 1999. 154p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

28- MÜHLEMANN HR. et al. Effect of Disphosphonate on Human Supragingival Calculus. Helv. Odont. Acta v.14, p.31-33, 1970.

29- MÜHLEMANN HR, AESCHBACHER M. Inhibition of enamel remineralization by diphosphonate. Helv. Odont. Acta, v.14, p. 30, 1970.

30- MARTINS-ORTIZ M F. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2004.

31- OGAWA, Y. et al. 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) simultaneously induces two distinct types of hypomineralization in the rat incisor dentine. Calcif. Tissue Int., v. 44, p. 46-60, 1989.

32- ORTEGA AJ, CAMPBELL PM, HINTON R, NAIDU A, BUSCHANG PH. Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. Am J Orthod Dentofacial Orthop.v. 142, n. 6, p. 780-91, Dec.2012.

33- REDDY, MS. et al. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. J. Periodont., v.66, n.3, p.211-7, 1995.

34- REGOLATI B, HOTZ P. Effects of Pyrophosphate and Diphosphonate on Fluoride Uptake by Hydroxyapatite. Helv. Odont. Acta v.14, p.42-44, 1970.

35- REGOLATI, B, MÜHLEMANN, HR. Effects of diphosphonates and fluoride on caries, fluoride content and dissolution of rat molars. Helv. Odont. Acta v.14, p.37-42, 1970.

36- REGOLATI B, SCHMID R, MUHLEMANN HR.The effects of diphosphonate, pyrophosphate and sodium fluoride on drinking habits of Osborne-Mendel rats. Helv. Odont. Acta, v. 14, p. 34-36, 1970.

37- ROCHA DV, OLIVEIRA RSMF, FRAGA MR, VITRAL RWF. Considerações no Tratamento Ortodôntico de Pacientes Adultos com Comprometimento Periodontal. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. 2005;5(2)

38- SALAZAR M, HERNANDES L, RAMOS AL, SALAZAR B de O, MICHELETTI KR, PARANHOS LR, de MENDONÇA MR, CUOGHI OA. Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. Arch Oral Biol.v. 60, n.5, p. 776-81, May 2015.

39- SANTAMARIA JUNIOR M. Biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas: influência do gênero e dos bisfosfonatos. 2009. Tese (Doutorado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2009

40- SCHMIDT LJ, ROWE DJ .The effects of diphosphonates on alveolar boneloss. Quintessense Int,. v.18, n.7, p.497-501, 1987.

41- SHOJI S, TABUCHI M, MIYAZAWA K, YABUMOTO T, TANAKA M, KADOTA M, MAEDA H, GOTO S. Bisphosphonate inhibits bone turnover in OPG(-/-) mice via a depressive effect on both osteoclasts and osteoblasts. Calcif Tissue Int., 87, n.2, p. 181-92, Aug.2010.

42- SIMMELINK JW. Ultra-structural effects of diphosphonates on dental enamel.Adv. Dent. Res., v.1, n.2, p.356-65, 1987.

43- SIRISOONTORN I, HOTOKEZAKA H, HASHIMOTO M, GONZALES C, LUPPANAPORNLARP S, DARENDELILER MA, YOSHIDA N. Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by

systemic administration of zoledronic acid. Am J Orthod Dentofacial Orthop.v. 141, n.5, p. 563-73, May 2012.

44- SOMMERCORN LM. et al. Effect of alendronate on immature human dental root explants. J. Endodontics, v. 26, n. 3, p. 133-137, 2000.

45- STURZENBERGER OP, SWANCAR JR, REITER G. Reduction of dental calculus in humans through the use of a dentifrice containing a crystal-growth inhibitor. J. Periodont., v. 42, n. 7, p. 416-19, 1971.

46- SOMMERCORN LM et al. Effect of alendronate on immature human dental root explants. J. Endodontics, v. 26, n. 3, p. 133-137, 2000.

47- TAKANO, Y. et al. Demonstration of putative Ca-binding domains in dentin matrix of rat incisors after daily injections of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP). Eur. J. Oral Sci., v. 106, p. 274-81, 1998. Supplement 1.

48- TANI-ISHII N et al. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by porphyromonas gingivalis infections. J. Periodontol., v. 74, p. 603-9, 2003.

49- TORO EJ, ZUO J, GUTIERREZ A, LA ROSA RL, GAWRON AJ, BRADASCHIA-CORREA V, ARANA-CHAVEZ V, DOLCE C, RIVERA MF, KESAVALU L, BHATTACHARYYA I, NEUBERT JK, HOLLIDAY LS. Bis-enoxacin inhibits bone resorption and orthodontic tooth movement. J Dent Res., v. 92, n.10, p.925-31, Oct. 2013.

50- VASCONCELLOS, DV; DUARTE, M E L.; MAIA, RC. Efeito Anti-Tumoral dos Bisfosfonatos: uma Nova Perspectiva Terapêutica. Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 50, n. 1, p. 45–54, 2004.

51- VENKATARAMANA V, CHIDAMBARAM S, REDDY BV, GOUD EV, ARAFATH M, KRISHNAN S. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count: An Animal Study. J Int Oral Health. v.6, n.2, p.1-8, 26, Apr. 2014.

52- WARITA H. et al. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. J. Jpn. Orthodont. Soc., v.51, n.4, p.292-301, 1992.

53- WEILE V, JOSEPHSEN K, FEJERSKOV, O. Effects of single doses of 1- hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate on the mineralizing front of rat incisor enamel: A microrradiographic and scanning electron microscopic study. Arch. Oral Biol., v.35, n.11, p.857-67, 1990.

54- WEILE V, JOSEPHSEN K, FEJERSKOV, O. Scanning electron microscopy of final enamel formation in rat mandibular incisors following single injections of 1- hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate. Calcif. Tissue Int., v. 52, p. 318-24, 1993.

55- WEINREB M. et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkey. J. Periodont. Res., v.29, n.1, p.35-40, 1994.

56- WESSELINK PR, BEERTSEN W. Ankylosis of the mouse molar after systemic administration of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP). J. Clin. Periodontol., v.21, n.7, p.465-71, 1994.

57- WESSELINK PR, BEERTSEN, W. The prevalence and distribution of rests of malassez in the mouse molar and their possible role in repair and maintenance of the periodontal ligament. Arch Oral Biol., v.38, n.5, p.399-403, 1993.

GLOSSÁRIO

BFs : Bisfosfonatos

Camundongos OPG -/- : camundongos osteoporóticos

P-C-P : Ligação Fósforo-Carbono-Fósforo

P-O-P : Ligação Fósforo-Oxigênio-Fósforo

ABSTRACT

The demand for orthodontic treatment by older people has grown a lot. Because of this, the dentist must master, in addition to the correct technique for tooth movement, the medications and systemic diseases that can influence the treatment. One of the drugs in increasing use is the class of Bisphosphonates. This drug is used as a bone disease inhibitor and widely used in the treatment of post-menopausal osteoporosis/osteopenia. Bisphosphonates inhibit bone resorption, a fundamental process for induced tooth movement. Through a literature review we will expose the effects of Bisphosphonates in the oral cavity and interferences in orthodontic treatment.

Keywords: Bisphosphonates, Orthodontic movement, Orthodontic treatment