

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA - UFU  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL NA  
ATENÇÃO EM ONCOLOGIA

RENNER ALVES DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA  
MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA: UMA  
REVISÃO NARRATIVA**

UBERLÂNDIA

2024

RENNER ALVES DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA  
MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA: UMA  
REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Residência  
destinado a conclusão de  
Especialização Lato Sensu (Residência  
Multiprofissional na Atenção em  
Oncologia).

Orientador: Me. Dhiancarlo Rocha  
Macedo

UBERLÂNDIA

2024

## SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	8
REVISÃO DA LITERATURA	9
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22

## RESUMO

Os bifosfonatos, derivados do pirofosfato inorgânico, são fármacos comumente prescritos para o tratamento/prevenção de patologias, tais como a osteoporose e neoplasias malignas como o mieloma múltiplo e metástase óssea. São específicos para o osso, agindo como inibidores da reabsorção óssea através da sua ação nos osteoclastos, culminando na sua apoptose. Hoje em dia cada vez mais é valorizada a estética, havendo uma maior procura de tratamentos que vão nessa direção. Um exemplo disso é o tratamento ortodôntico, procurado cada vez mais por pacientes adultos (alguns deles fazendo terapia com bifosfonatos), e cujo sucesso, depende do fenômeno de reabsorção e aposição óssea. Da revisão narrativa realizada, encontraram-se estudos relatando os efeitos dos bifosfonatos no movimento dentário ortodôntico. Todos os estudos relataram uma diminuição da velocidade da taxa de movimento dentário, embora alguns autores não a considerem significativa. Foram também relatados espessamentos do ligamento periodontal, zonas escleróticas, bem como chances aumentadas de um mau paralelismo de raízes e fechamento incompleto de espaços. Em relação aos efeitos na reabsorção radicular, alguns dos estudos concluíram que os bifosfonatos previnem a reabsorção radicular associada ao tratamento ortodôntico. Outros sugeriram também a utilização de bifosfonatos como um meio de atingir ancoragem durante o tratamento, necessitando, porém, de maior evidência científica em relação aos riscos. Torna-se relevante a realização de mais estudos em humanos, pois uma das lacunas da evidência científica neste tema é ser suportada, em sua maioria, por estudos em animais. O ortodontista deve estar ciente dos possíveis efeitos que podem ocorrer nos pacientes usuários desta medicação.

**Palavras-chave:** Bifosfonato; Movimento dentário ortodôntico; Ortodontia.

## **ABSTRACT**

Bisphosphonates, derived from inorganic pyrophosphate, are drugs commonly prescribed for the treatment/prevention of pathologies, such as osteoporosis and malignant neoplasms such as multiple myeloma and bone metastasis. They are specific for the bone, acting as inhibitors of bone reabsorption through its action on osteoclasts, culminating in their apoptosis. Nowadays, aesthetics is increasingly valued, with a greater demand for treatments that go in that direction. An example of this is orthodontic treatment, increasingly sought after by adult patients (some of them undergoing bisphosphonate therapy), and whose success depends on the phenomenon of bone resorption and apposition. From the narrative review carried out, studies were found reporting the effects of bisphosphonates on orthodontic tooth movement. All studies reported a decrease in the rate of tooth movement, although some authors did not consider it significant. Thickening of the periodontal ligament, sclerotic zones, as well as increased chances of poor root parallelism and incomplete space closure have also been reported. Regarding the effects on root resorption, some of the studies concluded that bisphosphonates prevent root resorption associated with orthodontic treatment. Others have also suggested the use of bisphosphonates as a means of achieving anchoring during treatment, however, requiring greater scientific evidence regarding the risks. It is important to carry out more studies on humans, as one of the gaps in scientific evidence on this topic is that it is supported, for the most part, by studies on animals. The orthodontist must be aware of the possible effects that may occur in patients using this medication.

**Keywords:** Bisphosphonate; Orthodontic tooth movement; Orthodontics.

## 1. INTRODUÇÃO

O tratamento ortodôntico é algo que, embora seja feito predominantemente em pessoas mais jovens, é cada vez mais procurado por adultos<sup>1</sup>. Hoje em dia a preocupação com a própria imagem, bem como qualidade de vida, é algo mais presente na vida de muitas pessoas, incluindo a população mais idosa<sup>2</sup>.

Muitos dos adultos e idosos que procuram esse mesmo tratamento são portadores de doenças sistêmicas que alteram o metabolismo ósseo e que fazem uso crônico de terapias medicamentosas, entre elas, o uso dos bifosfonatos (BFs), sendo possível que estas medicações causem algum tipo de interferência no movimento dentário ortodôntico (MDO)<sup>3,4,5</sup>.

Para que exista o reposicionamento dentário, têm de ocorrer certos eventos que abrangem o osso alveolar e o ligamento periodontal, eventos estes que envolvem células como os osteoclastos<sup>6</sup>.

Os BFs tornaram-se o fármaco de primeira linha no tratamento e prevenção de doenças relacionadas com o metabolismo ósseo, tais como a osteopenia, doença de Paget e osteoporose, doenças, estas, que se caracterizam por alterações no metabolismo ósseo e que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente do sexo feminino<sup>7</sup>. A utilização destes fármacos no campo da oncologia também tem sido útil e importante, no que diz respeito ao controle dos efeitos de certas metástases ósseas e doença maligna como o mieloma múltiplo<sup>8</sup>.

A atuação dos BFs ocorre fundamentalmente por interferência nas células do metabolismo ósseo, principalmente os osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção

da matriz óssea<sup>6</sup>. Desta maneira, o uso dos BFs pode estar relacionado com diversas complicações do tecido ósseo, influenciando negativamente no processo de remodelação óssea, sendo a osteonecrose uma complicação de extrema importância na prática de intervenções no complexo buco-maxilo-facial com envolvimento ósseo<sup>9,10</sup>.

Todos os procedimentos dependentes desse processo de remodelação óssea podem estar, no mínimo, alterados, senão comprometidos, incluindo os procedimentos ortodônticos<sup>11</sup>.

Frente à possibilidade de alterações ósseas negativas no complexo maxilomandibular em pacientes que são submetidos a tratamentos médicos com o emprego dos BFs, torna-se necessária a ênfase sobre o assunto com o objetivo de alertar os colegas cirurgiões-dentistas, entre eles, os ortodontistas, para a necessidade da identificação desses pacientes no momento do planejamento ortodôntico, minimizando assim a morbidade consequente do procedimento a ser realizado.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa, com o intuito de rever o estado atual da pesquisa científica no que refere aos efeitos que os BFs podem causar no movimento dentário ortodôntico.

## **2. METODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão narrativa na base de dados “Pubmed”, “Scielo” e “Lilacs”, com as seguintes palavras-chave: “Biphosphonates”, “Orthodontics” e “Orthodontic tooth movement”. Foram incluídos um total de doze artigos, preferencialmente dos últimos 15 anos, estando todos em língua inglesa. A seleção dos trabalhos foi realizada, primeiramente, com base no título e resumo. Após esta primeira etapa, os trabalhos selecionados foram analisados por completo.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 Movimento dentário ortodôntico**

O movimento dentário ortodôntico (MDO) é um fenômeno que acontece devido a diversos fatores, sendo uma sequência sinérgica entre a anatomia complexa dos dentes e os seus tecidos de suporte, que possuem capacidades de remodelação. Esta remodelação em resposta a uma força mecânica é derivada da aposição e reabsorção óssea, não sendo possível haver MDO sem a sua existência<sup>12</sup>.

O MDO tem como princípio a quebra do equilíbrio tecidual e celular, transformando um estímulo mecânico em um fenômeno biológico, por meio da mecânica ortodôntica aplicada, promovendo a remodelação óssea e modificando a posição dentária de forma estável e duradoura, evitando efeitos indesejáveis<sup>13</sup>. Isto ocorre através de um processo inflamatório que envolve citocinas inflamatórias e células como os osteoclastos e osteoblastos, assim como mudanças na vascularização do complexo dento-alveolar<sup>14</sup>.

Os osteoblastos consistem em células presentes na superfície do tecido ósseo, sendo responsáveis pela formação óssea. São importantes, pois mantêm a integridade do osso alveolar durante o MDO. Sintetizam colágeno tipo I e outras proteínas que, em conjunto, vão formar a matriz orgânica óssea<sup>15</sup>.

Os osteoclastos são as células responsáveis pela reabsorção óssea. Determinam a taxa de reabsorção óssea e, conseqüentemente, a velocidade do movimento dentário. As células osteoclásticas diferenciadas possuem a capacidade de exprimir em quantidades elevadas diversas enzimas/fatores, tais como: fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), canal de cloro 7 (CICN7) e ainda catepsina K, cruciais para a reabsorção<sup>16</sup>.

O CICN7 contribui para manter a neutralidade do osteoclasto porque a membrana deste tornam o meio ácido, propício à dissolução da porção mineralizada e à atividade das enzimas proteolíticas, permitindo criar uma maior zona de reabsorção. A catepsina

K, entre outras enzimas com atividade proteolítica, tem o papel de degradar proteínas da matriz como, por exemplo: colágeno e elastina<sup>16</sup>.

A teoria de pressão-tensão é considerada a teoria clássica do movimento dentário. Defende que a movimentação dentária ocorre ao haver uma compressão/tensão de um dos lados, levando a alterações químicas que culminam na movimentação dos dentes<sup>15</sup>.

À medida que a força mecânica atua, existe compressão do ligamento periodontal de um dos lados e tensão no outro lado. Ocorre então uma diminuição do fluxo sanguíneo no lado de compressão, devido à constrição dos vasos sanguíneos, e um aumento ou manutenção do fluxo no lado de tensão<sup>15</sup>.

A compressão gera um estado de hipóxia que leva à liberação de prostaglandinas e citocinas, que são mediadores de inflamação. As citocinas incluem as interleucinas (IL-1 e IL6) e fator de necrose tumoral (TNF), promovendo a ação dos osteoclastos que são as células responsáveis pela reabsorção do lado da pressão<sup>3</sup>.

### **3.2 Bifosfonatos**

Os BFs são uma classe sintética de moléculas, usadas em farmacologia, consideradas como análogos químicos do pirofosfato. O pirofosfato é um regulador endógeno da mineralização óssea, possuindo uma capacidade elevada de ligação aos cristais de hidroxiapatita, sendo por isso capaz de inibir a calcificação. Esta capacidade está igualmente presente nos BFs, possuindo uma afinidade elevada e quase exclusiva para o osso, com capacidade de ligação à matriz óssea e inibição da função dos osteoclastos<sup>17</sup>.

Esta medicação tem a capacidade de interferir no metabolismo ósseo por terem uma grande afinidade com os fosfatos de cálcio. Esta afinidade impede a agregação da hidroxiapatita e, por sua vez a formação dos cristais<sup>17</sup>. São indicados no tratamento de

osteoporose, doenças ósseas e dores ósseas relacionadas com alguns tipos de câncer. Os BFs atuam inibindo a atividade dos osteoclastos, inibindo reabsorção óssea e consequentemente prejudicando a remodelação óssea<sup>18</sup>.

Os BFs classificam-se em dois subgrupos, de acordo com a presença ou não de nitrogênio nas suas cadeias laterais, e em três gerações dependendo da potência antirreabsortiva do medicamento<sup>19</sup>.

A primeira geração é composta pelos não-nitrogenados, que inclui, por exemplo, o etidronato, clodronato e o tiludronato que estiveram em uso clínico por mais de 30 anos para o tratamento de doenças ósseas. Estes possuem ações de reabsorção comparativamente mais fracas<sup>19</sup>.

A segunda e a terceira gerações são compostas pelos nitrogenados. Os da segunda geração, alendronato, pamidronato e ibandronato são de 10 a 1000 vezes mais potentes que os da primeira geração. Risedronato e zoledronato são representantes da terceira geração<sup>19</sup>.

O Zoledronato, cuja potência é 100 a 850 vezes superior à do pamidronato, é o mais potente entre os já submetidos a testes *in vitro* e *in vivo*<sup>20</sup>. O Alendronato e Risedronato são administrados por via oral (VO), enquanto o Pamidronato e Zoledronato são administrados de forma endovenosa (EV). Esta última é normalmente usada por pacientes oncológicos, enquanto os de uso oral são mais indicados para tratamento de doenças que levam a lise óssea, como a osteoporose<sup>20</sup>.

### **3.3 Osteonecrose induzida pelo uso de bifosfonato**

A utilização desses fármacos pode estar relacionada com complicações, sendo a osteonecrose uma complicação de extrema importância na prática de intervenções no complexo buco-maxilo-facial<sup>21</sup>. As primeiras revisões publicadas sobre a associação

da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos foram feitas por Marx, que relatou 36 casos em 2003<sup>22</sup>, Migliorati, 5 casos em 2003<sup>23</sup>, Ruggiero, 63 casos em 2004<sup>24</sup> e Bagán, 10 casos em 2005<sup>18</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose podem estar relacionados com o consumo do fármaco, fatores locais e fatores sistêmicos como presença de diabetes, uso crônico de corticoides e quadros de imunossupressão<sup>25</sup>.

Os fatores de risco relacionados com o consumo do fármaco estão intimamente ligados a via de administração, potência do fármaco e duração da terapia. Os BFs EV são os mais potentes e atuam de forma mais eficaz, porém apresentam maiores chances de desenvolver a osteonecrose quando comparados aos por via oral<sup>26</sup>.

Em relação à duração do tratamento, quanto mais longa a terapia, maiores são os efeitos do fármaco na fisiologia óssea. Alguns autores afirmam que tratamentos com BFs VO, iguais ou superiores a 3 anos, apresentam maior risco de desenvolvimento de necrose óssea dos maxilares<sup>24</sup>.

Os fatores de risco locais compreendem procedimentos invasivos realizados na cavidade bucal (exodontias dentárias, colocação de implantes e cirurgias periodontais<sup>18</sup> e a existência de patologias bucais concomitantes como doença periodontal, abscessos, lesões endodônticas e trauma de próteses<sup>27</sup>.

O diagnóstico de OIB, deve incluir três características<sup>26</sup>:

- Paciente estar em tratamento atual com bifosfonatos ou já ter feito uso do mesmo;
- Exposição de tecido ósseo na região crânio-maxilo-facial por mais de oito semanas e;
- Paciente sem histórico de radioterapia na região dos maxilares

### **3.4 Movimento dentário ortodôntico e bifosfonato**

Como a movimentação ortodôntica é dependente do mecanismo de remodelação óssea que permite a reabsorção óssea em zonas de pressão e a formação óssea em zonas de tensão dos alvéolos dentários, a utilização de medicamentos como os BFs podem causar alteração do curso clínico do tratamento ortodôntico<sup>28</sup>.

O principal efeito colateral é uma possível diminuição na taxa de movimentação ortodôntica, que pode resultar em uma dificuldade na finalização do caso, ou a ocorrência de osteonecrose associado a BFs<sup>6</sup>. Estudos, realizados em roedores, verificaram o efeito de alguns tipos de BFs no movimento ortodôntico, mostraram que esses fármacos podem retardar a movimentação ortodôntica nesses animais. Estudos, estes, que são descritos a seguir.

Segundo Hashimoto et al. (2013), realizou um estudo com roedores submetidos a ovariectomia, o fármaco avaliado foi o Zoledronato (ZOL). O MDO nos animais submetidos a ovariectomia (OVX) foi comparado com o MDO naqueles submetidos a ovariectomia com administração simultânea de Zoledronato (OVX + ZOL) e o grupo controle. À 12ª semana foi colocada uma mola de 25 g de força, de forma a mesializar o molar. Observou-se que o MDO foi muito maior no grupo OVX e semelhante entre o grupo controle e o grupo OVX + ZOL, embora ligeiramente reduzido neste último<sup>29</sup>.

Em outro estudo realizado por Salazar et al. (2015) foi analisado o efeito de duas dosagens de Alendronato no MDO, em roedores submetidos a ovariectomia. O objetivo deste último procedimento foi o de provocar uma perda de massa óssea, que está inerente à redução estrogênica, simulando então a osteoporose pós-menopausa. Foram criados quatro grupos de animais. O grupo submetido a ovariectomia (OVX), outro submetido a ovariectomia e que foi administrado 1 mg/kg de Alendronato (OVX + ALN1), um grupo submetido a ovariectomia e que foi administrado 2 mg/kg de Alendronato (OVX + ALN2) e o grupo controle. O fármaco foi administrado por via subcutânea durante 90

dias, dois dias por semana. Após este período, foi colocado uma mola ortodôntica, com o objetivo de provocar a mesialização do primeiro molar. Através do corte histológico da maxila, foi analisada a distância entre o primeiro molar e o segundo molar, após cinco e sete dias<sup>30</sup>.

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

No estudo de Nakas et al. (2017), objetivaram investigar os efeitos do clodronato na movimentação ortodôntica em roedores, enfatizando a relação com a dose e o tempo de administração. Foram utilizados animais divididos em quatro grupos com diferentes concentrações da droga e intervalos diferentes de aplicação. A movimentação ortodôntica foi induzida por um separador elástico entre os incisivos e a quantidade de movimento foi medida a partir da distância do incisivo para o molar do mesmo lado. Os autores concluíram que, o movimento do dente é prejudicado pela maior dosagem, bem como pelo menor intervalo de aplicação, mesmo com menor dosagem<sup>31</sup>.

No estudo de Franzoni et al. (2017), avaliou-se o movimento dentário ortodôntico em roedores tratados com alendronato de sódio a 2,5mg/kg e ácido zoledrônico a 0,1mg/kg". Cada grupo foi composto por um total de 15 roedores cada, assim como o grupo controle, o qual recebeu solução salina. A administração dos fármacos foi realizada durante 25 dias antes do início da movimentação e por mais 10 dias, período total da movimentação dentária induzida (MDI), realizada a partir de uma mola com uma força inicial de 40gF.

Observou-se uma redução de 58,3% da MDO no grupo do alendronato de sódio e de 99,6% no grupo do ácido zoledrônico comparados ao grupo controle<sup>32</sup>.

Uma revisão sistemática realizada por Harikrishnan e Ramasamy (2022) e teve como objetivo examinar e avaliar a qualidade de todos os estudos em animais que relataram o efeito do bifosfonato administrado localmente na limitação da MDO e teve, como resultado, que todos os estudos mostraram uma diminuição no movimento dentário, independentemente do tipo e dosagem do bifosfonato administrado localmente<sup>33</sup>.

No estudo conduzido por de Sousa et al (2021) teve como objetivo avaliar o efeito do ácido zoledrônico na MDO, reabsorção óssea e sua repercussão nos tecidos radiculares, ligamento periodontal e osso alveolar. O grupo experimental foi composto por 72 roedores. O tratamento com ácido zoledrônico diminuiu o MDO e o número de osteoclastos e a perda de osso alveolar quando em comparação com o grupo controle. Redução da reabsorção radicular e redução da vascularização do ligamento periodontal foram observadas no grupo teste. Não houve caso de osteonecrose<sup>34</sup>.

Na revisão sistemática realizada por Miranda et al (2023) avaliou-se o efeito do uso de risedronato na MDO em roedores. Como resultado, o efeito da ingestão de risedronato prejudicou a movimentação dentária ortodôntica<sup>35</sup>.

Além das pesquisas em animais, também é possível, apesar de serem escassos, encontrar na literatura estudos envolvendo seres humanos.

O estudo de Rinchuse et al. (2007) descreveu o relato de dois casos de pacientes em uso de BFs durante a terapia ortodôntica. Seu primeiro paciente foi uma mulher de 35 anos de idade, em uso de alendronato. Foram realizadas as extrações dos primeiros pré-molares e ao fim do tratamento, os autores relataram dificuldade em fechar os espaços da extração, aumento do tempo de tratamento, porém, com os resultados finais adequados. O segundo paciente era um homem de 77 anos de idade, em uso de ácido zoledrônico,

com extração de um incisivo inferior. Novamente, os autores relataram ter dificuldade em fechar os espaços da extração. Assim, os autores concluíram que os BFS podem afetar o tratamento ortodôntico, impedindo o movimento do dente devido à destruição dos osteoclastos e diminuição da microcirculação, limitando a remodelação óssea<sup>36</sup>.

Zahrowski (2007) descreveu 3 pacientes que foram submetidos a tratamento ortodôntico, todas em uso de alendronato, e foram encontrados resultados diversos. O primeiro caso foi de uma mulher, de 60 anos, não foram realizadas exodontias, o tratamento ortodôntico foi descontinuado após 4,5 anos pelo ortodontista por conta da movimentação dentária que diminuiu e pelo medo de desenvolvimento de osteonecrose, em razão das modificações ósseas (esclerose). O segundo caso foi de uma mulher, de 50 anos, foi realizada a extração de um pré-molar inferior e após o término do tratamento ortodôntico, foi observado uma movimentação ortodôntica mais lenta, a obtenção de paralelismo pobre das raízes e mobilidade acentuada na região de incisivos inferiores. O terceiro caso foi de uma paciente, de 74 anos de idade, foi realizada a extração de incisivos e foi notado uma cicatrização normal no sítio da extração, o paralelismo das raízes foi obtido de maneira adequada, assim como o fechamento do espaço apropriado<sup>37</sup>.

Lotwala et al. (2012) realizaram um estudo retrospectivo, com grupo controle, em que os ortodontistas relataram intercorrências, de 20 pacientes mulheres, maiores de 50 anos, que estavam em tratamento ortodôntico e em uso de BFS. Foi observado que não houve relato de ocorrência de osteonecrose dos maxilares, mas o uso da medicação foi associado à ocorrência de tratamento mais prolongado entre os pacientes, maior ocorrência de fechamento inadequado de espaços e a não obtenção de paralelismo das raízes<sup>38</sup>.

Na revisão sistemática realizada por Krieger et al. (2013), foi avaliado e descrito os efeitos relatados e o estado atual da pesquisa científica em relação ao tratamento ortodôntico associado ao uso de BFS em humanos. A falta de paralelismo entre as raízes,

com inclinação de coroa em vez de movimento de corpo, fechamento de espaço incompleto nos casos de extrações, sinais radiográficos como esclerose óssea na região do alvéolo, aumento do espaço periodontal e aumento na duração do tratamento foram os efeitos mais relatados<sup>1</sup>.

Woolley et al (2021) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de analisar todas as evidências publicadas para os resultados adversos relatados como resultado do tratamento ortodôntico em pacientes em terapia antirreabsortiva. Os principais resultados adversos após o tratamento ortodôntico incluíram dificuldade em alcançar o paralelismo radicular, dificuldade em conseguir o fechamento completo do espaço e aumento da duração do tratamento ortodôntico, além de alteração óssea esclerótica observadas em imagens radiográficas. Apenas um caso de osteonecrose foi relatado, em um paciente que fez uso de ácido zoledrônico, para tratamento de um plasmocitoma, por 11 meses antes do tratamento ortodôntico, O tratamento ortodôntico envolvia a região de canino a canino inferior para fechamento de espaço na região do incisivo lateral inferior e a osteonecrose ocorreu entre o primeiro molar inferior direito e um implante na região do segundo pré-molar inferior, Concluiu com base nas evidências limitadas disponíveis que não está claro se a ortodontia por si só pode precipitar osteonecrose. No entanto, a terapia medicamentosa antirreabsortiva pode estar associada a um efeito negativo no resultado do tratamento ortodôntico<sup>39</sup>.

#### 4. DISCUSSÃO

Com o envelhecimento da população, a frequência de pacientes com problemas associados a alterações sistêmicas, em particular, mudanças no metabolismo ósseo, como osteopenia e osteoporose, neoplasias malignas, como o mieloma múltiplo e metástase óssea, tem aumentado nos consultórios odontológicos<sup>1,40</sup>. É importante considerar os efeitos dos medicamentos utilizados no tratamento destas patologias, que alteram o metabolismo ósseo, dentre estes medicamentos estão os BFs<sup>7,3,4,5</sup>. Estes pacientes com doenças crônicas, em uso de Bfs, já estão cada vez mais presentes na rotina dos consultórios odontológicos e os cirurgiões – dentistas têm que estar conscientes dos possíveis efeitos adversos desta medicação.

O tratamento ortodôntico é baseado no conhecimento de que a aplicação de uma pressão prolongada sobre um dente provoca o seu movimento, à medida que ocorre remodelação óssea em redor dele. O dente movimenta-se através do osso juntamente com os tecidos de suporte. e os BFs e seus análogos são fármacos que interferem no metabolismo ósseo devido à sua grande afinidade com o fosfato de cálcio. Estes fármacos têm a capacidade de atuar sobre vários tipos de células, entre elas os osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células endoteliais, sendo estas células fundamentais para a remodelação óssea<sup>12,15</sup>.

E como mostra esta revisão, esta remodelação óssea é alterada pelo uso dos BFs, principalmente os de uso intravenoso como o ácido Zoledrônico<sup>19</sup>. Conhecer o tipo e a forma de administração dos BFs é de grande importância ao cirurgião-dentista, para poder avaliar o grau de risco de ocorrer as intercorrências em seus procedimentos que envolvam manipulação óssea.

Os BFs mostram grande afinidade pelo osso e meia-vida intraóssea que pode chegar aproximadamente a 10 anos, permitindo efeitos prolongados na remodelação óssea e reparo. Portanto, os usuários ainda podem ser afetados por muitos anos, mesmo após a descontinuação do medicamento<sup>41,17</sup>. Esta se torna uma informação importante, a ser repassada ao paciente, principalmente na ortodontia, em que os tratamentos têm um período de duração mais prolongado e que possíveis efeitos adversos podem surgir no futuro, mesmo após finalizado o tratamento ortodôntico.

Baseado no mecanismo de remodelação óssea e a sua relação com a movimentação dentária levantam-se a hipótese de que o uso dos BFs pode interferir de alguma maneira com o tratamento ortodôntico. O tratamento ortodôntico é algo que, embora seja feito predominantemente em pessoas mais jovens, é cada vez mais procurado por adultos<sup>1</sup>. Hoje em dia a preocupação com a própria imagem, bem como qualidade de vida, é algo mais presente na vida de muitas pessoas, incluindo a população idosa<sup>2</sup>.

A inibição do movimento dentário pode ocorrer devido à redução da atividade osteoclástica, que limita nos ossos, a remodelação e reparação óssea<sup>42,1,38,18</sup>. Esta inibição do movimento dentário é uma informação que deve ser repassada ao paciente, em uso de BFs, pois é um fator que interfere nas expectativas quanto ao sucesso do tratamento e pode ser um fator limitador para o profissional quanto aos objetivos finais do tratamento.

No geral, os estudos analisados nesta revisão revelaram que os BFs apresentaram influência negativa na movimentação ortodôntica, levando a uma diminuição e até uma inibição quase completa do movimento dentário.

A utilização de BFs em animais com osteoporose experimental reduziu a reabsorção óssea e radicular, entretanto a movimentação ortodôntica ocorreu de forma mais lenta em relação aos animais saudáveis<sup>28,30</sup>. Estes resultados podem indicar que o tratamento ortodôntico em pacientes osteoporóticos usuários de BFs poderá ser mais longo do que em pacientes sem esta comorbidade. Sendo reforçado, mais uma vez, a necessidade de repassar esta informação aos pacientes em uso de BFs e que realizarão tratamento ortodôntico.

Entretanto, o risco de complicações como a osteonecrose, apesar de não ter sido identificada em nenhum estudo realizado em animais, deve ser considerada no planejamento do tratamento ortodôntico, apesar de sua ocorrência está mais associada a procedimentos cirúrgicos tais como extrações dentárias, instalação de implantes e trauma de prótese removível em pacientes usuários de BFs por via intravenosa<sup>43</sup>.

Foram encontrados poucos estudos da relação do tratamento ortodôntico e uso dos BFs envolvendo seres humanos. Nos estudos apresentados nesta revisão, com esta temática, destacamos como principais resultados o atraso na movimentação ortodôntica, falta de paralelismo radicular e atraso na cicatrização em áreas que foram realizadas

exodontias com finalidade ortodôntica, tendo apenas um caso de osteonecrose relatada, porém sem evidências da sua relação com o tratamento ortodôntico<sup>1,38,36,37</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Em relação à velocidade do tratamento ortodôntico, todos os estudos apresentados nesta revisão reportaram uma diminuição da taxa de movimento dentário, embora alguns desses a considerassem sem significância estatística. Os bifosfonatos também se mostraram capazes de causar uma diminuição do número de células inflamatórias, osteoclastos, fibroblastos e vasos sanguíneos.

É de crucial importância a realização de uma anamnese bem detalhada, de forma a estar ciente dos problemas de saúde que o paciente possa ter e, principalmente, das medicações em uso, de forma a estabelecer o melhor plano de tratamento para o paciente.

O ortodontista deve também informar o paciente dos possíveis efeitos que o uso dos bifosfonatos podem ter no tratamento ortodôntico, incluindo o risco de osteonecrose maxilar, embora não haja evidência de que possa ser causado pelo tratamento ortodôntico e, principalmente, o paciente deve ser avisado do risco de o tratamento ser mais demorado, em decorrência da diminuição da movimentação ortodôntica.

Deve - se ter em consideração ao tratamento de que as forças ortodônticas pesadas devem ser evitadas, de forma a promover a aposição óssea. Deixando como uma possível sugestão o uso dos alinhadores e o sistema autoligado, devido à menor força e atrição exercida, como alternativa a estes pacientes em uso de bifosfonato. Seria relevante que no futuro fossem realizados mais estudos em humanos, pois uma das lacunas da evidência científica neste tema é ser suportada, em sua maioria, por estudos em animais.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Krieger E, et al. Orthodontic treatment of patients medicated with bisphosphonates-a clinical case report. *J Orofac Orthop*. 2013; 74(1):28-39.
2. Souza RAD, et al. Expectations of orthodontic treatment in adults: the conduct in orthodontist patient relationship. *Dental press journal of orthodontics*. 2013; 18(2):88- 94.
3. Proffit W, et al. *Contemporary orthodontics*. St. Louis, EUA: Elsevier/Mosby. 2013.
4. Bhattarai P, Shrestha RM. Comparative study of duration of orthodontic treatment among nepalese adolescent and adult pacient. *Orthodontic Journal of Nepal*. Retrieved from <http://oaji.net/articles/2014/1189-1409015187.pdf>. 2011; 1:28–30.
5. Turpin DL. Orthodontic treatment and self-esteem. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2007; 131(5):571–572.
6. De oliveira RLB, Sant'ana FDAL, Da silva LCF, Da silva santos OS, Felix VB. Influência de bisfosfonatos no movimento ortodôntico. *Revista Brasileira de Odontologia*. 2017; 74(3):244.
7. Ferreira GE, et al. Uso de bifosfonatos em idosos: complicações e condutas em odontologia. *Revista Intercâmbio*. 2017; 10:137-153.
8. Shah NP, et al. Beyond ONJ—A review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *British dental jornal*. 2017; 222(9):727.
9. Santos RLX. Bisfosfonatos e suas Implicações na Ortodontia: revisão de literatura. *Scientific-Clinical Odontology*. 2017.

10. Consolaro A, Consolaro, MFMO. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*. 2008; 13(4):19-25.
11. Junior CSV, et al. Estudo pré-clínico do efeito dos bisfosfonatos na movimentação ortodôntica. Revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. 2019; 22(1):7-32.
12. Nunes JSP. Farmacologia no movimento dentário durante o tratamento ortodôntico. Tese de Doutorado. 2018.
13. Gameiro G, et al. The Influence of Drugs and Systemic Factors, *Journal of Clinical Orthodontics*. 2007; 41(2):73-78.
14. Milton SJ. Biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas. Influência do Gênero e dos Bisfosfonatos. Faculdade de Odontologia de Bauru Universidade de São Paulo. 2009; 1:1-161.
15. Asiry MA. Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. *Saudi journal of biological sciences*. 2018; 25(6):1027-1032.
16. Daniel AL. Um modelo mecanobiológico multiescala para o remodelamento ósseo. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2013; 131.
17. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews*. 2007; 19(1):80-100.
18. Bagan JV, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, Copenhagen. 2005; 34(2):120-123.

19. Spezzia S. Implicações odontológicas do emprego dos Bifosfonatos: Osteonecrose no complexo ósseo Maxilo-Mandibular. *Revista Ciências e Odontologia*. 2019; 3(2)27-34.
20. Diel IJ, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 64(3):198-207.
21. Carter G, Goss NA, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *The Medical Journal of Australia, Sidney*. 2005; 182(8):413- 415.
22. Marx RE. Pamidronate (Aredia®) and zoledronate (Zometa®) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia*. 2003; 61(9)1115-1117.
23. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clinical Oncology*. 2003; 21(22):4253-4.
24. Ruggiero SI, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia*. 2004; 62(5)527-534.
25. American association of oral and maxillofacial surgeons (AAOMS). Position paper on bisphosphonate: related osteonecrosis of the jaws.2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia*. 2009.
26. Vera JLCP, Marcos JAG, Rodríguez AS, Arenas MG, Polanco JC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac*. 2007; 29(5):295-308.

27. Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofacial Surgery*. 2005; 63(11):1567-1575.
28. 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*. 2010; 87(2):181-92.
29. Hashimoto M, et al. The effect of bone morphometric changes on orthodontic tooth movement in an osteoporotic animal model. *Angle Orthod*. 2013; 83(5):766- 773.
30. Salazar M, Hernandez L, Ramos AL, Salazar BdeO, Micheletti KR, Paranhos LR, de Mendonça MR, Cuoghi OA. Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*. 2015; 60(5):776-81.
31. Nakas E, Lauc T, Tiro A, Dzemidzé V, Zukanovic A, Franic M, Ivkovic V. Dose and time dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017; 17(1):23-28.
32. Franzoni JS et al. Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in orthodontic movement. *Orthod Craniofac Res*. 2017; 1-6.
33. Harikrishnan S, Ramasamy N. Effect of local administration of bisphosphonate on orthodontic anchorage - A systematic review of animal studies. *J Orthod Sci*. 2022 Aug 24;11:31. doi: 10.4103/jos.jos\_189\_21. PMID: 36188196; PMCID: PMC9515565.
34. de Sousa FRN, de Sousa Ferreira VC, da Silva Martins C, Dantas HV, de Sousa FB, Girão-Carmona VCC, Goes P, de Castro Brito GA, de Carvalho Leitão RF. The effect of high concentration of zoledronic acid on tooth induced movement and its repercussion on root, periodontal ligament and alveolar bone tissues in rats. *Sci Rep*. 2021; 11(1):7672.

35. Miranda RM, Fernandes JL, Santos MS, Jácome-Santos H, Milagres RMC, Pretti H, Abreu LG, Macari S. Influence of risedronate on orthodontic tooth movement in rodents: a systematic review and case report. *Dental Press J Orthod.* 2024; 28(6):e2322280.
36. Rinchuse DJ, et al. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131(3):321-326.
37. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131(3):311-320.
38. Lotwala RB, et al. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 142(5):625-634.
39. Woolley J, Akintola O, Yates J, Calasans-Maia MD, de Albuquerque Calasans-Maia J, Kocherhina I, Sacco R. The risk of osteonecrosis of the jaw and adverse outcomes in patients using antiresorptive drugs undergoing orthodontic treatment: A systematic review. *Heliyon.* 2021; 7(1):e05914.
40. Duarte EC, Barreto SM. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2012; 21(4):529-532.
41. Russell RG, Watts NB, Ebinom FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonate: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008; 19(6):733-59.
42. Kaipatur NR, et al. Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: a pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013; 144(4):557-567.

43. Graham JW. Bisphosphonates and orthodontics: clinical implications. *J Clin Orthod.* 2006; 40(7):425-428.