



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DOS BIFOSFONATOS NA
MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA**

Trabalho submetido por
Ana Carolina de Souza Alcântara
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DOS BIFOSFONATOS NA
MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA**

Trabalho submetido por
Ana Carolina de Souza Alcântara
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. José Manuel Feliz

setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de realizar mais esta etapa, e que sempre esteve comigo, dando-me suporte e coragem para enfrentar todos os desafios impostos.

Ao Dr. José Manuel Feliz, pela orientação, apoio e dedicação para a conclusão deste trabalho, mostrando-se sempre solícito e com palavras de alegria.

Aos meus pais Jorge e Valéria, e meus irmãos Jorge Henrique e Nathalia, pelo carinho, amor, e que mesmo de longe, estão sempre torcendo por mim.

Ao meu marido, Sébastien, pelo carinho, suporte e compreensão em todos os momentos. Sem você nada disso seria possível.

A minha duplinha, Carol Milazzo, que me salvou em vários momentos e se tornou uma irmã, que quero levar para a vida toda. Obrigada também a sua família que sempre me acolheu muito bem.

Aos meus amigos da Universidade, Mauricio, Joaquim, Amine, Deyvison e Rose, que estiveram presentes em todas as etapas e que se tornaram uma família para mim.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY

RESUMO

A procura pelo tratamento ortodôntico por pacientes adultos tem sido cada vez mais frequente na prática clínica. Assim, é necessária uma avaliação criteriosa da utilização de fármacos de uso crônico, como os bifosfonatos (BFs), que podem influenciar o metabolismo ósseo e conseqüentemente a movimentação dentária. Os BFs consistem num conjunto de fármacos com atividade antirreabsortiva, que inibem a atividade osteoclástica e influenciam a remodelação óssea. Destacam-se no tratamento de doenças como a osteoporose e do metabolismo ósseo, associados a neoplasias malignas. No entanto, efeitos adversos na Medicina Dentária como a desaceleração dos movimentos dentários e mais raramente, a osteonecrose dos maxilares, têm sido associados ao seu uso.

São muitos os efeitos dos BFs no tratamento ortodôntico e incluem redução na velocidade da movimentação dentária, influência na capacidade do fecho de espaços após a exodontia, redução da perda de suporte ósseo, redução da reabsorção radicular externa conseqüente da movimentação ortodôntica e redução de recidiva pós tratamento.

Desta forma, os ortodontistas devem estar informados do efeito dos BFs na movimentação dentária e avaliar os pacientes que fazem seu uso antes de iniciar qualquer tratamento ortodôntico.

Nesse contexto, este estudo propõe rever a literatura sobre a influência dos BFs na movimentação ortodôntica, com intuito de descrever as características desses fármacos, bem como o seu mecanismo de ação.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Movimentação ortodôntica; Remodelação óssea.

ABSTRACT

The research for orthodontic treatment for adult patients has been increasingly frequent in clinical practice. Thus, it is necessary to carefully evaluate the use of drugs for chronic use, such as bisphosphonates (BFs), which can influence bone metabolism and consequently tooth movement. BFs consist of a set of drugs with anti-resorptive activity, inhibiting osteoclastic activity and influencing bone remodeling. They have been standing out in the treatment of osteoporosis and bone metabolism disorders associated with malignant neoplasms. However, adverse dental effects, such as a slowdown in tooth movements and, more rarely, osteonecrosis of the maxilla or mandible, have been associated with the use of these drugs.

The findings on the effect of BFs on orthodontic treatment are varied and include reduced speed of tooth movement, influence on the capacity of space closure after tooth extraction, reduced loss of bone support, reduced external root absorption resulting from orthodontic movement and reduction recurrence after treatment.

Therefore, orthodontists should be aware of the effect of BFs on tooth movement and evaluate patients who use them before beginning any orthodontic treatment.

In this context, this study aimed to review the literature on the influence of BF on orthodontic movement, seeking to describe the characteristics of these drugs, as well as their mechanism of action.

Keywords: Bisphosphonates; Orthodontic movement; Bone remodeling.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	9
II. DESENVOLVIMENTO.....	11
1. BIFOSFONATOS (BFS).....	11
1.1. Apresentação	11
1.2. Estrutura Química	11
1.3. Classificação	13
1.4. Estudo farmacológico.....	13
1.4.1. Vias de administração e Absorção	13
1.4.2. Biodisponibilidade	15
1.4.3. Semi-vida	15
1.4.4. Eliminação.....	16
1.5. Mecanismo de ação	16
1.6. Indicações Terapêuticas.....	18
1.7. Efeitos Adversos	20
1.7.1. Trato gastrointestinal.....	20
1.7.2. Síndrome Pseudo gripal	22
1.7.3. Efeitos nefríticos	22
1.7.4. Efeitos neurológicos.....	22
1.7.5. Efeitos Hematológicos	22
1.7.6. Anomalias metabólicas.....	22
1.7.7. Efeitos oftalmológicos.....	22
1.7.8. Osteomalácia	23
1.7.9. Fratura femoral atípica.....	23
1.7.10. Manifestações orais.....	23
2. O MOVIMENTO ORTODÔNTICO.....	26
2.1. Remodelação óssea e o movimento ortodôntico.....	26
2.2. O osso alveolar.....	27
2.2.1. Principais células do osso alveolar	27
2.2.1.1. Osteoblastos	27
2.2.1.2. Osteócitos	27
2.2.1.3. Osteoclastos.....	28
2.3. O movimento dentário	28
3. A INFLUÊNCIA DOS BFS NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA... 31	
3.1. Efeitos na velocidade da movimentação ortodôntica	32

3.2.	Efeitos na ancoragem dentaria.....	34
3.3.	Efeitos na reabsorção radicular associada ao movimento dentário ortodôntico ..	34
3.4.	Efeitos expansão da sutura palatina média.....	35
3.5.	Efeitos na formação óssea.....	37
3.6.	Efeitos no fecho de espaços.....	38
3.7.	Efeitos na recidiva dos tratamentos.....	39
<i>III.</i>	<i>CONCLUSÃO</i>	<i>41</i>
<i>IV.</i>	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<i>43</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química de um pirofosfato (esquerda) e de um bifosfonato (direita) (adaptada de Dominguez et al. (2011)).....	12
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 -Estrutura molecular dos diversos tipos de bifosfonatos. Fonte: Adaptado de Madrid & Sanz, 2009.	12
Tabela 2 - Formulações orais e intravenosas dos bifosfonatos. Fonte: Elaboração própria.....	15

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS - Associação de Cirurgiões Bucomaxilofaciais

BFs - Bifosfonatos

EGF - Fator de Crescimento Endotelial

ONM - osteonecrose da mandíbula

PGE - prostaglandina E

RANKL – proteína ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B

SREs - eventos relacionados ao esqueleto

ZA - ácido zoledrônico

OPG - osteoprotegerina

AMPc - Monofosfato de adenosina cíclico

I. INTRODUÇÃO

Os Bifosfonatos (BFs), são compostos por moléculas sintéticas e análogas estruturais dos pirofosfatos inorgânicos. Na prática clínica, são cada vez mais utilizados, numa grande variedade de doenças e têm sido associados à melhoria significativa da qualidade de vida dos indivíduos que os utilizam. Estes medicamentos são usados no tratamento de lesões osteolíticas no mieloma múltiplo, em metástases ósseas predominantemente líticas (especialmente no cancro de mama e próstata), na hipercalcemia maligna induzida por tumor, no tratamento da osteoporose na pós-menopausa, na doença de Paget, osteogénese imperfeita e outras patologias ósseas metabólicas (López et al., 2007; Martins et al., 2009).

Em suma, os BFs são uma categoria de fármacos de alta compatibilidade por tecido mineralizado, capazes de interferir na renovação óssea. Apesar de proporcionarem impactos em distintos tipos celulares, o alvo principal dos BFs são os osteoclastos (López et al., 2007).

Os BFs classificam-se em nitrogenados e não-nitrogenados. Os não-nitrogenados também chamados de primeira geração, incluem o etidronato, clodronato e tiludronato. Os nitrogenados ou também conhecidos como segunda ou terceira geração são o alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e pamidronato (Endo et al., 2020; Sigua-Rodriguez et al., 2014).

O movimento dentário ortodôntico é um fenómeno que acontece devido a vários fatores, sendo uma sequência sinérgica entre a anatomia complexa dos dentes e os tecidos de suporte que possuem capacidades de remodelação. Esta remodelação em resposta a uma força mecânica é derivada da posição e reabsorção ósseas, não sendo possível haver movimento dentário ortodôntico sem a sua existência (Li et al., 2018).

A procura pelo tratamento ortodôntico em pacientes adultos tem crescido cada vez mais ao longo dos anos. Como os BFs atuam de forma a inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos, estes podem ter efeitos adversos no tratamento dentário, incluindo um efeito inibitório no movimento dentário, cicatrização óssea prejudicada e osteonecrose induzida nos maxilares. É importante os Médicos Dentistas ortodontistas estarem informados da farmacologia dos fármacos que têm capacidades de alterar a fisiologia

óssea, pois podem dificultar o tratamento e aumentar a morbidade. De modo, pode haver necessidade de um aconselhamento adicional ao paciente, juntamente com consentimento informado, técnicas aprimoradas de monitorização, relato de efeitos adversos e, talvez, mudanças no planejamento do tratamento (Zahrowski, 2007).

Assim, este estudo propõe-se a rever a literatura sobre a influência do BF na movimentação ortodôntica, descrever sobre as características desses fármacos, bem como seu mecanismo de ação e os efeitos que podem ocasionar no tratamento ortodôntico.

II. DESENVOLVIMENTO

1. BIFOSFONATOS (BFS)

1.1. Apresentação

Os BFs foram sintetizados pela primeira vez na Alemanha em 1865. No início, foram usados nas indústrias têxtil, química e agrícola devido à sua capacidade em inibir precipitados de carbonato de cálcio (Fleisch, 2001).

Em 1960, o suíço Herbert Fleisch descobriu a presença de polifosfatos na urina e no plasma, e demonstrou a sua capacidade em inibir a formação e dissolução de cristais de fosfato de cálcio *in vitro*, bem como a formação de calcificações patológicas (Francis et al., 1969).

No entanto, não era possível o seu uso de forma terapêutica para prevenir calcificações ectópicas (calcificação de válvulas cardíacas, cálculos urinários, placas de ateroma) devido à sua rápida hidrólise da enzima pirofosfatase, muito presente em todos tecidos corporais. Todas as investigações realizadas eram então direcionadas para análogos estruturais de pirofosfatos, tendo as mesmas propriedades biológicas, mas resistentes à hidrólise enzimática, assim os BFs admitiam a todos esses critérios (Fleisch, 1998).

Estudos em humanos mostraram a podologia de BFs necessária para calcificações ectópicas de tecidos moles também tem um fator de inibição na mineralização de tecidos calcificados (osso, cartilagem, dentina, esmalte, cimento). Foi assim que a investigação mostrou que os BFs têm uma alta afinidade com a hidroxiapatite e que são capazes de inibir a reabsorção óssea. Assim, depois de três décadas de pesquisas, os BFs tornaram-se fundamentais na terapêutica de doenças ósseas benignas e malignas (Castro et al., 2004; López et al., 2007).

1.2. Estrutura Química

Os BFs são moléculas sintéticas, cuja estrutura é análoga aos pirofosfatos inorgânicos, possuem alta compatibilidade pelo cálcio, que diferem dos pirofosfatos endógenos por possuírem uma cadeia central P-O-P, resultante da substituição de um átomo de carbono (P-C-P) tornando a molécula de BFs resistente à hidrólise enzimática. (Dominguez et al.,

2011). A ligação P-C-P resultante permite a adição de duas cadeias laterais R1 e R2 que modificam a afinidade do BFs ao osso e à potência da molécula. A presença de duas cadeias laterais do carbono central, R1 e R2, permite um grande número de variações e fornecem um perfil de atividade característico para cada BFs (López et al., 2007). Podemos observar estas características na Figura 1.

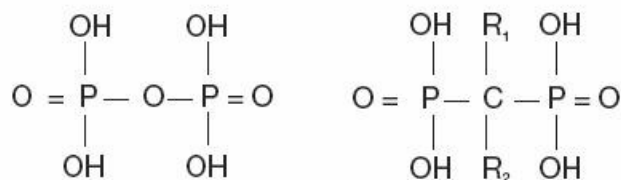
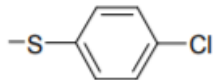


Figura 1 - Estrutura química de um pirofosfato (esquerda) e de um bifosfonato (direita) (adaptada de Dominguez et al., 2011)

A cadeia lateral longa (R2) determina a potência do fármaco, enquanto a cadeia lateral curta (R1) influencia a farmacocinética. Tanto um grupo amino-terminal ou uma cadeia contendo azoto cíclico no lado R2 aumentará o potencial de reabsorção algoritmicamente (Madrid & Sanz, 2009). Podemos observar estas características na Tabela 1.

Tabela 1 -Estrutura molecular dos diversos tipos de bifosfonatos. Fonte: Adaptado de Madrid & Sanz, 2009.

NOME	Cadeia lateral R1	Cadeia lateral R2
Etidronato	-OH	-CH3
Clorodronato	-Cl	-Cl
Tiludronato	-H	
Palmedronato	-OH	-CH2-CH2-NH2
Alendronato	-OH	-(CH2)3- NH2

Ibandronato	-OH	
Residronato	-OH	
Zoledronato	-OH	

1.3. Classificação

Os BFs podem ser classificados em nitrogenados e não-nitrogenados; e apesar de variarem bastante na sua eficácia e ação, são capazes de inibir a reabsorção óssea (Iglesias-Linares et al., 2010; Krishnan et al., 2015).

Os não-nitrogenados, também chamados de primeira geração, como o etidronato, clodronato e tiludronato, agem de forma a competir com a adenosina trifosfato nos osteoclastos e estimulam o processo de apoptose dessas células. Por serem ligeiramente metabolizados apresentam potencial de ação reduzido. Os nitrogenados ou de segunda e terceira geração, como o alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e pamidronato, além de induzirem o processo de apoptose, inibem a ação da farnesil difosfato sintase, uma enzima fundamental à biossíntese de lipídios isoprenólicos, cessando a cadeia de ligações proteicas indispensáveis para a função osteoclástica. (Sigua-Rodriguez et al., 2014). Por possuírem azoto na sua estrutura molecular, estes fármacos não são metabolizados, acumulam e agem no tecido ósseo por períodos extensos, estes são mais potentes que os não nitrogenados (Endo et al., 2020; Sigua-Rodriguez et al., 2014).

1.4. Estudo farmacológico

1.4.1. Vias de administração e Absorção

A decisão do clínico relacionado com a via de administração do BF está no tipo de patologia a ser tratada. Os BFs podem ser administrados por via oral ou intravenosa.

Em condições ideais, cerca de 1% da dose administrada por via oral é absorvida. Até 50% da dose absorvida ou administrada por via intravenosa é rapidamente captada no organismo, sendo a parte não metabolizada excretada por via renal. (Sarin et al., 2008).

Os BFs são administrados por via intravenosa para tratar condições médicas graves, como mieloma múltiplo, metástases ósseas de vários tipos de cancro, hipercalcemia, doença de Paget e osteoporose graves. Os níveis sistêmicos de BFs intravenosos são até 12 vezes maiores do que os de uso oral. (Izquierdo et al., 2011).

A administração por via oral ocorre, uma vez por semana, ou uma vez ao mês como no caso do ácido ibandronico; enquanto a administração por via intravenosa, faz-se a cada 3 a 4 semanas numa dose única, variando as concentrações de acordo com cada geração, ou anualmente como o caso do ácido zelendronico no tratamento da osteoporose. (Castro et al., 2004).

A absorção intestinal de BFs por via oral é muito baixa e é dose dependente: sua biodisponibilidade em humanos varia entre 0,5 e 10% (risedronato: 0,6%; alendronato: 0,7%; pamidronato 0,3%; etidronato: 3 a 7%) (Ezra & Golomb, 2000; Lin, 1996; Mitchell et al., 2001). Esta taxa baixa é parcialmente explicada pela baixa lipofilicidade dos BFs que impede o transporte transcelular. O transporte paracelular permanece possível, mas é dificultado pela sua alta carga negativa, no pH fisiológico do intestino delgado (pH 6-8) e pelo seu tamanho molecular (Ezra & Golomb, 2000; Lin, 1996).

Uma pequena parte ainda é absorvida devido a uma difusão passiva (transporte paracelular) na parte superior do intestino delgado, onde a superfície de absorção é maior. (Lin, 1996).

Como escolha inicial de BFs por via oral usa-se habitualmente o alendronato e o risedronato, com destaque para o primeiro, por ser de toma semanal e, portanto, mais cómodo para o paciente. Para pacientes com contraindicações a BFs orais, como por exemplo, acalasia, estenose esofágica, varizes esofágicas, esôfago de Barrett, intolerância gastrointestinal a BFs orais ou incapacidade de seguir os requisitos de dosagem, sugere-se uma formulação de BF intravenoso. Para mulheres com refluxo gastroesofágico bem controlado ou úlcera péptica, a terapia inicial com alendronato ou risedronato também é aceitável. Para mulheres com histórico de efeitos adversos gastrointestinais

ao alendronato (mas sem distúrbios esofágicos), o risedronato pode ser substituído, pois alguns pacientes podem ter menos efeitos adversos gastrointestinais. No caso de pacientes com contraindicações ou intolerância aos BFs orais, sugere-se o ácido zoledrônico, de administração intravenosa, anual, pois este já demonstrou prevenir fraturas em ensaios clínicos (Filleul et al., 2010).

A Tabela 2 apresenta os BFs administrados por via oral e os administrados por via intravenosa.

Tabela 2 - Formulações orais e intravenosas dos bifosfonatos. Fonte: Elaboração própria

Via oral	Via intravenosa
Alendronato	Zoledronato
Etidronato	Clodronato
Ibandronato	Pamidronato
Risedronato	
Tiludronato	

1.4.2. Biodisponibilidade

A biodisponibilidade, ou seja, a fração de fármaco que consegue atingir a circulação sistêmica após a administração oral é muito baixa (menos de 2%). Esta fração depende da quantidade absorvida e da que escapa ao efeito de primeira passagem no fígado. Por via intravenosa, a biodisponibilidade é de 100% (Krishnan et al., 2015). Esta baixa biodisponibilidade por via oral é devido às propriedades hidrofílicas que dificultam o transporte transcelular pela barreira epitelial do trato gastrointestinal, o seu elevado peso molecular bem como a sua carga extremamente negativa (Abela et al., 2012).

1.4.3. Semi-vida

A semi-vida de eliminação plasmática dos BFs é muito curta e pode variar de 30 minutos a 2 horas, porém, após a absorção pelo tecido ósseo, permanecem por mais de 10 anos nos tecidos esqueléticos (Martins et al., 2009). Isto mostra que o metabolismo ósseo dos

doentes pode ser mais tarde perturbado, mesmo anos após cessarem a terapia farmacológica (Zahrowski, 2007).

1.4.4. Eliminação

Depois dos BFs se incorporarem-se no osso, a eliminação do fármaco acontece de forma lenta, sendo regulada pela taxa fisiológica da remodelação óssea. A excreção renal é a única via de eliminação, maioritariamente através da filtração glomerular, mas também, é possível, por secreção tubular, e, por consequência, os BFs são extremamente tóxicos para os rins (Graham & Russell, 2011).

Os BFs em circulação, desaparecem rapidamente do plasma e cerca de metade é aprisionada pelo osso, sendo o resto eliminado sem alterações pelos rins. Essa classe de fármacos não é metabolizada pelo fígado. (Mendes, 2017).

No osso, o BF rapidamente liga-se à hidroxiapatite exposta na matriz óssea, e o excesso do fármaco é excretado pelos rins. Geralmente, 50% a 60% do fármaco é ligado ao osso, enquanto o restante é excretado pelos rins durante várias horas (Bergstrom et al., 2000).

1.5. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos BFs ainda está sob investigação, mas alguma fisiologia básica é conhecida. A principal ação dos BFs é diminuir a reabsorção do osso, inibindo diretamente a atividade osteoclástica (Zahrowski, 2007).

Os BFs ligam-se ao osso devido à afinidade pela hidroxiapatite e são fagocitados pelos osteoclastos. Essa captação de BFs pelos osteoclastos desencadeia apoptose. Além disso, quando os BFs são administrados a longo prazo, podem também provocar efeitos em células vizinhas como os osteoblastos. Assim, quando a atividade osteoclástica diminui suficientemente, pode ocorrer uma diminuição da atividade osteoblástica, causada pelo efeito de acoplamento através de mediadores intercelulares (Zahrowski, 2007).

Os BFs também apresentam efeitos inibitórios sobre mediadores da inflamação, e influenciam a reparação de lesões ósseas (Cordeiro & Gottardo, 2018; Ramos et al., 2005).

Assim, as características biológicas e os mecanismos de ação dos BFs compreendem a diminuição da reabsorção óssea osteoclástica; incentivo de apoptose em osteoclastos; inibição da apoptose de osteócitos e células da linha osteoblástica; efeito antiangiogênico que diminui fator de crescimento endotelial (EGF); propriedades antitumorais como inibição da proliferação e invasão de células tumorais; inibição da adesão de células tumorais ao tecido ósseo; indução de apoptose em várias linhas celulares malignas e inibição da atividade proteolítica das metaloproteinases da matriz (Manfredi et al., 2011).

Os BFs não contendo azoto são convertidos intracelularmente em análogos não hidrolisáveis de trifosfato de adenosina (ATP), que são tóxicos para as células (Russell & Rogers, 1999).

O azoto nos grupos laterais, especialmente um grupo do azoto cíclico, tem um papel importante no aumento da inibição osteoclástica. Estes BFs de azoto, após serem transportados intracelularmente, inibem principalmente o farnesil pirofosfato sintetase (FPP), enzima da via do mevalonato, que é responsável pela prenilação de pequenas proteínas de ligação ao GTP. Estes integram o citoesqueleto e sinalização intracelular. A consequência destes eventos inicia uma série de resultados, incluindo a supressão da atividade dos osteoclastos, perda da integridade do citoesqueleto dos osteoclastos, e da membrana microvilositária e, em última análise, apoptose (Russell & Rogers, 1999).

Os BFs também podem prevenir os fatores de ativação dos osteoclastos. Normalmente, os osteoblastos aumentam o recrutamento e ativação de osteoclastos pela interação do ativador do receptor de superfície celular de osteoblastos de RANKL com RANK em células precursoras de osteoclastos hematopoiéticos. Para manter essa interação dentro do controle, os osteoblastos também secretam osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel que compete com o RANKL por RANK para inibir o recrutamento de osteoclastos. Os BFs inibem a expressão de RANKL e aumentam a produção de OPG pelas células do estroma da medula óssea e osteoblastos, de forma a que a interação RANK-RANKL seja interrompida. Essas ações sinérgicas levam à supressão do recrutamento de osteoclastos e redução da reabsorção óssea (Giudicelli & Souberbielle, 1998).

1.6. Indicações Terapêuticas

A aplicação clínica dos BFs mais comum é caracterizada por inibir a reabsorção óssea, especialmente no caso de doenças onde nenhum tratamento anterior foi eficaz. Assim, os BFs tornaram-se no tratamento de eleição para uma variedade de doenças ósseas, onde a atividade osteoclástica excessiva é de importância patológica, incluindo doença óssea de Paget, doença óssea metastática e osteolítica e hipercalcemia de malignidade, bem como osteoporose (Francis & Valent, 2007).

Os BFs orais estão indicados para tratamento da osteoporose e da Doença de Paget. Os intravenosos indicados para pacientes com cancro da mama, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e cancros da próstata (Fernández et al., 2006; Madrid & Sanz, 2009).

Embora existam mais semelhanças do que diferenças entre os compostos individuais e cada bifosfonato é potencialmente capaz de tratar qualquer um dos distúrbios da reabsorção óssea em que são usados, na prática, diferentes compostos passaram a ser benéficos para o tratamento de diferentes doenças. Existem atualmente pelo menos 10 tipos de BFs que foram registrados para várias aplicações clínicas em diversos países. Na maioria, as doenças onde estes são usados, refletem a história do seu desenvolvimento clínico e do seu grau de interesse comercial nos ensaios clínicos relevantes. (Francis & Valent, 2007).

O uso dos BFs alivia a dor e reduz a atividade de lesões, atividade lítica e a ocorrência de fraturas ósseas, induzindo a uma melhor qualidade de vida dos pacientes (Martins et al., 2009).

Os BFs tornaram-se os fármacos mais importantes utilizados no tratamento da doença de Paget. Este foi o primeiro distúrbio clínico em que uma inibição da reabsorção óssea dependente da dose foi demonstrada pelo uso de BFs em humanos (Francis & Valent, 2007).

O tratamento com alendronato e risedronato pode promover a formação de osso lamelar nos locais afetados e melhorar a aparência radiográfica em alguns pacientes. É provável que o Ácido zoledrónico (ZA) tenha uma resposta favorável na dor. Os efeitos dos BFs nas complicações da Doença de Paget, como a deformidade óssea, fraturas patológicas e

surdez, não foram estudados de forma adequada, uma vez que a maioria dos ensaios clínicos foi de curta duração e não recolheu informações sobre esses resultados (Ralston, 2020).

No tratamento da osteoporose, os BFs orais são usados para diminuir a perda óssea e aumentar a densidade da mesma. Desta forma, é possível diminuir o risco de fraturas (Maraka & Kennel, 2015).

Segundo Center et al. (2020) os BFs ligam-se a áreas de cálcio expostas no tecido ósseo e originam apoptose dos osteoclastos, levando a uma redução nas taxas de remodelação. Estes também são usados para diminuir as complicações esqueléticas de alguns tipos de cancro, incluindo uma redução nas metástases ósseas. Após o estudo randomizado controlado de referência de ZA numa fratura da anca, onde foi encontrado benefício, tem havido um interesse crescente na sua capacidade potencial de aumentar a esperança de vida.

Na década de 1980, os BFs de primeira geração mostraram reduzir a incidência de eventos relacionados ao esqueleto (SREs), como as metástases ósseas, em pacientes com cancro da mama. Posteriormente, foram desenvolvidos BFs de segunda e terceira geração, mais potentes, particularmente o ZA. Estudos demonstraram que o ZA era significativamente eficaz que o pamidronato na redução de SREs em pacientes com cancros resistentes da mama e da próstata, tornando-se o padrão terapêutico por mais de uma década (Von Moos et al., 2019).

Sun et al. (2020) descreveram que avanços no projeto de potenciais fármacos seletivos para o tratamento de várias doenças ósseas têm criado novas e estimulantes direções para várias necessidades médicas não atendidas. Para cancros ósseos, a toxicidade com os fármacos atuais representou uma barreira significativa para a qualidade de vida dos pacientes afetados. Novas abordagens experimentais para a terapia, baseadas no direcionamento de fármacos aos ossos, têm sido usadas em modelos animais e demonstraram eficácia e segurança. O sucesso destas estratégias relata um bom prognóstico para o desenvolvimento de terapias com eficácia de tratamento de doenças que afetem o esqueleto.

Entretanto, numa revisão bibliográfica de Harris et al. (2020) onde são avaliados os efeitos dos BFs na densidade mineral óssea e na incidência de fraturas em crianças com leucemia linfoblástica aguda, concluíram que não existem evidências suficientes para apoiar o uso diário de terapia profilática com BFs nestas crianças. Futuros ensaios clínicos bem delineados ainda são necessários.

1.7. Efeitos Adversos

Ao longo dos últimos anos têm sido identificadas algumas complicações associadas ao uso de BFs (Arboleya et al., 2011). Diversas reações adversas estão relacionadas aos BFs podendo estas serem divididas em um grupo não apenas relacionado com o sistema ósseo. Sob outra perspectiva, têm igualmente sido demonstrados efeitos associados com o esqueleto, que podem comprometer a cicatrização de fraturas, osteomielite e osteonecrose (Reyes et al., 2016).

Até 2003, considerava-se que os BFs eram bem tolerados e que seus efeitos adversos eram poucos e transitórios. Desde então um novo efeito adverso grave foi descrito por Marx: a osteonecrose dos maxilares (Carrel et al., 2006; Fernández et al., 2006; Najm et al., 2008). Os efeitos secundários com BFs intravenosos são semelhantes aos descritos para BFs de via oral. Alguns de seus efeitos adversos derivam da via de administração utilizada (Fernández et al., 2006).

Na administração de BFs orais, as reações digestivas mais relatadas são úlceras gástricas e esofagites. As reações adversas gerais dos BFs intravenosos são idênticas às orais, sendo descritos alguns casos de flebites. Existem também casos de febrículas e síndromes pseudogripais, fadiga, anemia, debilidade e edemas (Vera et al., 2007).

1.7.1. Trato gastrointestinal

Reações adversas gastrointestinais associadas à administração oral de BFs com azoto são relativamente comuns e são a principal razão para interromper o tratamento (Abrahamsen, 2010; Pazianas & Abrahamsen, 2011) Os sintomas frequentemente relatados são dor abdominal, dispepsia, azia, náusea, refluxo gastroesofágico. Clinicamente, por vezes podemos observar esofagite, gastrite, bem como duodenite. (Abrahamsen, 2010).

A absorção intestinal desses fármacos é pequena quando administrados por via oral e, ainda mais reduzida se for na presença de alimentos, razão pela qual devem ser ingeridos em jejum (López et al., 2007).

Com exceção de situações de maior gravidade, que possam vir a atrasar o esvaziamento esofágico, como estenose ou acalasia, é a falta de capacidade de permanecer de pé ou na posição sentada por pelo menos 30 a 60 minutos. A terapia oral com BFs deverá ser tentada sem antecipação de reações adversas gastrointestinais. Geralmente, o refluxo gastroesofágico tratado com um inibidor da bomba de prótons, permite tolerar os BFs orais. No caso de intolerância, destes, optar por terapia farmacológica com BFs endovenoso ou agente de outra classe (Filleul et al., 2010).

As reações adversas gastrointestinais do risedronato são significativamente menores quando comparadas com BFs de primeira e segunda geração, sendo a administração oral semanal, aquela com melhor adesão do paciente, tornando este fármaco realmente seguro, eficaz e conveniente (Thomson et al., 2002).

A esofagite causada pela administração de fármacos pode decorrer do contato prolongado do fármaco com a mucosa esofágica ou da forma incorreta de administração do fármaco que poderá aumentar as hipóteses de ocorrerem estes efeitos adversos. Fernandes et al., (2002); Sousa et al., (2002) descreveram que pacientes que utilizam corretamente BFs também relataram distúrbios gástricos.

As manifestações adversas esofágicas tendem a apresentar agravamento se os pacientes continuarem com a administração do fármaco depois do desenvolvimento da sintomatologia sugestiva da irritação esofágica, na qual será necessário a interrupção imediata do tratamento e procurar auxílio médico (Menezes et al., 2009).

A prevenção desses efeitos deverá compreender uma adequada orientação em relação às características do fármaco, bem como a manutenção da postura ereta por 30 a 60 minutos depois da ingestão do fármaco com um copo cheio de água e em jejum (López et al., 2007).

1.7.2. Síndrome Pseudo gripal

A administração parentérica de BF frequentemente resulta em síndromes semelhantes à gripe. Os sintomas são caracterizados por febre, mialgia, astenia e dor óssea, estes desaparecem dentro de algumas horas ou alguns dias. O tratamento sintomático com analgésico-antipirético (por exemplo, paracetamol) é frequentemente necessário (Bock et al., 2007).

1.7.3. Efeitos nefríticos

A administração muito rápida de uma dose alta de BFs intravenosos pode causar insuficiência renal aguda, pela precipitação deste fármaco nos túbulos renais na forma sólida nos rins. A toxicidade renal resulta num aumento transitório no nível de creatinina sérica. Esta complicação relativamente grave, pode ser evitada injetando-se lentamente o fármaco (Carrel et al., 2006; Fernández et al., 2006; Kimmel, 2007).

1.7.4. Efeitos neurológicos

Os efeitos colaterais neurológicos podem incluir dor de cabeça, náuseas, tontura, sensação de hipo ou hiperestesia (Carrel et al., 2006).

1.7.5. Efeitos Hematológicos

O hemograma pode ser afetado pela administração intravenosa de BFs. Pode-se, assim, observar anemia, trombocitopenia, leucopenia e às vezes pancitopenia (Carrel et al., 2006).

1.7.6. Anomalias metabólicas

As mais frequentes resultam em hipocalcemia, hipofosfatemia ou hipomagnesia. A hipocalcemia, na maioria das vezes assintomática, pode resultar em câibras musculares ou muito raramente em tetania. A hipocalcemia tende a ser compensada com o aumento da hormona paratireóide (Carrel et al., 2006; Fernández et al., 2006).

1.7.7. Efeitos oftalmológicos

Essas complicações muito raras são manifestadas por uveíte e conjuntivite (Carrel et al., 2006; Fernández et al., 2006).

1.7.8. Osteomalácia

Em doses altas, a osteomalácia pode ocorrer através da inibição da mineralização óssea. Este fenômeno é reversível quando o tratamento é interrompido (Fleisch, 1998).

1.7.9. Fratura femoral atípica

As fraturas têm características clínicas particulares: surgem na ausência de trauma (fraturas por fragilidade), imagem radiológica atípica, atraso na formação do calo ósseo e dor (Pazianas & Abrahamsen, 2011). A maioria dos casos relatados mostra que essas fraturas ocorrem após 5 a 6 anos por BFs. (Weinstein, 2000).

1.7.10. Manifestações orais

BFs podem causar disgeusia, ulcerações crônicas e inflamação gengival (Carrel et al., 2006; Fernández et al., 2006).

Um dos efeitos principais, mais discutidos, e com maior importância para um Médico-Dentista, relacionados com o uso de BFs, é a osteonecrose maxilar. A Associação de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS, 2009) definiu a osteonecrose provocada por BFs como a presença constante de osso em necrose na área maxilofacial, por mais de oito semanas, em indivíduos que não apresentam história de radioterapia prévia na região cervical e que tenham utilizado ou estivessem utilizando BFs. A AAOMS destacou ainda que o entendimento relacionado entre os BFs e a necrose dos ossos maxilares foi baseado em estudos retrospectivos, com casuísticas limitadas e pequenas e em relatos de casos clínicos. Com base nestes estudos foi estimado que a incidência de osteonecrose encontra-se entre 0,8 e 12% e o risco de desenvolvimento da osteonecrose em indivíduos recebendo BFs intravenosos é expressivamente maior, quando comparado com aqueles que recebem por via oral. Os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares relacionados com a toma de BFs foram relatados por Marx em 2003. Os BFs associados à osteonecrose dos maxilares são o pamidronato, zoledronato, alendronato, isedronato e ibandronato, sendo todos de segunda ou terceira geração (Najm et al., 2005). Os de primeira geração não mostraram induzir a osteonecrose (Najm et al., 2008).

É caracterizada por uma externalização dos ossos necróticos na cavidade oral. Corresponde a um processo de revascularização com exposição óssea sem

radioterapia cervicocefálica prévia e após utilização de BFs (Madrid & Bouferrache, 2007).

O principal fator de risco desencadeante da osteonecrose dos maxilares associada aos BFs é a cirurgia, envolvendo extração dentária ou intervenções envolvendo o osso, como colocação de implante e cirurgia periodontal com risco de exposição óssea (Marx et al., 2005).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula pelos BFs são principalmente os tipos de moléculas prescritas e a dose acumulativa (Kamagaté et al., 2005; Lobato et al., 2008; Najm et al., 2005). O uso de BFs nitrogenados, incluindo zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato e ibandronato podem promover o desenvolvimento de osteonecrose. A biodisponibilidade dessas moléculas administradas por via intravenosa é superior a 50% o que permite um maior acúmulo no tecido ósseo (Kamagaté et al., 2005; Lobato et al., 2008).

A frequência de ocorrência dependendo da molécula, da dosagem e da duração do tratamento. O tempo para o início da osteonecrose da mandíbula sob BFs desde a primeira dose é muito variável e depende do modo de administração, da potência e da biodisponibilidade da molécula, bem como da frequência de administração (Durie et al., 2005; Najm et al., 2005).

Ruggiero et al. (2004) num estudo, relataram 63 casos de osteonecrose em que o quadro clínico mais frequente foi a dor e exposição do tecido ósseo, em local, no qual ocorreu extração dentária prévia. Radiograficamente, foi observado osso com aspecto manchado, formação de sequestros ósseos, sinusite crônica e fístulas buco-sinusais. Em 6 indivíduos verificaram-se imagens de áreas osteolíticas anteriormente à exodontia, sinalizando envolvimento anterior do osso alveolar. Microscopicamente observou-se osso necrótico com restos bacterianos e tecido de granulação. Na cultura do material identificaram-se microrganismos integrantes da microbiota oral normal. A terapêutica variou desde o desbridamento sob anestesia local até técnicas cirúrgicas para remover toda a peça óssea envolvida. A suspensão do BF não causou impactos na progressão do processo de necrose. Em 5 indivíduos, a necrose óssea não somente persistiu bem como desenvolveu-se em outros locais. Os resultados demonstraram uma associação direta entre o tempo de exposição e a concentração do uso oral do BF. Os autores concluíram

que a associação de osteonecrose pela utilização de BFs de uso oral é rara, porém, cuidados necessários de prevenção devem ser tomados.

Pires et al. (2005) apontaram vários sinais clínicos da osteonecrose na cavidade bucal. Normalmente, o osso necrótico exposto na mandíbula e/ou no maxilar superior, está rodeado por mucosa inflamada. Também é constante um odor putrefato, peculiar de necrose, especialmente em pacientes com grandes áreas de exposição óssea, que pode dificultar a vida destes indivíduos na sociedade.

O envolvimento ósseo pode ser assintomático ou causar dor intensa. É mais frequente na região do nervo alveolar inferior, dependendo da extensão da área de necrose (Dannemann et al., 2008).

Kumar et al. (2007) apontaram que as alterações características da osteonecrose evidenciam, em parte, a razão da mandíbula ser mais afetada do que o maxilar superior, tendo em conta que a mandíbula tem, anatomicamente menor vascularização que o maxilar superior. Os ossos gnáticos, especialmente a mandíbula, são áreas preferenciais para a osteonecrose, pois são os únicos ossos sujeitos à microtraumatismos contínuos devido à presença dos elementos dentários que estimulam, a remodelação óssea incessantemente. Os dentes, por sua vez, são a porta de entrada de microrganismos patogênicos via endodôntica ou periodontal, facilitam a troca de agentes infecciosos e inflamatórios e que o seu reparo é prejudicado pelos BFs.

O tratamento da osteonecrose é delicado. Tratamentos prolongados com antibióticos e irrigações locais, por vezes são suficientes. A biópsia não é recomendada (Orlandini et al., 2009). O tratamento cirúrgico continua sendo difícil porque os procedimentos invasivos devem ser evitados. Os retalhos de cobertura causam grandes fistulas e é difícil ressecar o osso afetado na margem sã, caso contrário, causará ainda mais desnudamento. No entanto, é possível extirpar espinhos ósseos lesionando o tecido circundante para conforto do paciente (Najm et al., 2005).

A interrupção dos BFs não parece ter um efeito a curto prazo no curso da doença, uma vez que sua meia-vida óssea é estimada em mais de 10 anos (Lobato et al., 2008; Orlandini et al., 2009).

Arboleya et al. (2011) descreveram algumas orientações a serem seguidas pelos vários profissionais de saúde, sendo elas: 1) antes do início da terapêutica com BFs é essencial realizar uma avaliação do risco/benefício tendo em consideração se a utilização prolongada do fármaco é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose; 2) no início da terapêutica com BFs, medidas dentárias preventivas deveram ser realizadas, como: a) *Check-up* dentário e periódicas revisões odontológicas; b) se o paciente sentir dor e/ou inflamação deverá comparecer no Consultório Dentário; c) no caso de intervenções dentárias, o Médico Dentista deverá levar em consideração a máxima preservação do elemento dentário; d) quando são indispensáveis procedimentos e exodontias invasivas o paciente deverá ser encaminhado para centros especializados em osteonecrose.

2. O MOVIMENTO ORTODÔNTICO

2.1. Remodelação óssea e o movimento ortodôntico

Existem dois tipos de movimento dentário: o movimento dentário fisiológico e o movimento dentário ortodôntico (induzido). O primeiro, relaciona-se com o movimento que, de forma natural, o dente executa com o intuito de alcançar a posição funcional na arcada dentária. O movimento ortodôntico, por outro lado, é realizado por forças de fonte externa, direcionadas, com força controladas de forma a produzir o movimento dentário. Nos dois tipos de movimento existe resposta do ligamento periodontal, mais precisamente entre as células e a matriz extracelular, levando a respostas de modelagem e remodelação do osso alveolar, que tem consequências na alteração espacial do dente, quando inserido dentro do processo alveolar (Lindhe & Lang, 2015).

A movimentação ortodôntica acontece quando uma cadeia de episódios biológicos que modificam o nível local de mediadores químicos associados à remodelação óssea, em resposta ao impulso, evidenciado pelas forças utilizadas no aparelho ortodôntico (Bartzela et al., 2009).

Santos et al. (2009) observaram que o movimento dentário acontece devido ao processo de remodelação do tecido ósseo e do ligamento periodontal.

A ortodontia, assim como a ortopedia, envolve conhecimentos biológicos sobre a remodelação óssea, em particular a relação entre um stress mecânico e as diferentes populações de células recrutadas (Proffit & Fields, 2012).

2.2. O osso alveolar

É constituído por áreas mineralizadas e não mineralizadas contendo células ósseas, elementos vasculares e nervosos e uma matriz extracelular. A matriz extracelular é composta por: fase mineral, colagénio, água, proteínas não colágenas e lipídios, cujas proporções variam dependendo da localização anatômica e da idade do tecido. A fase mineral do tecido ósseo é formada por cristais de hidroxiapatite de cálcio. A fase orgânica é composta principalmente por colagénio tipo I, que forma uma rede de fibras. A matriz de proteína óssea contém 10-15% de proteínas não colagenadas derivadas do soro ou produzidas por células ósseas. (Bouchard, 2014).

2.2.1. Principais células do osso alveolar

São encontrados três tipos principais de células que estão envolvidas no metabolismo e na fisiologia óssea: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Essas células ósseas alveolares são semelhantes às encontradas no osso em geral (Garg, 2005).

2.2.1.1. Osteoblastos

Essas células são responsáveis pela síntese da matriz óssea que as envolve e também produzem as proteínas dessa matriz. Este tecido é chamado de osteóide e só depois da calcificação, falamos de tecido ósseo. Os osteoblastos são ativos durante a fase de construção das estruturas ósseas, mas também durante os períodos de remodelação óssea (Garg, 2005).

2.2.1.2. Osteócitos

Osteócitos são osteoblastos que ficaram presos na matriz óssea que os próprios formaram e são as células mais abundantes do osso. Por meio de seu sistema de extensões dendríticas que os conectam uns com os outros, permite-se, nesta rede canalicular, a comunicação entre si. (Garg, 2005).

2.2.1.3. Osteoclastos

São células gigantes multinucleadas, derivadas de células da linhagem hematopoiética. São encontrados em depressões na superfície do osso, chamadas de lacunas de Howship. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea, dissolvendo o mineral e degradando a matriz orgânica. Uma vez completa a reabsorção, estas células desaparecem, provavelmente por degeneração (Garg, 2005).

2.3. O movimento dentário

O deslocamento dentário é a base de todo tratamento ortodôntico e os fenômenos fisiológicos que origina, são complexos. Este é o resultado de uma resposta biológica a um distúrbio no equilíbrio fisiológico do complexo dentofacial. O propósito de todos os fenômenos celulares que então ocorrerão é recriar um equilíbrio momentaneamente perturbado pela aplicação de força (Le Gall & Sastre, 2010).

Durante a mastigação, os dentes são submetidos a forças significativas, mas não contínuas. Ao mastigar alimentos moles, as forças podem ser de 9,8 a 19,6 N, enquanto para alimentos mais duros, podem ir até 490 N (Proffit & Fields, 2012).

Essas forças aplicam-se por períodos de tempo muito curtos, um segundo ou até menos, resultando em poucos movimentos dentro do ligamento dento-alveolar. Ao contrário das forças mastigatórias, as forças ortodônticas podem ser aplicadas continuamente aos dentes e transmitida ao osso alveolar. Um sinal seria acionado assim no 1º segundo, de acordo com a teoria bioelétrica (Proffit & Fields, 2012).

Esses sinais elétricos seriam um meio de controle do metabolismo ósseo, transmitido pelo colagénio no ligamento dento-alveolar (Thilander et al., 2011). E assim, há um deslocamento imediato do dente no seu alvéolo.

Após 3 a 5 segundos, a compressão parcial dos vasos sanguíneos do lado em pressão e seu alongamento no lado da tensão, em condições em que a força é dita "leve", as fibras e células do ligamento são deformadas de forma mecânica. Se a força continuar vão haver novos acontecimentos em resposta a esse novo equilíbrio (Proffit & Fields, 2012).

Entre a primeira hora de aplicação da força e um atraso de algumas horas, segundos mensageiros aparecerem. Um segundo mensageiro é uma molécula que permite a

transdução de um sinal do exterior de uma célula para seu interior, ou para sua superfície. A sua concentração aumenta temporariamente após a presença do primeiro mensageiro (um ligante). Experimentos mostraram que os níveis de prostaglandinas e interleucina-1 aumentam rapidamente no ligamento dento-alveolar, sendo a prostaglandina E, um mediador importante da resposta celular (Krishnan et al., 2015; Krishnan & Davidovitch, 2006; Masella & Meister, 2006).

Como as prostaglandinas são secretadas em resposta ao stress mecânico aplicado às células, eles aparecem como uma resposta primária ao stress. As prostaglandinas estimulam os osteoclastos e os osteoblastos. Estes, portanto, representam uma molécula chave do deslocamento do dente.

O Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), é um importante segundo mensageiro para uma série de funções celulares, incluindo, a diferenciação. Experiências com animais mostraram que depois 4 horas, os níveis de AMPc aumentaram. Essa duração faz sentido clinicamente em humanos, pois a utilização de um dispositivo removível por menos de 4 ou 6 horas/dia é ineficaz para acionar um movimento ortodôntico (Boileau, 2011).

Na literatura, Baba et al. (2011); Nakamura et al. (2008) explicam as reações dos tecidos presentes ao nível do ligamento dento-alveolar, em particular ao nível da zona em compressão. Hoje o ligamento dento-alveolar parece ser o principal na regulação do deslocamento dentário induzido, envolvendo as zonas de compressão e tensão que afetam o fluxo sanguíneo. Começamos a compreender os elementos ao nível molecular durante o deslocamento do dente (Kang et al., 2010; Li et al., 2018).

O deslocamento de dentes, produziria uma hipóxia local e extravasamento de fluido intersticial, iniciando uma cascata inflamatória, cujo pico é a reabsorção osteoclástica nas áreas ósseas opostas do espaço ligamentar em compressão e uma aposição osteoblástica nas áreas de tensão (Nakamura et al., 2008). As mudanças no meio ambiente do ligamento, estão relacionadas com fatores de sinalização, que produziriam gradientes locais para regular a remodelação óssea e periodontal. As chaves para a regulação da inflamação e alteração do tecido envolvem fatores secretados como ligante RANK e osteoprotegerina fatores de transcrição, como RUNX2 e fatores induzidos por hipóxia como citocinas, prostaglandinas, fatores de necrose tecidual e proteases (Kang et al., 2010; Li et al., 2018; Meikle, 2006).

Em áreas onde a compressão é baixa, ou seja, quando se aplica uma "força leve", o espaço periodontal é estreitado, o que causa uma compressão do tecido conjuntivo e dos vasos. O fluxo sanguíneo é alterado, mas pode resistir se a força não for excessiva. O organismo tentará então, recriar o espaço periodontal normal. Para isso, existem osteoclastos que vão reabsorver a lâmina dura na frente da zona de compressão, por uma reabsorção óssea direta. Esta reabsorção será mantida enquanto durar a força. Assim, o dente pode se mover logo após este fenômeno. Áreas onde a compressão é forte devido à aplicação de uma "força pesada", a vascularização está comprometida. Há degeneração do tecido não vascularizado e a formação de uma zona hialina (necrose estéril). As células nesta área têm seus núcleos degenerados, tornam-se picnóticos, e então as células são lisadas. Esta área, é composta de fibras de colagénio compactadas e detritos celulares. Ela apresenta uma aparência vitrificada ao microscópio óptico, daí o nome de zona hialina (Zahrowski, 2009).

A hialinização é um fenômeno reversível que começa 30 horas após a aplicação da força e dura de 10 a 40 dias. Os osteoclastos invadem os espaços medulares vizinhos à área e então reabsorvem a parede alveolar até que essa zona seja alcançada pelos osteoclastos. O movimento então é possível, por reabsorção óssea indireta. Esta irá absorver a parede alveolar, e em seguida, a lâmina dura. Do lado da área tensionada, ocorre um alargamento do ligamento e dos espaços vasculares. (Zahrowski, 2009). O alargamento do ligamento leva a uma zona de tensão no lado oposto ao deslocamento do dente, onde osteoblastos recrutados de células progenitoras no ligamento dento-alveolar irão formar osso. Deste modo, não há hialinização portanto, nenhum período de latência.

As estruturas de suporte do dente são heterogêneas, compostas de células, colagénio, proteoglicanos, vasos sanguíneos e fluidos. Portanto, parece bastante concebível que diferentes pressões possam ser geradas dentro do periodonto (Meikle, 2006).

O osso alveolar passará por reabsorção e aposição, cuja extensão dependerá da intensidade, direção e duração da força aplicada. A reabsorção óssea é essencial para o deslocamento do dente, remodelando o osso alveolar. Osteoblastos e osteócitos são sensores que permitem a comunicação entre ambiente e o genoma. São, portanto, capazes de restaurar a homeostase alterada pela mecânica ortodôntica (Graber et al., 2011).

O aparecimento de osteoclastos é considerado o estágio preliminar necessário. No entanto, a forma de como estas células chegam ao local ainda não está completamente elucidado. Ou eles surgem da ativação de osteoclastos maduros presentes no ligamento dento-alveolar, ou originam-se da proliferação de células-tronco presentes no tecido hematopoiético. Atualmente, assume-se que os osteoclastos chegam em duas fases sucessivas, sugerindo que uma primeira parte viria de populações de células localmente presentes no ligamento dento-alveolar, e a segunda onda, em maior quantidade, seria transportada pela corrente sanguínea (Meikle, 2006).

3. A INFLUÊNCIA DOS BFS NA MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA

Bertoldo, (2017) relatou que os fármacos que podem influenciar a movimentação ortodôntica foram os anticoncepcionais, os BFS, os anti-inflamatórios não-esteroides, a vitamina D e as estatinas.

Alguns fármacos podem apresentar influência importante, aumentando ou diminuindo a taxa de movimentação dentária e em consequência, modificando o tempo de tratamento determinado. Informações sobre o consumo desses fármacos são essenciais para o planejamento e tratamento adequados. Zanforlin (2012) descreveu em revisões já publicadas, os efeitos da utilização sistêmica ou local de fármacos, na movimentação ortodôntica. A compreensão dos resultados é complexa devido à grande variabilidade em relação aos animais utilizados, dentes movimentados, intensidade e distribuição das forças e quanto aos fármacos aplicados e suas dosagens.

Presume-se que a inibição do movimento dentário ocorre num grau maior e mais rápido com altas doses intravenosas, do que com doses orais mais baixas. Embora a inibição do movimento dentário com os BFS tenha sido relatada em animais, ela não foi quantificada para qualquer dose ou duração do tratamento com BFS em humanos (Zahrowski, 2007).

Ferreira (2017) defende que é necessário que o ortodontista apresente conhecimento em relação aos fármacos, uma vez que alguns destes podem prejudicar a movimentação ortodôntica, e estarem a ser prescritos por médicos.

O sucesso do tratamento ortodôntico depende da atividade osteoclástica de forma a permitir que haja movimentação dentária. Assim, a quantidade de inibição dentária deve depender da potência específica do fármaco de inibição osteoclástica e da quantidade de fármaco no local específico (Zahrowski, 2007).

Para que um dente se mova, osteoclastos funcionando adequadamente devem ser formados e estar presentes, removendo o osso da área adjacente à parte comprimida do ligamento periodontal. Os osteoblastos também são necessários para a formação um novo osso no lado da tensão e remodelar as áreas reabsorvidas no lado da pressão. A interrupção desse ciclo pelos BFs por meio da destruição dos osteoclastos e redução da vascularização óssea pode afetar o tratamento ortodôntico ao impedir a movimentação dentária (Ghoneima et al., 2010).

Doses muito altas de BFs azotados semelhantes ao alendronato ou outros BFs de maior potência são usados para tratar doenças como o cancro metastático. Os BFs administrados por via intravenosa aumentam drasticamente a sua biodisponibilidade e, portanto, os seus efeitos no potencial de inibição da movimentação dentária podem ser significativamente aumentados (Karras et al., 2009).

Os trabalhos relacionados com a movimentação dentária induzida em animais e pacientes sob administração de BFs, levando em consideração, o tipo, posologia, via de administração, tempo experimental e modelo de movimentação, não afirmaram e nem revelaram qualquer evidência de que a utilização destes fármacos contraindica o tratamento ortodôntico em simultâneo (Alatli et al., 1996; Fracalossi, 2007; Igarashi et al., 1994; Kim et al., 1999; Lee et al., 2001; Tyrovola & Spyropoulos, 2001; Verna et al., 2000).

3.1. Efeitos na velocidade da movimentação ortodôntica

Gonçalves (2013) numa revisão bibliográfica reuniu informações existentes na literatura sobre a atuação dos diversos fármacos na movimentação ortodôntica. O autor afirma que a velocidade da movimentação ortodôntica está dependente do funcionamento da atividade de remodelação óssea. Assim sendo, todas as causas que podem modificá-la interferem no tratamento ortodôntico. Modificações sistêmicas,

doenças do metabolismo ósseo, idade e utilização de fármacos devem ser tidos em conta no planejamento do tratamento ortodôntico.

Como os BFs atuam reduzindo a atividade osteoclástica, teoricamente têm o potencial de retardar o movimento dentário. Além disso, devido ao seu efeito antiangiogênico, são frequentemente a causa de problemas vasculares localizados que por vezes conduzem à osteonecrose dos maxilares (Ngom, 2007).

Para Loli (2017) a administração de BFs está associada à redução do movimento dentário ortodôntico. Essa redução pela administração de BFs pode ser benéfica para a ancoragem, mas este efeito precisa sempre de avaliação com estudos clínicos em humanos antes do seu uso na prática clínica.

Estudos mostraram um efeito inibitório da administração de alendronato na magnitude da movimentação ortodôntica em ratos. Este efeito inibitório ocorre provavelmente pela interrupção da função dos osteoclastos e pela sua sobrevivência nos locais de compressão do ligamento periodontal onde a reabsorção do osso é necessária para que ocorra a movimentação. À medida que o alendronato é ingerido, é redistribuído para o osso e, particularmente, para áreas de aumento da renovação óssea. Uma vez que o alendronato é absorvido pelos osteoclastos, a via biossintética do mevalonato é interrompida, inibindo assim a modificação enzimática de proteínas essenciais para a função e sobrevivência celular, particularmente aquelas envolvidas na função citoesquelética. Sem essa função adequada, os osteoclastos não podem mais formar uma membrana microvilositária ou desempenhar o seu papel na reabsorção e hidrólise da matriz óssea. Eventualmente, estes osteoclastos inativados sofrem apoptose. Há assim, uma redução significativa na atividade de reabsorção dos osteoclastos, consequência da inibição do alendronato, o que poderia causar uma movimentação ortodôntica menor e mais lenta (Karras et al., 2009).

Zahrowski (2009) demonstrou que o movimento dentário progressivamente mais lento pode ocorrer com a administração contínua de BFs. Além disso, esse atraso na movimentação dos dentes também pode continuar anos após a interrupção do fármaco.

Em ratos, a movimentação dentária diminuiu em 40% após a administração de BFs subcutâneos por 3 semanas (Igarashi et al., 1994).

3.2. Efeitos na ancoragem dentaria

Uma das chaves para o sucesso do tratamento ortodôntico é evitar movimentos indesejáveis dos dentes ancorados. Assim, a perda de ancoragem pode ser evitada com o uso de BFs. Estudos laboratoriais demonstraram que a movimentação dentária ortodôntica pode ser controlada por injeção tópica de BFs (Igarashi et al., 1994).

Uma pequena dose de ZA administrada localmente manteve a estabilidade dos micro implantes ao longo do tempo, principalmente por causa da maior quantidade de osso trabecular ao redor destes. Embora o zoledronato aumente a estabilidade dos micro implantes em cães, ele não deve ser usado clinicamente até que estudos adicionais relatem o seu uso seguro nos pacientes (Ortega et al., 2012).

O 1,1-bifosfonato pode prevenir a movimentação dentária ortodôntica ou recidiva em ratos quando administrado por via sistêmica ou por injeção tópica com efeito no local administrado. Foi então sugerido que este BF poderia ser usado clinicamente em locais específicos para prevenir ou controlar o movimento dentário (Igarashi et al., 1994).

Para diminuir o movimento dentário, pode-se aplicar clodronato de BFs de baixo risco na área da raiz. A injeção subperiosteal local de clodronato mostra efeito dependente do tempo e da dose no movimento dentário. Para diminuir a concentração da dose, o intervalo entre as aplicações deve ser menor (Nakaš et al., 2017).

Para Loli (2017) a redução do movimento dentário induzida pela administração de BFs pode ser benéfica para a ancoragem, mas precisam ser realizados mais estudos clínicos em humanos antes do uso do BF na prática clínica.

3.3. Efeitos na reabsorção radicular associada ao movimento dentário ortodôntico

A reabsorção radicular é um processo patológico que leva ao desaparecimento gradual, parcial ou mesmo total dos tecidos dentários radiculares como resposta a um estímulo mecânico, inflamatório, autoimune ou infeccioso (Fernández-González et al., 2015). Esta é um dos efeitos adversos que menos se pretende no que toca ao tratamento ortodôntico,

sendo na grande parte dos casos, imprevisível e imensurável, ocasionado pela atividade dos osteoclastos que é amplificada durante a movimentação ortodôntica. As causas possíveis são: a amplitude das forças impostas; a hereditariedade e as disfunções hormonais (Magkavali-Trikka et al., 2017).

Até o presente, os BFs na ortodontia têm sido defendidos como inibidores da movimentação dentária ortodôntica. Sirisoontorn et al. (2012) estudaram a utilização de ZA, em **ratazanas** oforetomizadas por administração sistêmica. Os resultados, após a aplicação de uma força ortodôntica indicam que o ácido zoledrônico inibe o movimento dentário ortodôntico excessivo e reduz o risco de reabsorção radicular induzida ortodonticamente.

A literatura revista é em parte contraditória sobre o efeito dos BFs na reabsorção radicular após a aplicação da força de movimentação dentária. Alguns autores defendem a redução na reabsorção radicular após administração sistêmica ou tópica de BF (risedronato). Os mesmos, realizaram um estudo mais amplo na sua segunda publicação, com injeções subperiosteais locais a cada 3 dias durante 21 dias. A partir do dia 7, houve uma redução significativa dependente da dose na reabsorção radicular com o dispositivo ortodôntico ainda em boca (Iglesias-Linares et al., 2010).

Fracalossi (2007) analisou a influência dos alendronatos durante a movimentação dentária induzida no primeiro molar superior de ratos por períodos de três, cinco, sete e nove dias, utilizando dispositivo ortodôntico ativado e concluiu que a administração do alendronato no decorrer da odontogênese e sua possível integração às estruturas dentárias, demonstraram diminuição no percentual de reabsorções radiculares associadas ao movimento dentário induzido.

3.4. Efeitos expansão da sutura palatina média

A expansão rápida da maxila é uma técnica amplamente utilizada na ortodontia clínica que produz a separação das duas metades da maxila e a remodelação sutural com aparelho ortopédico. A expansão da sutura palatina mediana por forças mecânicas é acompanhada pelo alongamento das fibras de colagénio e pela formação de novo osso. Quando termina o período de expansão ativa, a sutura sofre remodelação, incluindo reabsorção, formação

óssea e alteração das fibras. Portanto, foi postulado que os BFs poderiam prevenir a recidiva esquelética após a expansão palatina (Iglesias-Linares et al., 2010).

Krishnan et al. (2015) descreveram que a expansão rápida dos maxilares é um procedimento indicado na ortodontia para arcos maxilares contraídos. Um aparelho ortopédico é usado para produzir expansão sutural em que ocorre novo preenchimento ósseo devido à atividade fisiológica normal dos tecidos. A sutura sofre remodelação, incluindo deposição, reabsorção e alteração na orientação das fibras. Frequentemente na ortodontia clínica, para garantir a estabilidade dos resultados obtidos, são utilizados vários retentores para manter as posições dos dentes e permitir a reorganização periodontal logo após os procedimentos de expansão maxilar. A associação da expansão mecânica com a remodelação da sutura tem sido discutida, pois em razão do seu modo de ação, os BFs podem prevenir a recidiva esquelética após procedimentos terapêuticos de expansão maxilar. Sugere-se desta maneira, a combinação de uma injeção local de BFs com retenção mecânica para uma maior segurança da expansão rápida do palato.

A reabsorção óssea desempenha um papel essencial na remodelação da sutura palatina mediada por stress. Entretanto Masella & Meister (2006) estudaram a expansão da sutura palatina mediana em camundongos no tratamento com BFs e sem BFs. Foi verificada uma menor separação dos ossos palatinos no grupo que utilizava o fármaco. A quantificação revelou um aumento de 35% da largura do palato após a expansão em camundongos sem tratamento com BFs em comparação com os outros. Houve uma expansão significativamente menor em camundongos com tratamento de BFs. Na verdade, a expansão foi apenas a metade daquela dos camundongos sem tratamento farmacológico. Estes resultados demonstram que o tratamento com BFs inibe a expansão palatal.

Öztürk et al. (2011) avaliaram os efeitos do ácido zoledrónico aplicado sistemicamente na regeneração óssea em resposta à expansão da sutura sagital e recidiva em ratos. Os autores dividiram 36 ratos Wistar machos em 3 grupos. No primeiro e segundo grupos, a solução salina foi administrada por via subcutânea após a expansão, e os períodos de retenção duraram 14 e 7 dias, respetivamente. No terceiro grupo, 0,1 mg de ácido zoledrónico foi diluído com solução salina e administrado por via subcutânea após a expansão; o período de retenção durou 7 dias. A avaliação histológica mostrou que nos grupos 1 e 2, o número de osteoclastos foi menor do que o observado no grupo 3. Os

autores concluíram que o ácido zoledrónico tem efeitos positivos na formação óssea da sutura sagital diminuindo a taxa de recidiva após a expansão em ratos. Os resultados encontrados sugerem que BFs de dose única administrados sistemicamente podem estimular a produção óssea inicial e diminuir a taxa de recidiva a curto prazo, possibilitando a contenção e manutenção do resultado da mecanoterapia sutural na clínica ortodôntica.

3.5. Efeitos na formação óssea

A movimentação dentária ortodôntica ocorre através de uma compensação entre a reabsorção e formação óssea. Estudos demonstraram que os BFs foram capazes de promover, em baixas concentrações, a diferenciação das células precursoras dos osteoblastos e proliferação dos osteoblastos, sendo o Alendronato, capaz de bloquear a morte de osteócitos e osteoblastos (Rodan et al., 2004).

No estágio inicial de concentrações mais baixas do fármaco, a atividade osteoclástica é diminuída com o equilíbrio mudando para atividade osteoblástica, causando aumento da formação óssea. No estágio intermediário, as concentrações da fármaco aumentam, fazendo com que a atividade osteoclástica diminua ainda mais. Isto pode promover a formação de novos capilares no novo osso, observada como diminuição da renovação óssea e do reparo ósseo. No estágio posterior, o fármaco pode se acumular muito nos ossos alveolares do maxilar superior e da mandíbula. Assim, a atividade osteoclástica é diminuída o suficiente para não permitir a remoção normal do osso doente (Zahrowski, 2007).

O movimento dentário ortodôntico causa maior renovação do osso alveolar e pode aumentar ainda mais a captação local de BFs. Se a aposição óssea cobrir o fármaco inativo sequestrado durante a movimentação dentária, nenhum efeito pode ser observado clinicamente. No entanto, o movimento ortodôntico e a administração contínua de bifosfonato podem criar um ciclo ainda maior de aumento contínuo da captação e liberação local do fármaco (Zahrowski, 2007).

Durante o tratamento ortodôntico com extração dentária, os BFs podem-se incorporar no local da extração e ao redor dos dentes que estão sendo movidos. Assim, pode ocorrer diminuição da formação óssea e mobilidade dentária excessiva (Zahrowski, 2009).

As áreas escleróticas podem aparecer ao redor dos dentes ou obscurecer o espaço periodontal. Um alargamento do espaço periodontal pode ser um sinal da diminuição de formação de osso novo que precede a osteonecrose. A lâmina dura ao redor do dente, bem como o espaço periodontal, deve, portanto, ser cuidadosamente examinada nas radiografias iniciais e consecutivas, em particular na região dos molares inferiores. O osso ao redor destes dentes pode ser mais suscetível aos efeitos colaterais dos BFs uma vez que as forças oclusais causam mais remodelações e porque a mandíbula é menos vascularizada que a maxila (Zahrowski, 2011).

3.6. Efeitos no fecho de espaços

Em pacientes com extrações ou espaçamento inicial, há maior probabilidade de mau fecho do espaço e pobre paralelismo radicular no final do tratamento dos pacientes que tomam BFs (Lotwala et al., 2012).

O uso concomitante de BFs durante as extrações ortodônticas permite que o fármaco se integre ao osso em processo de cura. O fecho do local de extração causaria libertação de BFs ativo da reabsorção óssea, diminuiria a função osteoclástica e inibiria o movimento dentário posterior. Os BFs incorporado podem permanecer no local da extração durante anos após a suspensão do medicamento e continuar a retardar o movimento dentário. Movimento inibido, mobilidade excessiva e espaços aumentados do ligamento periodontal foram observados durante e após o fecho do espaço (Zahrowski, 2009).

Em pacientes a tomar BFs que foram submetidos à extração dentária ou que têm espaços interdentários congênitos longos para além do normal, têm um risco maior de fecho ineficaz ou falha do paralelismo da raiz do dente no final do tratamento ortodôntico. Os BFs ligam-se diretamente às superfícies ósseas que estão sendo formadas e permitem que fiquem em estado inativo, resultando em obstrução ou desaceleração do movimento dos dentes adjacentes (Magkavali-Trikka et al., 2017).

Um tratamento ortodôntico de uma mulher de 50 anos foi iniciado com a extração do primeiro pré-molar inferior esquerdo remanescente. O fecho ortodôntico do espaço foi extremamente lento. A paciente começou a tomar alendronato aproximadamente 6 meses antes da extração e parou 12 meses depois devido à esofagite, um efeito secundário comum. Ela não havia descrito o uso de alendronato na sua história clínica pois não

acreditava que fosse uma preocupação ortodôntica. O fecho do espaço foi difícil, e raízes divergentes foram observadas no local de extração (Zahrowski, 2009).

Rinchuse et al. (2007) descreveram dois casos de pacientes com uso de BFs durante a terapia ortodôntica. O primeiro caso tratava-se de uma mulher de 35 anos de idade, a tomar alendronato. Foram realizadas as extrações dos primeiros pré-molares e no fim do tratamento, os autores relataram dificuldade em fechar os espaços da extração e aumento do tempo de tratamento, porém, os resultados finais foram adequados. O segundo paciente era um homem de 77 anos de idade, a tomar ZA, com extração de um incisivo inferior. Novamente, foi relatado dificuldade em fechar os espaços da extração. Após 11 meses, o tratamento ortodôntico foi interrompido devido à ocorrência de osteonecrose em região posterior de mandíbula. No final do estudo 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.

Ao comparar os pacientes com história de uso de BFs com aqueles sem essa história, os tempos de tratamento não diferiram significativamente para os pacientes sem extração. No entanto, para pacientes submetidos a extrações, o tempo de tratamento foi maior para aqueles que tomam BFs (Lotwala et al., 2012).

3.7. Efeitos na recidiva dos tratamentos

A recidiva de dentes em movimento ortodôntico é um processo normal considerado principalmente como resultado da pressão mecânica das fibras periodontais. Pesquisas realizadas em ratos estudaram a recidiva dos molares após a conclusão da terapia ortodôntica experimental durante a administração de BFs, em particular o pamidronato (Kim et al., 1999). A redução da recidiva dos molares após o tratamento deve-se à administração sistêmica de pamidronato que induziu alterações nos osteoclastos, com desaparecimento da membrana microvilositária e a polaridade citoplasmática, além de prejudicar a atividade de reabsorção óssea osteoclástica (Kim et al., 1999). Além disso, este efeito dos BFs no grau de recidiva foi mais fraco no dia 10 do que no dia 5 de administração. Assim, foi possível afirmar que animais experimentais desafiados com os BFs, tanto na forma sistêmica quanto na forma tópica, demonstraram maior resistência à

recidiva ortodôntica. Essa evidência sugere que o movimento dentário em pacientes recebendo terapia parentérica com BFs pode ser retardado.

III. CONCLUSÃO

Os BFs são uma classe de fármacos com grande importância na terapêutica de algumas patologias ósseas como, por exemplo, a osteoporose, onde são utilizados como terapia de primeira linha. Também são utilizados em outras patologias como osteogênese imperfeita, doença de Paget e mieloma múltiplo.

Existem dois tipos principais de BFs: os azotados e não-azotados. O mecanismo de ação principal destes fármacos compreende modificações no ciclo celular dos osteoclastos, reduzindo a atividade osteoclástica ou induzindo-os à apoptose, o que influencia diretamente a reabsorção óssea. Além disso, devido ao seu efeito antiangiogénico, são frequentemente a causa de problemas vasculares localizados, que podem conduzir à osteonecrose dos maxilares. Sendo que esta complicação tende a ser mais frequente e graves com a utilização de BFs administrados por via intravenosa do que por via oral.

Como a movimentação dentária induzida pelo tratamento ortodôntico depende diretamente da reabsorção e aposição óssea, estudos sugerem que esta movimentação pode sofrer influência pela utilização de BFs.

Os efeitos dos BFs no tratamento ortodôntico não são ainda bem compreendidos em humanos pois há poucos dados publicados. Estudos em animais parecem mostrar que a modificação da remodelação induzida pelos BFs prolonga a duração do tratamento. Dentre os efeitos benéficos, podemos notar uma melhor ancoragem óssea, limitando os movimentos dentários inapropriados e a redução de recidivas pós-tratamento, o que diminui a recorrência. O efeito nas reabsorções radiculares é controverso, mas estudos mostram que este parece ser reduzido. Em humanos, a utilização dos BFs não contraindica o tratamento ortodôntico. Porém, esse tratamento vai demorar mais, o que confirma os dados experimentais com animais. Alguns casos publicados mostram que o fecho de espaços após a extração é frequentemente incompleto e o paralelismo dentário torna-se mais difícil de ser obtido no final do tratamento.

Em suma, o ortodontista deve compreender a farmacologia e os efeitos colaterais desta família de fármacos e ser capaz de avaliar os sinais de alerta e os distúrbios iniciais na função óssea. Estes fármacos têm muitos benefícios médicos. Assim, o risco ocorrido

durante o tratamento ortodôntico permanece baixo em comparação com o risco associado à sua interrupção.

É muito importante que os pacientes que tomam BFs notifiquem o seu dentista ou ortodontista, pois isso pode ter um efeito significativo no seu tratamento.

Na anamnese, o Médico Dentista deve estar atento não apenas para os tratamentos atuais, mas também para a história terapêutica anterior, já que os BFs apresentam uma semi-vida frequentemente longa, podendo este fármaco ter influências orais mesmo após anos da sua interrupção.

IV. BIBLIOGRAFIA

Abela, S., Chotai, M., & Bister, D. (2012). What you need to know about bisphosphonates: An overview and general recommendations for orthodontic treatment. *Journal of Orthodontics*, 39(3), 186–192. <https://doi.org/10.1179/1465312512Z.00000000022>

Abrahamsen, B. (2010). Adverse effects of bisphosphonates. *Calcified Tissue International*, 86(6), 421–435. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9364-1>

Alatli, I., Hellsing, E., & Hammarström, L. (1996). Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate injection. *Acta Odontologica Scandinavica*, 54(2), 102–108. <https://doi.org/10.3109/00016359609006013>

Arboleya, L., Alperi, M., & Alonso, S. (2011). Efectos adversos de los bifosfonatos. *Reumatologia Clinica*, 7(3), 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.10.005>

Baba, S., Kuroda, N., Arai, C., Nakamura, Y., & Sato, T. (2011). Immunocompetent cells and cytokine expression in the rat periodontal ligament at the initial stage of orthodontic tooth movement. *Archives of Oral Biology*, 56(5), 466–473. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.11.010>

Bartzela, T., Türp, J. C., Motschall, E., & Maltha, J. C. (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(1), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.016>

Bergstrom, J. D., Bostedor, R. G., Masarachia, P. J., Reszka, A. A., & Rodan, G. (2000). Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 373(1), 231–241. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1502>

Bertoldo, M. (2017). *Influência farmacosa na terapêutica ortodôntica*. (Tese de

Mestrado, Faculdade Sete Lagoas).

Bock, O., Boerst, H., Thomasius, F. E., Degner, C., Stephan-Oelkers, M., Valentine, S. M., & Felsenberg, D. (2007). Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 7(2), 144–148.

Boileau, J. M. (2011). *Orthodontie de l'Enfant et du Jeune Adulte Principes et Moyens Thérapeutiques Tome*. Marseille: Masson.

Bouchard, P. (2014). *Parodontologie Et Dentisterie Implantaire Vol 1*. Paris: Medicine Sciences.

Carrel, J.-P., Abi Najm, S., Lysitsa, S., Lesclous, P., Lombardi, T., & Samson, J. (2006). Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 12(1), 7–14. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2006009>

Castro, L. F., Silva, A. T. D. A., Chung, M. C., Ferreira, A. G., & Ferreira, E. I. (2004). Bisphosphonates as osteotropic carriers for designing site-directed drugs. *Quimica Nova*, 27(3), 456–460. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422004000300016>

Center, J. R., Lyles, K. W., & Bliuc, D. (2020). Bisphosphonates and lifespan. *Bone*, 141, 115566. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115566>

Cordeiro, F. L. de L., & Gottardo, V. D. (2018). Bifosfonatos na Odontologia. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 25(1), 44–48. <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>

Dannemann, C., Grätz, K. W., & Zwahlen, R. A. (2008). Ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates (ONB). *Rev Mens Suisse Odontostomatol*, 118(2), 119–123.

Dominguez, L. J., Bella, G. Di, Belvedere, M., & Barbagallo, M. (2011). Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology*, 12(5), 397–408. <https://doi.org/10.1007/s10522-011-9344-5>

- Durie, B. G. M., Katz, M., & Crowley, J. (2005). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *BMJ (Online)*, *351*(1), 99–101. <https://doi.org/10.1136/bmj.c246>
- Endo, Y., Funayama, H., Yamaguchi, K., Monma, Y., Yu, Z., Deng, X., Oizumi, T., Shikama, Y., Tanaka, Y., Okada, S., & Kim, S. (2020). Basic Studies on the Mechanism , Prevention , and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw Induced by Bisphosphonates. *The Pharmaceutical Society of Japan*, *140*(1), 63–79.
- Ezra, A., & Golomb, G. (2000). Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *42*(3), 175–195. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00061-2)
- Fernandes, P. Á., Pires, M. S., & Gouvêa, A. P. (2002). Ulcerative esophagitis associated with the use of alendronate sodium: Histopathological and endoscopic features. *Arquivos de Gastroenterologia*, *39*(3), 173–176. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032002000300007>
- Fernández-González, F. J., Cañigral, A., Balbontín-Ayala, F., Gonzalo-Orden, J. M., de Carlos, F., Cobo, T., Fernández-Vázquez, J. P., Sánchez-Lasheras, F., & Vega, J. A. (2015). Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *20*(5), 58–65. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.20.5.058-065.oar>
- Fernández, N. P., Fresco, R. E., & Urizar, J. M. A. (2006). Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, *11*(5), 396–400. <https://europepmc.org/article/med/16878067>
- Ferreira, B. (2017). *Influência da prescrição de fármacos na movimentação ortodôntica*. (Tese de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina).
- Filleul, O., Crompton, E., & Saussez, S. (2010). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *136*(8), 1117–1124. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0907-7>
- Fleisch, H. (1998). *Bisphosphonates : Mechanisms of Action*. *19*(1), 80–100.

Fleisch, H. (2001). The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Research*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/bcr414>

Fracalossi, A. C. C. (2007). *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*. (Tese de Mestrado, Universidade de São Paulo).

Francis, M. D., Russell, R. G. G., & Fleisch, H. (1969). Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*, 165(3899), 1264–1266. <https://doi.org/10.1126/science.165.3899.1264>

Francis, M. D., & Valent, D. J. (2007). Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 7(1), 2–8.

Garg, A. K. (2005). *Bone Biology, Harvesting, and Grafting For Dental Implants: Rationale and Clinical Applications*. London: Quintessence Publishing.

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

Giudicelli, J., & Souberbielle, J. C. (1998). Le remodelage osseux et l'exploration de l'ostéoporose. *Revue de l'acomen*, 4(3), 251–272.

Gonçalves, H. (2013). *Ortodontia e Farmacologia - Interação: revisão bibliográfica*. (Tese de Mestrado, Universidade do Porto).

Graber, L., Vanarsdall, R., & Vig, K. (2011). *Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice*. Philadelphia: Elsevier.

Harris, A. M., Lee, A. R., & Wong, S. C. (2020). Systematic review of the effects of bisphosphonates on bone density and fracture incidence in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Osteoporosis International*, 31(1), 59–66. <https://doi.org/10.1007/s00198->

019-05082-8

Igarashi, K., Mitani, H., Adachi, H., & Shinoda, H. (1994). Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 106(3), 279–289. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(94\)70048-6](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(94)70048-6)

Iglesias-Linares, A., Yáñez-Vico, R. M., Solano-Reina, E., Torres-Lagares, D., & González Moles, M. Á. (2010). Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*, 38(8), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.05.012>

Izquierdo, C. de M., Oliveira, M. G. de, & Weber, J. B. B. (2011). Terapêutica com bifosfonatos: implicações no paciente odontológico - revisão de literatura. *RFO*, 16(3), 347–352. <https://doi.org/10.5335/rfo.v16i3.2268>

Kamagaté, M., Die-kacou, H., Balayssac, E., Yavo, J., & Gboignon, K. K. V. (2005). Essais cliniques des médicaments à base de plantes : revue bibliographique Clinical Trials Using Medicinal Plants: Bibliographical Review and Methodological Analysis. *Thérapie*, 60(4), 413–418. <https://doi.org/10.2515/therapie>

Kang, Y. G., Nam, J. H., Kim, K. H., & Lee, K. S. (2010). FAK pathway regulates PGE2 production in compressed periodontal ligament cells. *Journal of Dental Research*, 89(12), 1444–1449. <https://doi.org/10.1177/0022034510378521>

Karras, J. C., Miller, J. R., Hodges, J. S., Beyer, J. P., & Larson, B. E. (2009). Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6), 843–847. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.11.035>

Kim, T. W., Yoshida, Y., Yokoya, K., & Sasaki, T. (1999). An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 115(6), 645–653. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(99\)70290-8](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(99)70290-8)

Kimmel, D. B. (2007). Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of Dental Research*, 86(11), 1022–1033. <https://doi.org/10.1177/154405910708601102>

Krishnan, S., Pandian, S., & Kumar S, A. (2015). Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement-an update. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 9(4), 1–5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11162.5769>

Krishnan, V., & Davidovitch, Z. (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.10.007>

Kumar, V., Pass, B., Guttenberg, S. A., Ludlow, J., Emery, R. W., Tyndall, D. A., & Padilla, R. J. (2007). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *Journal of the American Dental Association*, 138(5), 602–609. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0230>

Le Gall, M., & Sastre, J. (2010). Le déplacement dentaire: Bases fondamentales. *International Orthodontics*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2009.12.001>

Lee, K., Sugiyama, H., Imoto, S., & Tanne, K. (2001). Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *The Angle Orthodontist*, 71(4), 265–273. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2001\)071<0265:EOBOTR>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2001)071<0265:EOBOTR>2.0.CO;2)

Li, Y., Jacox, L. A., Little, S. H., & Ko, C. C. (2018). Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 34(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.007>

Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9)

Lindhe, J., & Lang, N. P. (2015). *Clinical Peridontology and Implant Dentistry*. Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.

Lobato, J. V., Maurício, A. C., Rodrigues, J. M., Cavaleiro, M. V., Cortez, P. P., Xavier,

L., Botelho, C., Hussain, N. S., & Santos, J. D. (2008). Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 61(1), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.06.016>

Loli, D. (2017). *Bisphosphonates and orthodontic tooth movement: a systematic review*. WebmedCentral ORTHODONTICS;8(11):WMC005391

López, E., López, L., Soares, M., Küstner, C., & Osteonecrosis, E. (2007). Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av. Odontoestomatol*, 23(2), 91–101.

Lotwala, R. B., Greenlee, G. M., Ott, S. M., Hall, S. H., & Huang, G. J. (2012). Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: A retrospective cohort study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(5), 625–634. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.05.019>

Madrid, C., & Bouferrache, K. (2007). Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? - Revue Médicale Suisse. *Rev. Med. Suisse*, 3, 32297. <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-112/32297>

Madrid, C., & Sanz, M. (2009). What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(4), 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x>

Magkavali-Trikka, P., Zafeiriadis, A. A., & Tsolakis, A. I. (2017). Orthodontics and bisphosphonates. *Hellenic Orthodontic Review*, 20(2), 11–29.

Manfredi, M., Merigo, E., Guidotti, R., Meleti, M., & Vescovi, P. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case series of 25 patients affected by osteoporosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(3), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.11.002>

Maraka, S., & Kennel, K. A. (2015). Bisphosphonates for the prevention and treatment of Osteoporosis. *BMJ*, 351, 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3783>

Martins, M. A. T., del Giglio, A., Martins, M. D., Pavesi, V. C. S., & Lascala, C. A. (2009). Bisphosphonate-associated jaws osteonecrosis: An important complication of oncology treatment. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(1), 41–46. <https://doi.org/10.1590/s1516-84842009005000008>

Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), 1567–1575. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>

Masella, R. S., & Meister, M. (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 458–468. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.12.013>

Meikle, M. C. (2006). The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 Years after Carl Sandstedt. *European Journal of Orthodontics*, 28(3), 221–240. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjl001>

Mendes, J. M. (2017). *Bifosfonatos: Aspectos de segurança*. (Tese de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa).

Menezes, F. G. de, Andrade, S. T., Greco, K. V., & Nascimento, J. W. L. (2009). Esofagite Química e Ulcerações Esofágicas Associadas ao uso de Alendronato de Sódio. *Revista Brasileira de Ciências Da Saúde*, 13(1), 21–25.

Mitchell, D. Y., Barr, W. H., Eusebio, R. A., Pallone Stevens, K. A., Duke, F. P., Russell, D. A., Nesbitt, J. D., Powell, J. H., & Thompson, G. A. (2001). Risedronate pharmacokinetics and intra- and inter-subject variability upon single-dose intravenous and oral administration. *Pharmaceutical Research*, 18(2), 166–170. <https://doi.org/10.1023/A:1011024200280>

Najm, S. A., Lysitsa, S., Carrel, J.-P., Lesclous, P., Lombardi, T., & Samson, J. (2005). Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *La Presse Médicale*, 34(15), 1073–1077. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)84119-3](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)84119-3)

- Najm, Semaan Abi, Lesclous, P., Lombardi, T., Bouzouita, I., Carrel, J. P., & Samson, J. (2008). Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates: Mise au point. *Medecine Buccale Chirurgie Buccale*, *14*(1), 5–18. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2008015>
- Nakamura, Y., Noda, K., Shimoda, S., Oikawa, T., Arai, C., Nomura, Y., & Kawasaki, K. (2008). Time-lapse observation of rat periodontal ligament during function and tooth movement, using microcomputed tomography. *European Journal of Orthodontics*, *30*(3), 320–326. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjm133>
- Nakaš, E., Lauc, T., Tiro, A., Džemidžić, V., Zukanović, A., Franić, M., & Ivković, V. (2017). Dose- and time-dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *17*(1), 23–28. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.1715>
- Ngom, P. I. (2007). Orthodontie et patients sous biphosphonates. *Orthod Fr*, *78*, 157–158.
- Orlandini, F., Bossard, D., Blanc, G., Bodard, A. G., & Gourmet, R. (2009). Osteonecrosis of the jaw and biphosphonates: Imaging features. *Journal de Radiologie*, *90*(2), 199–205. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(09\)72470-9](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(09)72470-9)
- Ortega, A. J., Campbell, P. M., Hinton, R., Naidu, A., & Buschang, P. H. (2012). Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *142*(6), 780–791. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.07.010>
- Öztürk, F., Babacan, H., Nan, S., & Gümüő, C. (2011). Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *140*(1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.11.020>
- Pazianas, M., & Abrahamsen, B. (2011). Safety of bisphosphonates. *Bone*, *49*(1), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.003>
- Pires, F. R., Miranda, Á. M. M. A., Cardoso, E. S., Cardoso, A. S., Fregnani, E. R.,

Pereira, C. M., Correa, M. E. P., Almeida, J. P., Alves, F. D. A., Lopes, M. A., & De Almeida, O. P. (2005). Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Diseases*, *11*(6), 365–369. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01130.x>

Proffit, W., & Fields, H. (2012). *Contemporary Orthodontics*. Washington DC: Mosby Inc.

Ralston, S. H. (2020). Bisphosphonates in the management of Paget's disease. *Bone*, *138*, 115465. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115465>

Ramos, L. V. T., Furquim, L. Z., & Consolaro, A. (2005). Dental Press Ortodon Ortop Facial 122 Maringá. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*, *10*(1), 122–130. www.dentalpress.com.br

Reyes, C., Hitz, M., Prieto-Alhambra, D., & Abrahamsen, B. (2016). Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *Journal of Cellular Biochemistry*, *117*(1), 20–28. <https://doi.org/10.1002/jcb.25266>

Rinchuse, D. J., Rinchuse, D. J., Sosovicka, M. F., Robison, J. M., & Pendleton, R. (2007). Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *131*(3), 321–326. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.11.002>

Rodan, G., Reszka, A., Golub, E., & Rizzoli, R. (2004). Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Current Medical Research and Opinion*, *20*(8), 1291–1300. <https://doi.org/10.1185/030079904125004475>

Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., & Engroff, S. L. (2004). Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *62*(5), 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>

Russell, R. G.G., & Rogers, M. J. (1999). Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, *25*(1), 97–106. <https://doi.org/10.1016/S8756->

3282(99)00116-7

Russell, R. Graham G. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*, 49(1), 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>

Santos, R. L. dos, Gonçalves, R. T., Martins, M. A., & Souza, M. M. G. de. (2009). Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário: revisão de literatura. *Rev. Odonto Ciênc.*, 24(1), 86–91.

Sarin, J., DeRossi, S., & Akintoye, S. (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases*, 14(3), 277–285. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x>

Sigua-Rodriguez, E. A., Da Costa Ribeiro, R., De Brito, A. C. R., Alvarez-Pinzon, N., & De Albergaria-Barbosa, J. R. (2014). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/192320>

Sirisoontorn, I., Hotokezaka, H., Hashimoto, M., Gonzales, C., Luppapornlarp, S., Darendeliler, M. A., & Yoshida, N. (2012). Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141(5), 563–573. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.11.016>

Sousa, C. D. de C., Santos, O. F. dos, & Machado, S. M. (2002). Úlcera de esôfago relacionada ao alendronato de sódio. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig*, 21(2), 123–126.

Sun, S., Tao, J., Sedghizadeh, P. P., Cherian, P., Junka, A. F., Sodagar, E., Xing, L., Boeckman, R. K., Srinivasan, V., Yao, Z., Boyce, B. F., Lipe, B., Neighbors, J. D., Russell, G., McKenna, C. E., & Ebetino, F. H. (2020). Bisphosphonates for delivering drugs to bone. *British Journal of Pharmacology*, 2(1), 114–154. <https://doi.org/10.1111/bph.15251>

Thilander, B., Vanarsdall, R., & Vig, K. W. L. (2011). *Tissue reactions in orthodontics*. London: Elsevier.

Thomson, A. B. R., Marshall, J. K., Hunt, R. H., Provenza, J. M., Lanza, F. L., Royer, M. G., Li, Z., & Blank, M. A. (2002). 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status - PubMed. *The Journal of Rheumatology*, 29(9), 1965-1974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12233894/>

Tyrovola, J. B., & Spyropoulos, M. N. (2001). Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence International*, 32(5), 365-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444068>

Vera, J. L. del C. P. de, Marcos, G. de, Rodríguez, S. A., Arenas, M. G., & Polanco, J. C. (2007). Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*, 29(5), 295-308. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582007000500001

Verna, C., Dalstra, M., & Melsen, B. (2000). The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *European Journal of Orthodontics*, 22(4), 343-352. <https://doi.org/10.1093/ejo/22.4.343>

Von Moos, R., Costa, L., Gonzalez-Suarez, E., Terpos, E., Niepel, D., & Body, J. J. (2019). Management of bone health in solid tumours: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treatment Reviews*, 76, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.05.003>

Weinstein, R. S. (2000). True strength. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(4), 621-625. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.621>

Zahrowski, J. J. (2007). Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), 311-320. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.09.035>

Zahrowski, J. J. (2009). Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), 361-374. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.017>

Zahrowski, J. J. (2011). Optimisation des traitements orthodontiques chez les patients sous biphosphonates. *L' Orthodontie Française*, 82(3), 279–298. <https://doi.org/10.1051/orthodfr/20010032>

Zanforlin, M. B. (2012). *A influência dos fármacos na movimentação ortodôntica* (Tese de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais). <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-9EAGBA>