

O USO DE BISFOSFONATOS CAUSA IMPLICAÇÕES NA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA ORTODÔNTICA?

Does the use of biophosphonates cause implications on the orthodontic tooth movement?

Access this article online	
Quick Response Code:	
	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/52153
	DOI: 10.22409/ijosd.v1i60.52153

Autores:**Saulo Viana Freitas Lopes**

Acadêmico de Odontologia do Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, PI, Brasil.

Edson Ferreira da Silva

Acadêmico de Odontologia do Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, PI, Brasil.

Elesbão Ferreira Viana Júnior

Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial pelo Hospital Universitário Presidente Dutra, HU-UFMA, São Luís, MA, Brasil.

Professor de Cirurgia Bucocomaxilofacial, Terapêutica Medicamentosa e Urgências Odontológicas do curso de Odontologia do Centro Universitário Uninovafapi.

Instituição no qual o trabalho foi realizado: Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, PI, Brasil.**Endereço para correspondência:**

Saulo Viana Freitas Lopes

Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina, PI, Brasil.

Telefone: +55 (86) 995211047

E-mail: saulovfopes@gmail.com

Resumo

Bisfosfonatos são medicamentos que reduzem a reabsorção óssea, inibindo a atividade enzimática dos osteoclastos. Por essa razão, são amplamente utilizados no tratamento de várias doenças, como a osteoporose. Durante o tratamento ortodôntico, a aplicação de forças compressivas no dente promove a reabsorção e remodelação óssea, permitindo sua movimentação. Vários estudos in vivo observaram a diminuição da movimentação ortodôntica por bisfosfonatos, tornando o tema relevante devido à crescente demanda de tratamento ortodôntico em idosos - principais usuários dessa droga. Assim sendo, o objetivo deste trabalho é avaliar evidências do uso de bisfosfonatos no decorrer do tratamento ortodôntico e, mais especificamente, examinar seus efeitos na movimentação ortodôntica através de mensurações clínico-laboratoriais. Para isso, foi realizada uma revisão sistematizada na base de dados Pubmed através dos descritores Ortodontia e Bisfosfonatos. Buscou-se estudos em inglês entre 2015 e 2020. De 39 artigos compatíveis à proposta, 8 artigos passaram pelos critérios de inclusão e exclusão. Desses, a maioria dos autores é categórica em se referir ao uso de bisfosfonatos como um fator relevante para índices inferiores de movimentação. Porém, tais dados devem ser vistos com cautela, pois os métodos utilizados são variados, havendo uma grande heterogeneidade. Ademais, pequenas amostras e tempo curto dos experimentos não permitem uma generalização para pacientes de rotina. Como conclusão temos que a administração de bisfosfonatos associada à movimentação ortodôntica aparenta provocar uma duração prolongada no tratamento devido, fundamentalmente, aos índices inferiores de movimentação dentária planejada. Entretanto, os fatores específicos para tal não estão plenamente explicados.

Palavras-chave: Ortodontia. Bisfosfonatos. Movimentação Dentária.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that provide bone resorption by inhibiting the enzyme activity of osteoclasts. For this reason, they are widely used in the treatment of various diseases, such as osteoporosis. During orthodontic treatment, the application of compressive forces on the tooth promotes bone resorption and remodeling, allowing its movement. Several in vivo studies observed a decrease in orthodontic movement caused by bisphosphonates, making the topic relevant due to the growing demand for orthodontic treatment in the elderly - the main users of this drug. Therefore, the aim of this study is to evaluate evidence of the use of bisphosphonates during orthodontic treatment and, more specifically, to examine their effects on orthodontic movement

through clinical and laboratory measurements. For this, a systematized review was performed in the Pubmed database using the descriptors Orthodontics and Bisphosphonates. Studies in English between 2015 and 2020 were sought. Of 39 articles compatible with the proposal, 8 articles passed the inclusion and exclusion criteria. Most authors are categorical in referring to the use of bisphosphonates as a relevant factor for lower movement rates. However, such data must be viewed with caution, as the methods used are sundry, with great heterogeneity. Furthermore, small administrations and short experimental times do not allow generalization to routine patients. In conclusion, the administration of bisphosphonates associated with orthodontic movement seems to cause a prolonged duration of treatment, fundamentally due to the lower rates of planned tooth movement. However, the specific factors for this are not fully explained.

Keywords: Orthodontics. Bisphosphonates. Tooth Movement

INTRODUÇÃO

Bisfosfonatos são um grupo de análogos de pirofosfato que se ligam com alta afinidade em superfícies ósseas com ativa remodelação tecidual e são localmente liberados da matriz durante a reabsorção osteoclástica. Devido a essas características, eles são conhecidos por inibir a reabsorção óssea através da regulação da função osteoclástica. Isso ocorre direta e indiretamente por meio da indução de mudanças no citoesqueleto dessas células. (ZYMPERDIKAS et al., 2020).

À vista dessas propriedades, essas drogas são amplamente utilizadas para o tratamento de doenças ósseas metabólicas, como a osteoporose, e complicações associadas com metástases ósseas malignas. Em 2006, por exemplo, apenas bisfosfonatos de via oral excederam 30 milhões de prescrições nos Estados Unidos. Em 2005, somente o alendronato foi responsável por aproximadamente 18 milhões de receitas, sendo o décimo quinto medicamento mais prescrito. (GHONEIMA et al., 2010).

Durante o tratamento ortodôntico, forças compressivas são aplicadas no dente e transmitidas ao ligamento periodontal. O principal tipo celular, os fibroblastos do ligamento periodontal humano, responde com a liberação de citocinas inflamatórias, promovendo a reabsorção óssea e a remodelação periodontal que permite a movimentação dentária. (GRIMM et al. 2019).

Apesar disso, as pesquisas sobre as complicações específicas na Ortodontia vêm se pautando em plausibilidade biológica, estudos laboratoriais em ratos e pouquíssimos relatos de casos em humanos. Num desses casos, descrevendo três pacientes sob tratamento ortodôntico, os autores relataram dificuldade em fechar espaços de extração, além de terem um tratamento mais prolongado que o normal e resultados inferiores ao ideal, principalmente no que se refere ao paralelismo radicular. (LOTWALA et al., 2012)

Estudos in vivo observaram a diminuição da movimentação ortodôntica por bisfosfonatos, por exemplo o clodronato (NAKAS et al., 2017), o risedronato (WU et al., 2019), o aledronato (FRANZONI et al., 2017) etc., sendo essa desaceleração atribuída à principal ação terapêutica dos bisfosfonatos: inibição da remodelação óssea através da redução da reabsorção osteoclástica. (GRIMM et al., 2015)

Levando-se em conta todos esses aspectos e que, segundo Lopes et al. (2020), a demanda por tratamento ortodôntico cresceu vertiginosamente entre pacientes adultos, incluindo idosos - principal grupo que utiliza seja bisfosfonatos orais e/ou intravenosos - o objetivo deste trabalho é avaliar as evidências existentes da administração de bisfosfonatos no decorrer do tratamento dentário ortodôntico e, mais especificamente, examinar os efeitos desses medicamentos na movimentação ortodôntica através de mensurações clínico-laboratoriais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão sistematizada de caráter exploratório e descritivo. Para o seu desenvolvimento, foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed entre os meses de agosto de 2020 e março de 2021. No primeiro momento, foram procurados artigos que tivessem relação com o tema. Em seguida, prosseguiu-se com avaliação de atualidade e relevância para nosso estudo. Como palavras-chave, foram utilizados descritores via Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), conforme apresentado na tabela 1:

Tabela 1: Tema, base de dados e descritores utilizados na pesquisa.

Tema	Base de dados	Descritores
Implicações do uso de bisfosfonatos no tratamento dentário ortodôntico	Pubmed	(Orthodontics) AND (Biphosphonates)

A aparente abrangência dos descritores utilizados visou uma estratégia de busca que, a priori, incluísse o máximo de estudos possíveis que relacionassem a Ortodontia aos bisfosfonatos, esta proposta foi sugerida no sentido de evitar a possibilidade de omissão de estudos pertinentes. Já no que se refere à predileção exclusiva da base de dados Pubmed, nossa visão se pautou, em primeiro lugar, pela relevância e qualidade da plataforma: a mesma tem livre acesso à base de dados da MEDLINE, que engloba cerca de 5000 revistas de investigação biomédica nos Estados Unidos e em outros 70 países; em segundo lugar, pela predileção metodológica pela língua inglesa.

Com o propósito de averiguar o impacto da administração sistêmica de bisfosfonatos na movimentação dentária por meio do tratamento ortodôntico, esta revisão sistemática foi feita nas seguintes etapas:

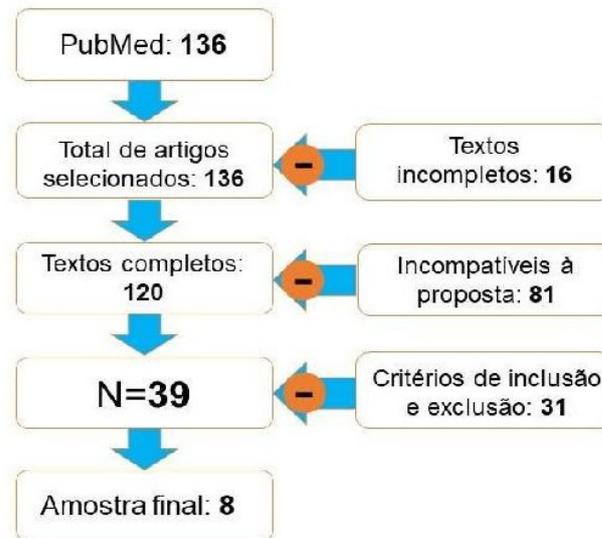
- 1) Identificação do tema;
- 2) Definição dos descritores;
- 3) Definição da base de dados;
- 4) Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão;
- 5) Seleção dos estudos;
- 6) Avaliação dos estudos;
- 7) Interpretação dos resultados;
- 8) Discussão.

A seleção dos estudos iniciou-se pela coleta de dados secundários que apresentavam em seus títulos e resumos conteúdos compatíveis à proposta. Em seguida, foram separados pela atualidade do material que, neste estudo, compreendeu aqueles publicados a partir do ano de 2015.

Os critérios de exclusão foram:

- * Não contemplação ao tema da revisão;
- * Estudos não publicados na íntegra;
- * Desacordo com o período de publicação estipulado;
- * Idiomas diferentes do inglês;
- * Trabalhos que não abordavam movimentação dentária;
- * Relatos de casos.

Dessa forma, seguindo esses princípios, identificou-se os artigos a serem estudados e, a contar, suas leituras completas a fim de alcançar os resultados aqui expressos. Um fluxograma detalhado é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma dos artigos selecionados.

RESULTADOS

Os artigos remanescentes foram lidos inteiramente, sem haver qualquer exclusão. A Tabela 2 abaixo apresenta a sumarização das publicações estudadas.

Tabela 2: Sistematização dos trabalhos incluídos nesta revisão.

Identificação (Título, autores e ano)	Objetivos	Material e métodos	Conclusão
Influence of clodronate and compressive force on IL-1 β -stimulated human periodontal ligament fibroblasts. Sarah Grimm; Eva Wolff; Christian Walter; Andreas M. Pabst; Ambili Mundethu;	O objetivo desse estudo foi investigar o potencial anti-inflamatório do clodronato em fibroblastos do ligamento periodontal humano sob forças compressivas.	1) Cultura celular; 2) Bisfosfonatos e interleucina-1 β ; 3) Simulação de força compressiva; 4) Isolamento do mRNA e do cDNA; 5) PCR em tempo real; 6) Teste de imunoabsorção enzimática; 7) Análise	O clodronato demonstrou um ligeiro efeito anti-inflamatório sob forças compressivas em relação às enzimas COX-2, PGE-2 e IL-6. Particularmente, a remodelação periodontal representada pela taxa MMP-8/TIMP-1 foi reduzida pelo clodronato. Isso sugere que além da inibição osteoclástica direta, o clodronato também possui uma influência indireta na remodelação periodontal através da interferência de moléculas de sinalização

Cornelius Jacobs; Heiner Wehrbein; Collin Jacobs. 2020		estatística.	intercelular.
The effect of risedronate on orthodontic tooth movement in ovariectomized rats. Dongle Wu; Bowen Menga; Yangfan Chenga; Lei Gana; Peina Huang; Yang Cao. 2019	Esse estudo procura investigar os efeitos do ácido risedrônico na movimentação ortodôntica de ratos ovariectomizados.	1) Animais e grupos; 2) Ovariectomia; 3) Dispositivo para movimentação ortodôntica; 4) Tratamento medicamentosos; 5) Distância do tratamento ortodôntico; 6) Coleta de amostra; 7) Coloração de fosfatase ácida resistente ao tártaro (TRAP); 8) Análise imunohistoquímica; 9) Análise estatística.	O ácido risedrônico pode inibir o movimento dentário ortodôntico em ratos ovariectomizados. O mecanismo provavelmente ocorre via RANK/RANKL/Osteoprotegerina.
Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in the orthodontic movement. J. S. Franzoni; F. M. P. Soares; E. Zaniboni; M. Vedovello Filho; M. P.	O objetivo desse estudo foi investigar a influência de dois bisfosfonatos nitrogenados (ácido zoledrônico e alendronato de sódio) na movimentação ortodôntica dentária de ratos.	1) Amostra; 2) Dispositivo ortodôntico e análise da movimentação ortodôntica; 3) Análise estrutural e histomorfométrica.	Análises histomorfométricas demonstraram efeitos similares para os dois bisfosfonatos no que se refere ao número de osteoclastos, vasos sanguíneos, células inflamatórias e fibroblastos nos tecidos periodontais. Especialmente, o ácido zoledrônico pode afetar a movimentação dentária, bem como a angiogênese, a reorganização tecidual e a remodelação óssea durante a

Santamaria; G. M. T. dos Santos; M. A. M. Esquisatto; M. Felonato; F. A. S. Mendonca; C. M. Franzini; M. Santamaria Jr. 2017			movimentação ortodôntica.
Microtomographic analysis of the effect of sodium alendronate on orthodontic movement in rats. Luiza Lassi de Araújo Lopes; Paulo Goberlânio de Barros Silva; Juliana Ximenes Damasceno; Joyce Ohana de Lima Martins; Karla Rovaris da Silva; Frederico Barbosa de Sousa; Hugo Victor Dantas; Thyciana Rodrigues Ribeiro; Phillipe Nogueira Barbosa Alencar. 2021	Esse estudo procurou verificar o efeito do alendronato de sódio na qualidade óssea e sua relação com a movimentação dentária em ratos baseado na análise microtomográfica. A hipótese nula que foi colocada com o intuito de rejeitar foi a de que "O tratamento com alendronato não prejudica a movimentação dentária através da alteração na densidade óssea".	1) Animais, ética em pesquisa animal e cálculo do tamanho da amostra; 2) Protocolo <i>in vivo</i> ; 3) Análise microtomográfica; 4) Análise estatística.	O alendronato de sódio a 6mg/kg provocou uma significativa queda na movimentação dentária. Os ratos que tiveram essa dosagem administrada apresentaram um maior número de trabéculas ósseas na região de furca e menos espaços intertrabeculares.
Effects of the	O objetivo desse	1) Distribuição	Verificou-se menor número

<p>Zoledronic Acid on Orthodontic Tooth Movement in Rats.</p> <p>Marcel Durante Brunet; Cristiano Miranda de Araujo; Aline Cristina Batista Rodrigues Johann; Elisa Souza Camargo; Orlando Motohiro Tanaka; Odilon Guariza Filho</p> <p>2016</p>	<p>estudo foi verificar:</p> <p>a) Movimento dentária</p> <p>b) Reabsorção óssea</p> <p>c) Neoformação óssea</p> <p>d) Áreas hialinas</p> <p>e) Reabsorção radicular</p> <p>Durante a movimentação ortodôntica em ratos expostos intraperitonealmente ao ácido zoledrônico.</p>	<p>de amostras;</p> <p>2) Anestesia dos animais e preparação do dispositivo ortodôntico;</p> <p>3) Instalação e ativação do dispositivo ortodôntico;</p> <p>4) Mensuração da quantidade de movimentação dentária;</p> <p>5) Processamento histotécnico e análise histológica;</p> <p>6) Análise estatística.</p>	<p>de osteoclastos e maior porcentagem de área hialina no grupo que recebeu apenas a droga. Não houve diferença entre grupos quanto à neoformação óssea, reabsorção radicular e movimentação dentária em todos os tempos observados.</p>
<p>Dose- and time-dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement.</p> <p>Enita Nakaš; Tomislav Lauc; Alisa Tiro; Vildana Džemidžić; Amila Zukanović; Miljenko Franić; Vladimir Ivković.</p> <p>2017</p>	<p>O propósito desse estudo foi investigar as respostas à administração local de clodronato na movimentação ortodôntica quanto à dose e ao tempo.</p>	<p>1) Amostras;</p> <p>2) Administração do clodronato;</p> <p>3) Mensuração da movimentação dentária;</p> <p>4) Exame histológico;</p> <p>5) Análise estatística.</p>	<p>Para diminuir a movimentação dentária, o clodronato pode ser usado na região radicular. Uma injeção subperiosteal mostra efeitos dependentes de tempo e dose na movimentação dos dentes expostos. Para reduzir a concentração, o intervalo entre as aplicações deve ser menor.</p>
<p>Effect of compressive</p>	<p>O presente estudo visa avaliar o</p>	<p>1) Cultura celular;</p>	<p>O clodronato leva a uma diminuição na taxa de</p>

<p>loading and incubation with clodronate on the RANKL/OPG system of human osteoblasts</p> <p>Sarah Grimm; Christian Walter; Andreas Pabst; Jutta Goldschmitt; Heinrich Wehrbein; Collin Jacobs.</p> <p>2015</p>	<p>impacto do clodronato em combinação com carga compressiva do sistema osteoblástico RANKL/OPG para verificar os efeitos na modificação do osso alveolar.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2) Carga compressiva estática e incubação do clodronato; 3) Teste de viabilidade celular; 4) Extração do RNA mensageiro e reação em cadeia da transcriptase-polimerase reversa (RT-PCR); 5) Ensaio de imunoabsorção o enzimática (ELISA); 6) Coloração imunocitoquímica; 7) Análise estatística. 	<p>compressão induzida RANKL/OPG. Por isso, o decréscimo no número de osteoclastos <i>in vivo</i> encontrado durante o tratamento com clodronato no lado comprimido da movimentação ortodôntica – e a baixa movimentação dentária associada – pode ser atribuída não só ao impacto direto nos osteoclastos, mas também em mudanças nos osteoblastos – interação com osteoclastos resultado da presença do clodronato.</p>
<p>Effect of aledronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats.</p> <p>Marcio Salazar; Luzmarina Hernandez; Adilson Luiz Ramos; Brunamélia de Oliveira Salazar; Kelly Regina Micheletti; Luiz Renato Paranhos; Marcos Rogério de Mendonça;</p>	<p>O objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito de duas dosagens diferentes de aledronato na movimentação ortodôntica induzida em um modelo experimental envolvendo ratos com osteoporose após ovariectomia.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Aprovação no comitê de ética; 2) Distribuição das amostras; 3) Administração do aledronato; 4) Colocação do dispositivo mecânico; 5) Análise histomorfométrica; 6) Análise de distância da movimentação dentária e quantificação de osso alveolar interdicular; 8) Análise estatística. 	<p>A administração do aledronato reduziu a movimentação dentária nos grupos ovariectomizados. Nenhuma diferença considerável foi encontrada entre as duas doses usadas no estudo.</p> <p>A movimentação dentária em ratos tratados com aledronato foi também menor que o grupo-controle não ovariectomizado, porém, sem diferença estatística.</p>

Osmar Aparecido Cuoghi. 2015			
---	--	--	--

DISCUSSÃO

Conforme averiguado na análise dos artigos incluídos, a maioria dos autores é clara em se referir à administração de bisfosfonatos como um fator relevante para índices inferiores de movimentação dentária durante o tratamento ortodôntico. Entretanto, é preciso interpretar esses dados com cautela, pois apesar de a maioria das conclusões convergirem, seus métodos para a chegada variam, havendo distinções quantitativas e qualitativas evidentes. Por isso, devido a essa grande heterogeneidade, além das pequenas amostras e tempo curto dos experimentos, esses resultados não podem ser generalizados a pacientes submetidos a tratamentos ortodônticos na rotina do profissional.

O tipo específico de bisfosfonato utilizado deve ser considerado. Em nossa revisão, os estudos se dividem da seguinte forma: três verificaram os efeitos do clodronato, três do aledronato de sódio, dois do ácido zoledrônico e um do risedronato. Essa divisão de compostos é importante porque cada droga possui potência diferente, sendo que, segundo as publicações estudadas, o risedronato apresenta menor força.

Wu et al. (2019), único trabalho que utilizou o risedronato, mostrou que os três grupos feitos para a pesquisa (um grupo de ratos fêmeas sem ovários, um grupo de ratos fêmeas com ovários e que receberam doses de risedronatos e um grupo-controle) mostraram aumento na distância dos elementos dentários movidos, porém, o grupo que recebeu a droga, apesar de apresentar queda na velocidade de movimentação, teve uma movimentação maior que a do controle.

Nakas et al. (2016) utilizando o clodronato dividiu seus grupos em quatro, respeitando quantidade de dose e intervalos de tempo bem-definidos. Assim, os experimentos (E) 1 e 2, que receberam doses (1: 10mMol; 2: 2,5mMol) a cada três dias, não tiveram nenhuma diferença significativa. Ao contrário dos experimentos 3 e 4 - receberam, nesta ordem, 10mMol e 2,5mMol, em intervalos de 7 dias - que, devido ao intervalo maior das dosagens, tiveram diferenças claras: O E3 mostrou maior efeito inibidor na movimentação que o E4. Portanto, parece haver uma relação clara de dependência entre a dosagem e o intervalo de uso, mesmo havendo um efeito acumulativo dos bisfosfonatos.

Os resultados de Lopes et al. (2020) aparentam seguir essa mesma ideia do intervalo mais longo de 7 dias, só que agora com o aledronato de sódio, pois dos três grupos do experimento, apenas o grupo que recebeu infusão de 6mg/kg da droga semanalmente durante cinco semanas apresentou uma movimentação dentária significativamente inferior aos outros. Mais, esse mesmo grupo mostrou uma quantidade maior de trabéculas ósseas que os outros dois, apesar de que, em relação ao volume e à espessura trabecular, os três grupos tenham apresentado resultados similares.

Nesse quesito da quantidade óssea, Salazar et al. (2015) verificaram, após sete dias de tratamento com aledronato de sódio, que a maior porcentagem estava no grupo- controle, não nos dois grupos tratados com a droga (1mg/kg e 2mg/kg). Porém, é preciso entender que o grupo de estudo utilizado foram ratos que passaram por remoção dos ovários, ou seja, um grupo que perde cerca de 10% da densidade do osso alveolar

dentro de três meses pela supressão da produção de estrógeno. Logo, isso é importante pois apesar do controle se sobressair em termos ósseos, o aledronato foi extremamente eficiente em conter a perda mineral, apresentando movimentos dentários similares aos ratos que não desenvolveram osteopenia. No estudo de Franzoni et al. (2017) sobre os efeitos do aledronato e do ácido zoledrônico, todavia, enquanto o grupo-controle conseguiu um deslocamento de 0,64mm, os grupos que receberam a infusão de aledronato e ácido zoledrônico atingiram, respectivamente, 0,25 e 0,002mm. Esse fato seria uma possível demonstração que, ao contrário do risedronato, o ácido zoledrônico seria um bisfosfonato mais potente em situações uniformes. Ademais, em análise do número de fibroblastos no ligamento periodontal das amostras, esses bisfosfonatos utilizados parecem ter promovido desordens em vários grupos celulares responsáveis pela integridade dos tecidos periodontais durante os estímulos ortodônticos.

É pertinente entender como esse processo ocorre pelo mundo molecular, pois os pesquisadores ainda não conseguiram 100% de entendimento do funcionamento dos bisfosfonatos e, consecutivamente, de sua associação à movimentação ortodôntica. Sendo assim, verifica-se que um dos possíveis mecanismos, e provavelmente o mais citado, é a influência do grupo medicamentoso na expressão OPG/RANKL nos osteoblastos, responsável pelos componentes celulares da remodelação óssea. Em seu estudo de 2015, Grimm et al. demonstram como o clodronato influi na remodelação óssea por meio desse sistema. Enquanto uma carga compressiva induzida aumentou a expressão genética de RANKL, as concentrações de clodronato usadas geraram reduções consideráveis à sua expressão.

Já em trabalho de 2019, Grimm et al. verificaram o potencial anti-inflamatório do clodronato nos fibroblastos do ligamento periodontal humano sob forças compressivas através de fatores inflamatórios. Por consequência, e sabendo que forças mecânicas provocam a migração e liberação de citocinas na região, foi possível demonstrar o leve efeito anti-inflamatório que o clodronato estimula em fatores pró- inflamatórios como COX-2 e PGE-2, conhecidos por desempenhar um papel central na reabsorção óssea. Isso posto, a inibição de expressões tão importantes pode ser a razão para a desaceleração verificada na movimentação dentária ortodôntica. Todavia, as propriedades específicas do clodronato nesses mecanismos celulares anti-inflamatórios permanece desconhecida.

Finalmente, Brunet et al. (2016) foram os únicos, dos trabalhos revisados, que não encontraram diferenças significativas na movimentação dentária entre seus grupos experimentais e seus grupos-controle. Curiosamente, o ácido zoledrônico utilizado aqui, foi empregado no estudo de Franzoni et al. (2017) que, como já mostrado, atinge índices extremamente consideráveis na letargia da movimentação. A justificativa deve estar nas posologias utilizadas: Franzoni et al. fizeram aplicações subcutâneas diárias de 0,1mg/kg durante 25 dias antes da colocação do dispositivo para movimentação ortodôntica e 10 dias durante o uso. Ao passo que as amostras de Brunet et al. receberam uma única dose intraperitoneal uma semana anterior à colocação do dispositivo. Em conclusão, apesar de ser possível examinar os efeitos dos bisfosfonatos na movimentação ortodôntica através desses estudos laboratoriais, a existência de limitações é perceptível, como a heterogeneidade dos métodos, já apontada anteriormente, e a falta de aspectos mais exatos em alguns experimentos realizados.

CONCLUSÃO

De acordo com as evidências através desses estudos laboratoriais, a administração de bisfosfonatos em associação com movimentação ortodôntica parece provocar uma duração prolongada no tratamento devido, fundamentalmente, aos índices inferiores de movimentação dentária planejada. Entretanto, os fatores específicos para tal não estão plenamente explicados, tanto no que se refere ao indivíduo quanto ao medicamento. Logo, os próximos estudos devem avaliar pesquisas mais uniformizadas e completas, além de observar eventos mais específicos da movimentação, como os mecanismos de reabsorção óssea e radicular e/ou neoformação óssea, evitando uma abordagem mais generalizada do movimento dentário em si.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zymperdikas VS, Yavropoulou MP, Kaklamanos EG, Papadopoulos MA. Effects of systematic bisphosphonate use in patients under orthodontic treatment: a systematic review. *Eur J Orthod*. 2020 Jan 27; 42(1):60-71. DOI: 10.1093/ejo/cjz021.
2. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res*. 2010 Feb; 13(1): 1-10. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2009.01472.x.
3. Grimm S, Wolff E, Walter C, Pabst AM, Mundethu A, Jacobs C, Wehrbein H, Jacobs C. Influence of clodronate and compressive force on IL-1B-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. *Clin Oral Investig*. 2020 Jan; 24(1): 343-350. DOI: 10.1007/s00784-019-02930-z.
4. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012 Nov; 142(5): 625-634. E3. DOI:10.1016/j.ajodo.2012.05.019.
5. Nakas E, Lauc T, Tiro1 A, Dzemicic V, Zukanovic A, Franic M, Ivkovic V. Dose- and time-dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017 Feb 21;17(1):23-28. DOI:10.17305/bjbms.2017.1715.
6. Wu D, Meng B, Cheng Y, Gan L, Huang P, Cao Y. The effect of risedronate on orthodontic tooth movement in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*. 2019 Sep; 105: 59-64. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.06.007.
7. Franzoni JS, Soares FMP, Zaniboni E, Vedovello Filho M, Santamaria MP, Santos GMT, Esquisatto MAM, Felonato M, Mendonça FAZ, Franzini CM, Santamaria Jr M. Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in orthodontic movement. *Orthod Craniofac Res*. 2017 Aug; 20(3): 164-169. DOI: 10.1111/ocr.12192.
8. Grimm S, Walter C, Pabst A, Goldschmitt J, Wehrbein H, Jacobs C. Effect of compressive loading and incubation with clodronate on the RANKL/OPG system of human osteoblasts. *J Orfac Orthop*. 2015 Nov; 76(6): 531-42. DOI: 10.1007/s00056-015-0316-2.
9. Lopes LLA, Silva PGB, Damasceno JX, Martins JOL, Silva KR, Sousa FB, Dantas HV, Ribeiro TR, Alencar PNB. Microtomographic analysis of



the effect of sodium alendronate on orthodontic movement in rats. *Orthod Craniofac Res.* 2021 Feb; 24(1): 96-101. DOI: 10.1m/ocr.12410.

10. Salazar M, Hernandez L, Ramos AL, Salazar BO, Micheletti KR, Paranhos LR, Mendonça MR, Cuoghi OA. Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol.* 2015 May; 60(5): 776-81. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.02.003.
11. Brunet MD, Araujo CM, Johann ACBR, Camargo ES, Tanaka OM, Guariza Filho O. Effects of Zoledronic Acid on Orthodontic Tooth Movement in Rats. *Braz Dent J.* Sep-Oct 2016; 27(5): 515-523. DOI: 10;1590/0103-6440201600966.