

## BISFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM O TRATAMENTO ORTODÔNTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos que atuam no tratamento de doenças do metabolismo ósseo diminuindo a reabsorção ocasionada por distúrbios. Esses medicamentos induzem eventos capazes de iniciar a apoptose dos osteoclastos, resultando na diminuição da reabsorção óssea e retardando o processo de remodelação. Para pacientes que necessitam do tratamento ortodôntico e fazem ou usaram BFs, a associação pode tornar-se preocupante, por poderem prolongar o tempo da movimentação ortodôntica. O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura com objetivo de esclarecer as implicações e consequências do uso dos bisfosfonatos sobre o tratamento ortodôntico e seus efeitos. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores em inglês "Orthodontic" e "Bisphosphonates" combinados entre si por meio do operador booleano AND, devidamente cadastrados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Como critérios de inclusão foram utilizados artigos dos últimos 15 anos no idioma em inglês e artigos disponíveis na íntegra que abordassem o assunto de interesse do trabalho. Foram encontrados 228 artigos ao todo, sendo selecionados 18 para leitura do resumo e avaliação. No final, esta pesquisa resultou em 11 artigos. Apesar do atraso no tratamento e da pequena chance de efeitos colaterais negativos, os BFs não são contraindicados concomitantes ao uso do aparelho ortodôntico. Entretanto, do ponto de vista profissional, é importante o conhecimento básico acerca do assunto para o ortodontista poder lidar com casos de uso e para o paciente ficar ciente das possibilidades, mudanças e/ou atrasos em seu tratamento.

**Palavras-chave:** Movimentação ortodôntica. Bisfosfonatos. Ortodontia.

## BISPHOSPHONATES AND THEIR RELATIONSHIP WITH ORTHODONTIC TREATMENT: A LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

Bisphosphonates (BFs) are drugs that act to treat bone metabolism diseases by reducing the resorption caused by disorders. These drugs induce effects capable of initiating osteoclast apoptosis, resulting in a decrease in bone resorption and slowing down the remodeling process. For patients who need orthodontic treatment and are or have been using BFs, the association can be worrying, as it can prolong the time taken for orthodontic movement. This study is a literature review aimed at clarifying the implications and consequences of the use of bisphosphonates on orthodontic treatment and their effects. The search was carried out in the PubMed database, using the English descriptors "Orthodontic" and "Bisphosphonates" combined with each other using the Boolean operator AND, properly registered on the Descriptors in Health Sciences (DeCS) platform. The inclusion criteria were articles from the last 15 years in English and articles available in full that addressed the subject of interest. A total of 228 articles were found and 18 were selected for abstract reading and evaluation. In the end, this search resulted in 11 articles. Despite the delay in treatment and the small chance of negative side effects, BFs are not contraindicated concomitantly with the use of braces. However, from a professional point of view, basic knowledge of the subject is important so that the orthodontist can deal with use cases and so that the patient is aware of the possibilities, changes and/or delays in their treatment.

**Keywords:** Orthodontic movement. Bisphosphonates. Orthodontics.

Submetido em: 01/08/2024 Aceito em: 06/08/2024 Publicado em: 19/08/2024

**Angelo Gabriel Lopes Renovato**  
Centro Universitário Católica de  
Quixadá, UniCatólica, Brasil  
[renovatoangelogab@gmail.com](mailto:renovatoangelogab@gmail.com)



**Me. Natasha Muniz Fontes**  
Centro Universitário Católica de  
Quixadá, UniCatólica, Brasil  
[natashafontes@unicatolicaquixada.edu.br](mailto:natashafontes@unicatolicaquixada.edu.br)

du.br



**Dra. Sofia Vasconcelos Carneiro**  
Centro Universitário Católica de  
Quixadá, UniCatólica, Brasil  
[sofiacarneiro@unicatolicaquixada.edu.br](mailto:sofiacarneiro@unicatolicaquixada.edu.br)

du.br



## 1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos que tem por finalidade atuar no tratamento de doenças como a osteoporose, prevenção e/ou tratamento de tumores, osteopenia e doença de Paget. Além disso, são utilizados no tratamento de doenças do metabolismo dos ossos, diminuindo a reabsorção ocasionada por distúrbios ósseos (Abela; Chotai; Bister, 2012; Krishnan; Pandian; Kumar, 2015).

De acordo com Krishnan, Pandian e Kumar (2015), a meia vida dos BFs pode perdurar até por volta de 10 anos após a última dose do medicamento e, quando administrado em doses sistêmicas, seu efeito pode ser até 12 vezes maior. Desta forma, trata-se de um fármaco que exige cautela na administração, pois o seu acúmulo excessivo no osso alveolar pode predispor o paciente à osteonecrose dos maxilares (Krishnan; Pandian; Kumar, 2015).

Os BFs são medicamentos que têm auxiliado na redução dos casos de fraturas ósseas causadas por doenças de caráter osteopatogênico. Esses medicamentos têm grande afinidade pela matriz óssea, mais especificamente pelos osteoclastos, que são células responsáveis pela reabsorção óssea e causam mudanças estruturais na unidade celular, agindo no citoplasma, realizando a inibição da atividade osteoclástica e induzindo à apoptose. Isto resulta na mínima remodelação fisiológica e na formação de um osso mais denso, tornando-o uma estrutura mais mineralizada (Abela; Chotai; Bister, 2012).

Em relação ao processo de remodelação óssea, principal mecanismo de ação dos BFs, nosso esqueleto sofre remodelação constante e é regenerado dentro de 2 a 10 anos pelo processo de reabsorção e neoformação óssea. Apesar da proximidade com o cimento, os dentes não sofrem o processo de remodelação, pois os cementoblastos não possuem receptores para os mediadores químicos que geram a remodelação e o turnover ósseo. Os dentes não possuem capacidade de armazenar minerais ou proteínas, diferentemente dos ossos, que podem continuar com os bisfosfonatos ativos por anos após a tomada do medicamento e, além disso, não são afetados por doenças endócrinas ou ósseas do tipo osteoporose e osteopenia, pois são protegidos pela membrana de cementoblastos (Consolaro, 2014).

O grupo farmacológico, dos bisfosfonatos, induz eventos capazes de iniciar a morte dos osteoclastos, resultando na diminuição da reabsorção óssea e retardando o processo de remodelação. Além dos osteoclastos, afeta indiretamente os osteoblastos (células responsáveis pela formação de osso), no qual existem estudos que relatam bisfosfonatos que exercem seus efeitos especificamente nos blastos (Consolaro, 2014).

Para pacientes que necessitam do tratamento ortodôntico e fazem ou fizeram uso de BFs, a associação pode tornar-se preocupante, pois esses fármacos podem causar um “atraso” na movimentação dentária por diminuir a taxa de reabsorção, processo imprescindível para a Ortodontia. Entretanto, a literatura apresenta outra vertente acerca do uso de bisfosfonatos e seus efeitos sobre o tratamento ortodôntico que diz respeito à “ancoragem” pós-ortodontia, como uma possível forma de diminuir ou impedir a recidiva, uma das maiores preocupações para os Ortodontistas. Estudos apontam a possibilidade de uma dosagem específica dos BFs para reduzir as taxas de reincidência no tratamento ortodôntico e isso acontece pela afinidade do fármaco com a hidroxiapatita presente na matriz óssea, a qual tem grande importância no processo de remodelagem (Abela; Chotai; Bister, 2012; Krishnan; Pandian; Kumar, 2015).

De acordo com Krishnan, Pandian e Kumar (2015), os pacientes que fazem uso de bisfosfonatos devem ser esclarecidos pelos Ortodontistas da sua situação clínica, uma vez que poderá ocorrer alguma alteração no tratamento previamente planejado. Isso implica também sobre o conhecimento do cirurgião-dentista na vertente do uso de medicamentos que possam trazer benefícios, malefícios e/ou alterações aos movimentos dentários que irão ser realizados (Abela; Chotai; Bister, 2012).

O presente trabalho tem como objetivo principal esclarecer a atuação dos bisfosfonatos sobre as estruturas ósseas, bem como suas implicações sobre o tratamento ortodôntico,

enaltecendo suas reações que possibilitam a ancoragem farmacológica, esclarecendo os seus respectivos efeitos, sejam eles positivos ou negativos.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Aspectos farmacológicos dos bisfosfonatos**

Conforme Krishnan, Pandian e Kumar (2015), em relação aos aspectos farmacológicos e químicos/moleculares, pode-se dizer que os BFs são fármacos semelhantes aos pirofosfatos inorgânicos. Entretanto, há uma alteração estrutural química que faz a diferença entre os dois: uma substituição do oxigênio pelo carbono na cadeia dos BFs, por isso, ao invés de atuar nos tecidos moles e sanguíneos, afetam diretamente o metabolismo ósseo. Além disso, podemos classificá-los em dois tipos: os nitrogenados, que são mais potentes e atuam prevenindo a lipidação de proteínas e os não nitrogenados, que são inibidores da síntese de proteínas e indutores da morte celular dos osteoclastos, células estas que são responsáveis pelo processo de reabsorção óssea. Contudo, apesar da diferenciação das vias de atuação, ambos os tipos de BFs inibem a reabsorção óssea.

Vários fatores que ativam os osteoclastos podem ser prevenidos com o uso dos BFs, como por exemplo, o ligante do receptor que ativa o fator RANKL, que é o principal mediador participante da diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos (Krishnan; Pandian; Kumar, 2015).

O sítio de ação dos BFs está nos osteoclastos, onde entra na célula através de vacúolos endocíticos. A inibição enzimática do farnesil pirofosfato sintetase e da geranyl pirofosfase causa a diminuição das proteínas que são responsáveis por manter a integridade do citoesqueleto dos osteoclastos e a sinalização celular, cita Zahrowski (2009). Vale salientar que seus efeitos podem acontecer em três níveis orgânicos diferentes: no tecido, na célula ou na molécula (Consolaro, 2014).

Após chegar à corrente sanguínea, o BF se liga à hidroxiapatita que está exposta na matriz óssea e, uma vez que o fármaco está presente nos tecidos ósseos, permanecerá inativado até que haja o processo de remodelação que é composto pela reabsorção e aposição de osso. O fármaco pode ser transportado para as células responsáveis pelo processo de reabsorção (osteoclastos) para outro local que haja hidroxiapatita ou pode também ser eliminado pelos rins. Porém, quando transportado para os osteoclastos, agirá inibindo sua função celular e induzindo à apoptose. Destaca-se que a quantidade do fármaco que é liberada no osso é equivalente e/ou dependente da taxa do processo de reabsorção. O ápice de ação do fármaco ocorre por volta do terceiro mês de uso e sua ação é mais potente e rápida quando a administração é feita pela via endovenosa (Abela; Chotai; Bister, 2012; Krishnan; Pandian; Kumar, 2015).

Da classe de medicamentos BFs podemos citar: os administrados por via oral, que são o alendronato, risedronato e ibandronato; o administrado por via oral ou endovenosa, que é o etidronato; e os administrados por via endovenosa, chamados de pamidronato e o ácido zoledrônico. A administração pela via endovenosa possibilita uma maior captação do fármaco, pois elimina o efeito do metabolismo de primeira passagem no trato gastrointestinal. Realizando a administração endovenosa em cerca de 6 a 12 meses, a absorção óssea pode equivaler de 3 a 5 anos de terapia com a administração oral (Krishnan; Pandian; Kumar, 2015; Friedrich; Scheuer; Höltje, 2019).

Quando falamos de afinidade do fármaco em geral, observa-se maior proximidade dos BFs com a hidroxiapatita, propriamente mencionado. Entretanto, alguns tipos podem possuir maior afinidade que outros, como por exemplo é o caso do alendronato, que tem afinidade 30% mais forte que o risedronato ou o ácido colendrônico e quase 2 vezes mais forte que o ibandronato (Zahrowski, 2009).

## 2.2 Implicações dos bisfosfonatos sobre o tratamento ortodôntico

### 2.2.1 Movimentação dentária induzida

A movimentação dentária ortodôntica, segundo Venkataramana et al. (2014), é um fenômeno que resulta da aplicação constante de força sobre uma estrutura dentária e, de acordo com Awja, (2019), para que ocorra essa movimentação é necessária a atuação das células periodontais e da afinidade entre os osteoclastos e osteoblastos levando em consideração o processo de remodelagem, que se dá pela aposição de osso pelos osteoblastos e pela reabsorção de osso pelos osteoclastos.

Considerando que a remodelagem é necessária para movimentação ortodôntica, a dificuldade da movimentação dentária ocorre pelo desequilíbrio de osteoblastos-osteoclastos, que são as células-alvo dos bisfosfonatos e são responsáveis por esse constante processo de formação e desgaste ósseo, onde o osso é adicionado no lado da tensão e reabsorvido no lado da pressão (Abela; Chotai; Bister, 2012).

### 2.2.2 O uso do medicamento e a movimentação dentária

Os ossos alveolares sofrem o processo de reabsorção e aposição com maior rapidez que outros ossos do corpo e isso justifica a maior incidência dos efeitos dentoalveolares causados pelos BFs. A literatura relata que há uma relação do “atraso” no tratamento ortodôntico quando associados aos BFs, além da quantidade de força exercida para a movimentação dentária ser maior e ainda poderá não se alcançar o objetivo esperado. Em relação à estabilidade do tratamento ortodôntico a recidiva observada em relação aos pacientes que não fazem ou fizeram uso da droga é relativamente menor (Abela; Chotai; Bister, 2012; Friedrich; Scheuer; Höltje, 2019).

Os BFs aumentam a densidade óssea e controlam as características estruturais do osso com os efeitos de inibição da reabsorção e ainda podem diminuir o estresse no ligamento periodontal durante a movimentação ortodôntica, reduzindo assim, a recidiva esquelética após o tratamento de expansão maxilar. Estudos em animais relataram diminuição na contagem de osteoclastos cujas apresentações histológicas do grupo de controle e do grupo experimental mostraram relevante diferença na quantidade de osteoclastos, onde o primeiro grupo, respectivamente, teve uma contagem de 3.750 osteoclastos, enquanto o segundo, uma contagem de 3.050 (Venkataramana et al., 2014; Ajwa, 2019).

Em estudo realizado por Baillargeon et al. (2011) e Krishnan, Pandian e Kumar (2015) obteve-se a conclusão de que a duração do tratamento foi maior no grupo que foi medicado com BFs e, além disso, houve maior dificuldade de fechamento nos espaços em que os dentes foram extraídos. Dessa forma, compreende-se que o fármaco material do estudo posterga o tratamento ortodôntico, além da maior possibilidade do fechamento incompleto dos diastemas.

Os Ortodontistas devem proceder com cautela em relação à diminuição do movimento dentário e à formação óssea após a administração intermitente do BFs endovenoso para osteoporose com ibandronato e ácido zoledrônico. Durante o tratamento ortodôntico a pressão endovenosa concomitante pode elevar muito os níveis da superfície óssea ao redor dos dentes e possibilitar uma maior incorporação da droga (Zahrowski, 2009).

O ibandronato a 3mg, por via endovenosa, a cada 3 meses ou a dose mensal de 150mg, pode elevar a superfície óssea ao ponto de retardar a movimentação dentária até que a próxima dose seja tomada. Já o ácido zoledrônico na dose intravenosa de 5mg pode elevar imediatamente a superfície óssea, mas diminuir após 3 meses da dose inicial, o que se entende que o plano de tratamento ortodôntico pode ser bem-sucedido caso iniciado 3 a 6 meses após a dose anterior e finalizado antes da próxima tomada (Zahrowski, 2009).

A diminuição da recidiva ou a chamada “ancoragem” pós-tratamento ortodôntico vem sendo discutida amplamente na literatura introduzindo o manejo farmacológico como uma possível solução. Diversas drogas, que atuam no metabolismo ósseo, são capazes de realizar essa “ancoragem” e podem ser utilizadas como novas abordagens coadjuvantes do tratamento ortodôntico, dentre elas os BFs. Autores como Fernández-González et al. (2015), defendem a aplicação local dos BFs para que se obtenha o resultado da ancoragem e afim de evitar possíveis efeitos adversos sistêmicos.

Contudo, o tratamento ortodôntico é possível em pacientes que fizeram ou fazem o uso de BFs em doses consideráveis, mas deve-se esperar e planejar algumas alterações que se diferem do tratamento em um paciente normossistêmico, como maior duração do tempo de tratamento, desaceleração da movimentação dentária, fechamento incompleto em algumas regiões e o mau paralelismo radicular (Krieger et al., 2013).

### **2.3 Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos**

Dentre as complicações e efeitos negativos dos BFs sobre as estruturas craniofaciais, a maior incidência estabelece associação com a osteonecrose da mandíbula. O primeiro relato sobre a osteonecrose induzida por BFs, ocorreu em 2003, e pode ser definida como uma espécie de osso necrótico exposto nos maxilares por cerca de pelo menos 8 semanas, com uso anterior do medicamento e sem nenhum histórico de tratamento radioativo na maxila ou mandíbula (Marx, 2003; Zahrowski, 2009; Abela; Chotai; Bister, 2012).

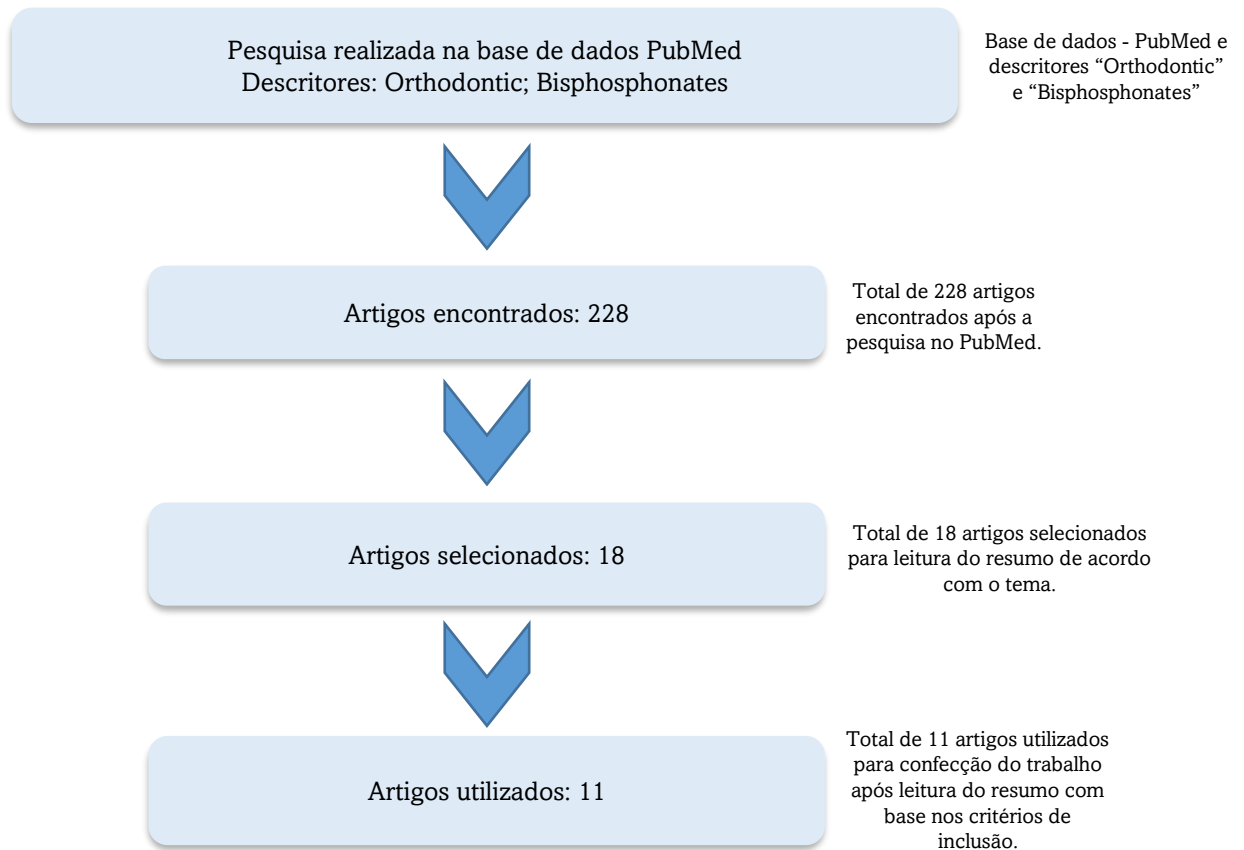
Em semelhança com Zahrowski (2009), os autores Yanga et al. (2019) definem a osteonecrose como uma complicação pós-medicamentosa caracterizada pela exposição óssea com cicatrização lenta por mais de 8 semanas, ou até mesmo sem cicatrização nenhuma. Apesar de rara, é grave e geralmente é oriunda de efeitos adversos de medicamentos antirreabsortivos utilizados no tratamento de osteoporose ou câncer, por exemplo.

Os efeitos dos BFs nos ossos maxilares são de maior probabilidade porque alguns locais do corpo possuem diferentes taxas de remodelagem óssea e o osso alveolar possui taxa de renovação celular cerca de 10 vezes maior que os outros ossos do corpo. Além da diminuição da taxa de reabsorção, a literatura relata a diminuição também da formação de osso, isso porque indiretamente os osteoblastos também foram afetados (Zahrowski, 2009).

A maior incidência das osteonecroses causadas por BFs provavelmente está relacionada à potência de 12 a 50 vezes maior nas dosagens administradas para tratar o câncer ósseo do que as doses terapêuticas para a osteoporose. Segundo Zahrowski (2009) e Baillargeon et al. (2011), a grande maioria dos casos de osteonecrose da mandíbula associada a BFs ocorreu em pacientes com câncer.

## **3 METODOLOGIA**

Este estudo é uma revisão de literatura, onde a busca de artigos foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores a partir dos termos em inglês “Orthodontic” e “Bisphosphonates” combinados entre si por meio do operador booleano AND e devidamente cadastrados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Como critérios de inclusão, utilizados artigos dos últimos 15 anos, no idioma em inglês e artigos disponíveis na íntegra que abordem o assunto de interesse do trabalho. Como critérios de exclusão os artigos fora do tema, não disponíveis na íntegra, fora do período estipulado e em outros idiomas. Foram encontrados 228 artigos ao todo, sendo selecionados 18 para leitura do resumo e avaliação. No final, a pesquisa resultou em 11 artigos do PubMed, que foram utilizados para a composição do trabalho (Figura 1).

**Figura 1 – Fluxograma**

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

## 4 RESULTADOS

A Tabela 1 contém Resultados obtidos dos artigos utilizados para confecção do trabalho por meio da pesquisa na base de dados PubMed descrita na metodologia acima. Tabela contém como tópicos o autor/ano, o objetivo do artigo e os resultados.

**Tabela 1 – Autor, ano, objetivo e resultados**

AUTOR/ANO	OBJETIVO	RESULTADOS
Zahrowski (2009)	Apresentar métodos para monitorar clínica e radiograficamente pacientes ortodônticos em uso de bifosfonatos orais. E otimizar procedimentos ortodônticos com intervalos de medicamentos aprovados por médicos.	O tratamento da osteoporose e osteopenia com os bisfosfonatos rebaixa significativamente a taxa de fraturas ósseas, podendo diminuir em até 50%. Os efeitos dos bisfosfonatos nos ossos maxilares são de maior probabilidade porque alguns locais do corpo possuem diferentes taxas de remodelagem óssea e o osso alveolar possui taxa de renovação celular cerca de 10 vezes maior que os outros ossos do corpo. A osteonecrose induzida por bisfosfonatos foi relatada pela primeira vez em 2003 e a osteonecrose induzida por bisfosfonatos é atualmente definida como osso necrótico exposto na mandíbula ou maxila por pelo menos 8 semanas com uso prévio do medicamento e sem histórico de tratamento de radiação nos maxilares. A maior incidência das osteonecroses causadas por Bfs provavelmente está relacionada a potência de 12 a 50 vezes maior nas dosagens administradas para tratar o câncer ósseo do que as doses terapêuticas para a osteoporose. Os ortodontistas devem proceder com cautela em relação à diminuição do movimento dentário e à formação óssea após a administração intermitente do bisfosfonato intravenoso para osteoporose com ibandronato e ácido zoledrônico.

Baillargeon et al. (2011)	Examinar o risco de osteonecrose da mandíbula em um coorte populacional de idosos recebendo bisfosfonatos intravenosos para o tratamento da osteoporose.	Pacientes com osteoporose que são tratados com bisfosfonatos intravenosos não parecem ter um aumento estatisticamente significativo na incidência de osteonecrose da mandíbula ao longo de 3 anos em comparação com aqueles que não recebem tal tratamento. Estudos futuros contribuirão ainda mais para nossa compreensão do perfil de risco dos bisfosfonatos, permitindo assim que pacientes e médicos avaliem com mais rigor a relação risco-benefício desse tratamento em diferentes cenários clínicos.
Abela; Chotai; Bister (2012)	Apresentar a estrutura química e os efeitos dos bisfosfonatos no osso e fornecer as recomendações mais recentes para evitar possíveis sequelas.	Atualmente a demanda de pacientes adultos que necessitam e/ou buscam o tratamento ortodôntico vem aumentando consideravelmente e, em contrapartida, a tendência é que o uso de bisfosfonatos para doenças de fragilidade óssea também tenham um aumento significativo. Os bisfosfonatos são medicamentos que tem auxiliado na redução dos casos de fraturas ósseas causadas por doenças como osteoporose etc. Realizando a administração sistêmica, em cerca de 6 a 12 meses, a absorção pode equivaler de 3 a 5 anos de terapia com a administração oral. Dentre as complicações/ efeitos negativos do uso de bisfosfonatos sobre as estruturas craniofaciais, a maior incidência está relacionada a osteonecrose da mandíbula, além de que o tratamento ortodôntico prolongado devido uso de bisfosfonatos, pode ser um dos fatores que predispõe à osteonecrose dos maxilares. É importante que os cirurgiões dentistas estejam cientes de que outras condutas devem ser preferencialmente seguidas, como a prioridade pelo tratamento endodôntico ao invés de exodontias, a fim de evitar, por exemplo, a predisposição de uma osteonecrose, assim como evitar condutas terapêuticas periodontais muito invasivas, pois nesses casos deve-se sempre optar por algo mais conservador.
Krieger et al. (2013)	Avaliar e demonstrar os efeitos relatados e o estado atual da pesquisa científica em relação ao tratamento ortodôntico e à medicação com bisfosfonatos exclusivamente em humanos.	Atualmente, muitos pacientes idosos ou adultos procuram a classe odontológica em busca do tratamento ortodôntico, levando nos desafios para a ortodontia. O tratamento ortodôntico é possível em pacientes que fizeram ou fazem o uso de bisfosfonatos em doses consideráveis, mas deve-se esperar e planejar algumas alterações que se diferem do tratamento em um paciente normossistêmico, como maior duração do tempo de tratamento, desaceleração da movimentação dentária, fechamento incompleto em algumas regiões e o mau paralelismo radicular.
Consolaro (2014)	Ampliar o entendimento sobre o uso de bisfosfonatos em seres humanos, bem como suas implicações clínicas e terapêuticas e abordar o uso dos bisfosfonatos especialmente no que diz respeito às especificidades da Ortodontia e Ortopedia Maxilares.	Os bisfosfonatos visam restaurar a fisiologia óssea próxima da normalidade. Clinicamente falando, os bifosfonatos proporcionam conforto e qualidade de vida aos pacientes. Eles não são anti-remodelagem, eles modulam e controlam o processo. A Odontologia — especialmente Ortodontia e Ortopedia Maxilar — com seus planejamentos de tratamento cirúrgico, enxerto ósseo, implantes dentários e outros procedimentos baseados na biologia óssea, deve buscar protocolos de tratamento que aproveitem os benefícios farmacológicos oferecidos pelos bisfosfonatos para a remodelação e reparo ósseo.
Venkataramana et al. (2014)	Examinar o efeito do BP-Pamidronato administrado sistemicamente, no Movimento Dentário Ortodôntico (OTM) juntamente com a quantificação osteoclástica em coelhos brancos da Nova Zelândia.	A movimentação dentária ortodôntica é um fenômeno que resulta da aplicação constante de força sobre uma estrutura dentária. Estudos realizados em animais resultaram na diminuição da atividade osteoclástica, diminuição na contagem de osteoclastos e possibilidade de “ancoragem farmacológica”, uma vez que os bisfosfonatos diminuem a reabsorção e remodelação óssea e causam desequilíbrio entre os osteoclastos e osteoblastos, tornando o osso mais denso pela maior taxa de aposição que reabsorção.
Fernández-González et al. (2015)	Analisar as evidências científicas publicadas na literatura sobre os efeitos de diferentes moléculas na ancoragem ortodôntica.	A remodelação óssea é a base da movimentação ortodôntica, uma vez que trabalha com os processos de reabsorção e aposição. A diminuição da recidiva ou a chamada “ancoragem” pós-tratamento ortodôntico, vem sendo discutida amplamente na literatura, introduzindo o manejo farmacológico como uma possível solução. Diversas drogas que atuam no metabolismo ósseo são capazes de realizar essa “ancoragem”, que podem ser utilizadas como novas abordagens coadjuvantes só tratamento ortodôntico. E dentre elas estão os bisfosfonatos. A literatura do estudo defende a aplicação local dos bisfosfonatos, para que se obtenha o resultado da ancoragem e afim de evitar possíveis efeitos adversos sistêmicos.

Krishnan; Pandian; Kumar (2015)	<p>Analisar a literatura relatando sobre a combinação do tratamento ortodôntico e medicação para bisfosfonatos em humanos e animais e avaliar os efeitos relatados e o estado atual da pesquisa científica sobre o tratamento ortodôntico e a medicação bisfosfonatos.</p>	<p>A meia vida dos bisfosfonatos pode perdurar até por volta de 10 anos após a última tomada do medicamento, e quando administrado em doses sistêmicas, seu efeito pode ser até 12 vezes maior segundo a literatura. Para pacientes que procuram e necessitam do tratamento ortodôntico e fazem ou fizeram uso de bisfosfonatos, a associação pode-se tornar preocupante, pois os bisfosfonatos podem causar um “atraso” na movimentação ortodôntica por diminuir a taxa de reabsorção, processo imprescindível para a ortodontia. Entretanto, a literatura traz outra vertente acerca do uso de bisfosfonatos e seus efeitos sobre o tratamento ortodôntico, que diz respeito a “ancoragem” pós-ortodontia, como uma possível forma de diminuir ou impedir a recidiva, uma das maiores preocupações para os ortodontistas. E isso acontece, pela afinidade do fármaco com a hidroxiapatita, presente na matriz óssea, onde tem grande importância no processo de remodelagem. Um estudo realizado por LIU et al., obteve-se a conclusão de que “no grupo medicado com bisfosfonatos, a duração do tratamento foi maior e que eles têm maior chance de fechamento incompleto do espaço de extração ao final do tratamento. No entanto, o alinhamento dos incisivos inferiores foi semelhante em ambos os grupos”.</p>
Awja (2019)	<p>Revisar o relatório mais recente e examinar casos relacionados ao impacto dos BFs na movimentação dentária ortodôntica.</p>	<p>Para que ocorra a movimentação dentária, é necessário a atuação das células periodontais e da afinidade entre os osteoclastos e osteoblastos, levando em consideração o processo de remodelagem, que se dá pela aposição de osso pelos osteoblastos e pela reabsorção de osso pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos são medicamentos que interferem no metabolismo ósseo porque inibem a ação osteoclástica e causam desequilíbrio e desarmonia entre as células ósseas, podendo ser também um tratamento crucial na “ancoragem farmacológica” do tratamento ortodôntico. Dentre as reações adversas raras causadas pelos bisfosfonatos podemos citar a osteonecrose específica em mandíbula e o acontecimento de fraturas femorais atípicas. A prescrição do médico deve ser ponderada na avaliação do risco/benefício para o paciente, e, durante o tratamento odontológico os pacientes devem ser induzidos a manter uma boa higiene oral e informados sobre os possíveis efeitos colaterais, como portabilidade dentária, dor ou inchaço.</p>
Friedrich; Scheuer; Höltje (2019)	<p>Este relatório destina-se a complementar a literatura sobre a terapia ortodôntica e cirurgia ortognática em paciente com osteogênese imperfeita, que se limita a relativamente poucas publicações relacionadas a casos, com ênfase especial nos efeitos de drogas anti-reabsortivas de longa duração nos procedimentos.</p>	<p>Foi avaliado um caso clínico de um paciente portador de osteogênese imperfeita, que tinha interesse e necessitava de correção pelo tratamento ortodôntico, e, também, ortognático. Após a avaliação do paciente e não ser identificado nenhuma condição, perceberam que o tratamento demorou de 2 a 3 vezes maior. Posteriormente identificaram o uso de bisfosfonatos por ter condições ósseas não favoráveis, onde o mesmo havia sido diagnosticado na infância como osteogênese imperfeita. Isto justifica a demora na obtenção de resultados do tratamento ortodôntico, e implicaria no pós-cirúrgico do paciente. Juntamente ao médico responsável pelo tratamento, suspenderam a medicação por um período e, após 1 ano do início do tratamento ortodôntico, foi realizada a cirurgia ortognática, que por sinal, não apresentou nenhuma intercorrência e em 3 anos teve um bom prognóstico. Contudo, após a realização da cirurgia, o paciente relatou ter sofrido novas fraturas, com isso, a medicação como tratamento da osteogênese imperfeita precisou voltar a ser administrada. Estudos comprovam a relação do “atraso” no tratamento ortodôntico quando associados aos bisfosfonatos. Não é garantido que seja 100% das vezes, entretanto, de forma geral, destaca-se que o tratamento pode ser prolongado, onde a quantidade de força exercida para a movimentação dentária seja bem maior e ainda poderá não se alcançar o objetivo esperado. Além disso, a recidiva observada em relação aos pacientes que não fazem ou fizeram uso de bisfosfonatos é relativamente menor.</p>
Yanga et al., 2019	<p>Avaliar todos os estudos de associação farmacogenômica para ONJ publicados até dezembro de 2018.</p>	<p>A osteonecrose é uma complicação pós-medicamentosa caracterizada pela exposição óssea com cicatrização lenta por mais de 8 semanas, ou até mesmo sem cicatrização nenhuma. Apesar de rara, é grave e geralmente é oriunda de efeitos adversos de medicamentos antirreabsortivos utilizados no tratamento de osteoporose ou câncer, por exemplo. Ademais a incerteza sobre a etiologia, a literatura relata que existem 3 principais hipóteses, cujo a primeira envolve a inibição do processo de remodelação óssea, que é o que acontece como resultado do uso de bisfosfonatos. Em pacientes com osteoporose e com doses mais altas, há menos risco de osteonecrose que em pacientes acometidos com câncer que tomam doses mais frequentes.</p>

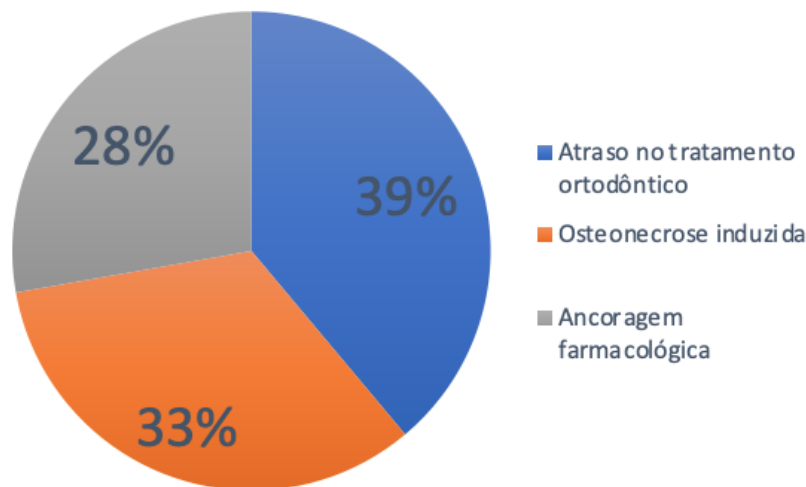
Fonte: Dados da pesquisa (2023).



## 5 DISCUSSÃO

Cerca de 39% dos artigos incluídos no trabalho, apresentaram como um dos resultados que o uso dos bisfosfonatos pode ocasionar atraso no tratamento ortodôntico. Podendo também surtir efeitos negativos, a literatura trouxe um equivalente de 33% dos artigos da pesquisa relatando a osteonecrose induzida pelo uso da medicação. Como uma opção de tratamento pós-ortodôntico, os estudos apresentaram um quantitativo de 5 artigos onde o assunto da ancoragem farmacológica foi discutido, equivalendo a 28% dos resultados (Gráfico 1).

**Gráfico 01** – Principais efeitos encontrados como resultado do estudo dos 11 artigos utilizados para confecção deste trabalho, onde todos estão incluídos no gráfico (azul, 39% = 7 artigos; laranja, 33% = 6 artigos; cinza, 28% = 5 artigos)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Grande parte da pesquisa culminou no resultado principal do trabalho: o atraso no tratamento ortodôntico (39%). De fato, pelo mecanismo e local de atuação dos bisfosfonatos, existe uma maior demora no processo do tratamento porque as forças presentes na ortodontia dependem, principalmente, da colaboração das estruturas ósseas com seu processo de remodelação, que se dá, com anteriormente mencionado, pelos processos de reabsorção e aposição óssea, realizados pelos osteoclastos e osteoblastos.

Como os BFs agem diretamente nas células responsáveis por esse processo e tornam o osso mais denso e menos “maleável” é justificável que haja uma maior resistência de mobilidade e mínima remodelação na região (Zahrowski, 2009; Abela; Chotai; Bister, 2012; Krieger et al., 2013; Consolaro, 2014; Venkataramana et al., 2014; Krishnan; Pandian; Kumar, 2015; Friedrich; Scheuer; Höltje, 2019).

Cerca de 33% dos artigos utilizados apresentou como um dos resultados que o uso dos bisfosfonatos pode ocasionar efeitos negativos, sendo mais mencionada entre eles, a osteonecrose dos maxilares induzida, como apresenta-se no GRÁFICO 01. (ZahrroswkI, 2009; Baillargeon et al., 2011; Abela; Chotai; Bister, 2012; Ajwa, 2019; Friedrich; Scheuer; Höltje, 2019; Yanga et al., 2019).

O osso alveolar possui taxa de renovação celular diferente de outras regiões do nosso corpo, podendo ser cerca de 10 vezes maior que os outros ossos (Zahrowski, 2009). Isso justifica o aumento das chances de osteonecrose nos maxilares, levando em consideração a diminuição da atividade óssea dos osteoclastos e osteoblastos pela ação dos bisfosfonatos em uma região que muito se pode renovar.

Tal fenômeno ocorre, com maior prevalência, no osso mandibular e a incidência está relacionada diretamente às altas dosagens do fármaco e a potência, de 12 a 50 vezes maior, quando injetado pela via intravenosa, para tratamento de câncer ósseo (Zahrowski, 2009).

A osteonecrose pode ser considerada rara, apesar de ser relatada em boa parte dos objetos de estudos. Em pacientes acometidos com a osteoporose que fazem uso dos BFs em doses mais altas há menos riscos de osteonecrose do que em pacientes acometidos com câncer que administram doses de forma mais frequente (Yanga et al., 2019).

Após realizar um estudo populacional com idosos que fazem uso de bisfosfonatos por via intravenosa, Baillargeon et al. (2011), em concordância com Yanga et al. (2019), trazem em seus resultados o desfecho que pacientes com osteoporose que fazem uso do fármaco intravenoso não apresentam um aumento significativo na incidência da osteonecrose mandibular quando em comparação aos que não fazem uso deles.

Isso explica que, apesar da possibilidade da osteonecrose dos maxilares, mais especificamente na mandíbula, a literatura traz a caracterização de um efeito adverso raro e com maiores chances em casos específicos, como supracitados.

Sendo relatada como algo benéfico pós-tratamento ortodôntico, a ancoragem farmacológica é o terceiro resultado obtido, sendo mencionada por 5 artigos (Abela; Chotai; Bister, 2012; Venkataramana et al., 2014; Fernández-González et al., 2015; Krishnan; Pandian; Kumar, 2015; Ajwa, 2019). A ancoragem pós-ortodontia é vista como um benefício ao tratamento por diminuir ou impedir as taxas de recidivas, através da diminuição na contagem dos osteoclastos, que por sinal é uma das maiores preocupações dos ortodontistas, de acordo com Krishnan, Pandian e Kumar (2015) e Venkataramana et al. (2014).

Um tipo específico de dosagem dos bisfosfonatos, a fim de diminuir a taxa de recidiva, ou seja, para ocasionar uma ancoragem farmacológica, é possível, e Abela; Chotai; Bister (2012) explicam, em seus estudos, que isso acontece devido a diminuição da velocidade de reabsorção e mobilidade dentária derivada das ações dos BFs.

Awja (2019) considera os BFs um tipo de tratamento crucial na ancoragem do tratamento ortodôntico, justamente por reduzir a recidiva esquelética após a expansão maxilar. A ancoragem do tratamento ortodôntico ocorre justamente pela mudança no processo de remodelação e pela interrupção e diminuição da atividade óssea, que deixa o osso mais denso e repercute na movimentação.

Existem diversas drogas que atuam no metabolismo ósseo que podem atuar na ancoragem farmacológica e estão sendo vistas como novas abordagens coadjuvantes ao tratamento ortodôntico. Vale salientar que há estudos que defendem a aplicação local dos bisfosfonatos para que se obtenha o resultado da ancoragem, evitando possíveis efeitos adversos sistêmicos (Fernández-González et al., 2015).

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que têm uso variado de acordo com as indicações e necessidades. Por se tratar de fármacos que têm afinidade com a hidroxiapatita e atuarem diretamente na matriz óssea causando modificações no processo de remodelagem, interferem também no processo de movimentação dentária causado pelas forças da ortodontia, deixando o tratamento mais longo.

Além disso, as chances de ocasionar efeitos colaterais como osteonecrose dos maxilares, que são raras, mas existentes são mais voltadas aos casos de doses para tratamento de câncer.

Apesar do atraso no tratamento e da pequena chance de efeitos colaterais negativos, os BFs não são contraindicados concomitantes ao uso do aparelho ortodôntico. Entretanto, do ponto de vista profissional é importante o conhecimento básico acerca do assunto para que o cirurgião-dentista ortodontista possa ter embasamento para lidar com casos de uso do BFs e

para que o paciente fique ciente das possibilidades (positivas e negativas), mudanças e/ou atrasos em seu tratamento.

A ancoragem farmacológica segue sendo discutida na literatura para que seja aprimorada e não se obtenham outros efeitos não desejáveis, mas apenas a diminuição ou inexistência da reincidência.

## REFERÊNCIAS

ABELA, S.; CHOTAI, M.; BISTER, D. What you need to know about bisphosphonates: an overview and general recommendations for orthodontic treatment. **Journal of orthodontics**, v. 39, n. 3, p. 186-192, 2012.

AJWA, N. The role of bisphosphonates in orthodontic tooth movement-A review. **Journal of family medicine and primary care**, v. 8, n. 12, p. 3783-3788, 2019.

BAILLARGEON, J. et al. Osteonecrosis of the jaw in older osteoporosis patients treated with intravenous bisphosphonates. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 45, n. 10, p. 1199-206, 2011.

CONSOLARO, A. The use of bisphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment!. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 19, p. 18-26, 2014.

FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, F. J. et al. Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 20, p. 58-65, 2015.

FRIEDRICH, R. E.; SCHEUER, H. A.; HÖLTJE, W. The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. **GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW**, v. 8, 2019.

KRIEGER, E. et al. Current state of orthodontic patients under bisphosphonate therapy. **Head & Face Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2013.

KRISHNAN, S.; PANDIAN, S.; KUMAR, S. A. Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement-an update. **J Clin Diagn Res.**, v. 9, n. 4, p. ZE01-5, 2015.

MARX, R. E. Pamidronato (Aredia) e zoledronato (Zometa) induziram necrose avascular dos maxilares: uma epidemia crescente. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

VENKATARAMANA, V. et al. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count: An Animal Study. **J Int Oral Health**, v. 6, n. 2, p. 1-8, 2014.

YANGA, G. et al. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. **Bone**, v. 124, p. 75-82, 2019.

ZAHROWSKI, J. J. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 135, n. 3, p. 361-374, 2009.