

A importância dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida: uma revisão da literatura*

Ricardo BORTOLOTTI¹
Márcia Gabriella Lino de BARROS²
Francisco Carlos RIBEIRO³

RESUMO

Palavras-chave:
Movimentação dentária,
doenças ósseas, osteoporose,
menopausa.

Os bisfosfonatos são drogas utilizadas no controle e prevenção de doenças metabólicas ósseas, devido à sua eficiente ação bloqueadora das reabsorções ósseas. Os mecanismos de ação dessas drogas não estão totalmente elucidados e incluem, dentre outros, a inibição da função e a alteração da morfologia dos clastos e seus precursores, somados ao efeito citotóxico sobre macrófagos e osteoblastos. O propósito do estudo foi buscar, na literatura pertinente, o entendimento da interação dessas drogas com as células envolvidas no metabolismo ósseo e correlacioná-lo com a movimentação dentária induzida, tendo em vista informações sobre as possíveis interferências desses medicamentos sobre a movimentação dentária, para assim avaliar a necessidade de rever alguns critérios, como magnitude de forças e período entre as ativações para movimentação dentária, ou até mesmo fazer uso dessas drogas como aliadas, se elas apresentarem alguma característica que possa trazer benefícios à terapia ortodôntica. Pôde-se concluir que os bisfosfonatos atuam retardando a movimentação dentária induzida. Sugere-se, portanto, o redimensionamento (diminuição) das forças a serem aplicadas, o aumento do tempo entre a aplicação das forças e o aumento no tempo total de tratamento nos pacientes que eventualmente estejam fazendo uso dessas drogas. Como recurso terapêutico na Ortodontia, os bisfosfonatos podem ser indicados na prevenção de recidivas ortodônticas assim como no reforço da ancoragem ortodôntica quando este se fizer necessário.

Data de recebimento: 12-11-2001
Data de aceite: 17-12-2001

¹ Mestre em Ortodontia - UNICASTELO.

² Mestranda em Saúde Pública - USP.

³ Doutor pela USP e professor adjunto do Departamento de Clínica Odontológica - UFES.

* Resumo Dissertação de Mestrado.

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da Odontologia, a mudança nas posições de elementos dentários como recurso para solucionar problemas de ordem estética e/ou funcional já era vislumbrada. A Odontologia, mais especificamente a Ortodontia, dedicou-se com muito afinco ao desenvolvimento de recursos mecânicos que propiciassem eficiência para a realização de movimentos dentários, maior conforto para o paciente e praticidade ao profissional. Durante um longo período, a Ortodontia preocupou-se puramente com o aspecto mecanicista envolvido na movimentação dentária, não dando a devida importância às reações biológicas responsáveis por esse processo.

Somente a partir do meado do século passado, passou-se a dar a devida importância aos eventos biológicos envolvidos na movimentação dentária, buscando-se o conceito de força ortodôntica ideal para que se obtivesse o movimento dentário da forma mais biologicamente compatível, sem danos à estrutura do próprio dente, assim como às suas estruturas de suporte. A padronização da força ideal para a movimentação dentária ainda não foi possível, pois existem alguns pontos obscuros nos fenômenos físico-químicos que envolvem o metabolismo local e sistêmico, assim como a dificuldade de recursos de diagnósticos que permitam mensurar e quantificar a força a ser empregada.

Outras variáveis, como idade, doenças que afetam o metabolismo ósseo, utilização de medicamentos e distúrbios endócrinos, têm sido intensamente pesquisadas quanto à influência na movimentação dentária induzida. Em

função da crescente procura de pacientes adultos para tratamento ortodôntico e devido à alta frequência de utilização dos bisfosfonatos no controle de doenças que afetam o metabolismo ósseo, tornou-se necessário entender com mais detalhes a correlação entre esses medicamentos e suas influências sobre os resultados clínicos dos trabalhos a serem executados nesses pacientes.

REVISÃO DA LITERATURA

Os bisfosfonatos são substâncias estáveis análogas a uma substância naturalmente encontrada nos fluidos biológicos, como o plasma e a urina, chamado pirofosfato endógeno, inorgânico ou análogo (monofosfonato), que apresenta componentes que inibem a precipitação de fosfato de cálcio, impedindo a cristalização do fosfato de cálcio nas soluções, bem como a sua dissolução *in vitro*. Quando administrados *in vivo*, inibem as calcificações ectópicas induzidas, por diversas formas, nas artérias, pele e outros órgãos.

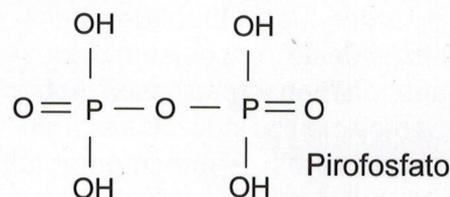
Schibler et al., apud Srivastava & Alon (1999), demonstraram o primeiro efeito biológico de um pirofosfato análogo quando ele inibiu a calcificação aórtica induzida por vitamina D₃ em ratos. No entanto, esses efeitos só puderam ser observados quando essas drogas foram aplicadas parenteralmente e não influenciaram as reabsorções ósseas. Com base nos resultados então encontrados, sugeriu-se a sua atuação como um regulador fisiológico de calcificações e de descalcificações *in vivo*.

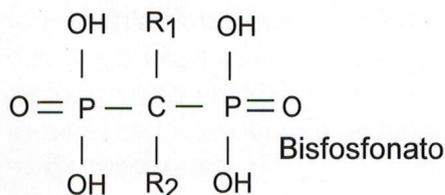
Os efeitos terapêuticos, porém, não se mostraram satisfatórios devido à inatividade dessas

drogas quando administradas por via bucal e em função da rápida hidrólise, realizada pelas pirofosfatases, quando aplicadas parenteralmente. Esse fato motivou pesquisas na busca de substâncias capazes de desempenhar as funções dos pirofosfatos, mas que apresentassem resistência à hidrólise enzimática e que, ao mesmo tempo, não fossem quebradas metabolicamente, surgindo, a partir de tais estudos, os bisfosfonatos que preencheram as referidas exigências.

Os pirofosfatos e os bisfosfonatos vêm sendo utilizados pelas indústrias, há longo tempo, como adesivos, antioxidantes, catalisadores, inibidores de corrosão, lubrificantes, aditivos para fluidos hidráulicos, combustíveis e outras diversas finalidades. Entretanto, o conhecimento de suas características biológicas data apenas dos últimos trinta anos e deriva de estudos sobre os pirofosfatos inorgânicos. Primeiramente sintetizados na Alemanha em 1865 os bisfosfonatos são comumente utilizados hoje no tratamento das doenças que alteram o metabolismo ósseo.

Os bisfosfonatos representam uma nova classe de drogas caracterizando-se quimicamente por apresentar em sua estrutura molecular duas ligações C-P. Quando os íons fósforo (P) se ligam a apenas um íon carbono (C), o composto denomina-se bisfosfonato geminado, usualmente chamado de bisfosfonato. De maneira geral, são análogos aos pirofosfatos, que contêm o íon oxigênio no lugar do carbono.





Dentre os vários tipos de bisfosfonatos já sintetizados, os que mostraram maior aplicabilidade em estudos clínicos foram: etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, tiludronato e ibandronato.

Na Odontologia, alguns tipos de bisfosfonatos demonstraram a sua influência na formação de cálculos dentários; nas alterações do desenvolvimento do esmalte, da dentina e do cimento; no controle da perda óssea causada por doença periodontal e procedimentos cirúrgicos; na ancoragem ortodôntica; no controle de recidivas de movimentos ortodônticos e nas alterações do periodonto.

Hardt (1988) estudou os efeitos do Cl_2MDP (diclorometileno difosfonato) nos processos de remodelação óssea durante a migração fisiológica de molares de ratos e no crescimento da maxila. Foram utilizadas trinta ratas recém-nascidas, divididas em cinco grupos, sendo três controles e dois experimentais. O bisfosfonato reduziu a atividade de remodelação nas superfícies de reabsorção do osso alveolar, independentemente do transitório aumento de osteoclastos, bem como reduziu o número de osteoblastos, o grau de absorção óssea nas superfícies de deposição do osso alveolar e o grau de movimentação dentária.

Igarashi et al. (1994) estudaram os efeitos do AHBuBP (4-amino-1-hidroxitilideno-1,1-bisfosfonato), um potente bloqueador da reabsorção óssea, sobre os movimentos induzidos em dentes de ratos. A movimentação

dentária total, no grupo em que foi aplicada uma dose de 0,5mgP/kg, representou apenas 40% quando comparada à do grupo controle. Na segunda fase do experimento, os primeiros molares superiores esquerdo e direito foram também vestibularizados por três semanas sem a administração de AHBuBP. A mola foi então removida e a administração do AHBuBP foi iniciada. O movimento total de recidiva durante o período experimental de três semanas foi de 50% daquele encontrado no grupo controle no qual foi administrada a dose de 0,5mgP/kg. Os resultados do primeiro e segundo experimentos foram ambos dose dependentes. O exame histológico mostrou que, nos animais experimentais, foi vista menor quantidade de osteoclastos na superfície do osso alveolar e tanto a reabsorção óssea quanto a reabsorção radicular foram inibidas. Na última etapa do experimento, os autores administraram, topicamente, o AHBuBP na região subperiosteia adjacente ao primeiro molar superior esquerdo e, como resultado, notaram a inibição da movimentação dentária, fato sugestivo de que esse bisfosfonato pode ser útil no aumento da ancoragem e contenção de dentes movimentados ortodonticamente.

Adachi et al. (1994) avaliaram os efeitos dos bisfosfonatos na ancoragem e na recidiva da movimentação dentária induzida e, para tal, desenvolveram um modelo experimental em que administraram, topicamente, uma solução de bisfosfonato (risedronato) em concentrações de 0, 125, 250 e 500 $\mu\text{mol/l}$, na região subperiosteia adjacente ao primeiro molar superior esquerdo de ratos com nove a dez semanas de vida. Foi observado que, com a concentra-

ção de 500 $\mu\text{mol/l}$, houve uma diminuição do movimento dentário ao redor de 50% no primeiro experimento e de 57% da recidiva no segundo. Tais achados sugeriram que a aplicação tópica do risedronato pode ter indicação na ancoragem e na contenção do movimento dentário induzido.

Kim et al. (1999) fizeram um estudo para verificar os efeitos da administração sistêmica do bisfosfonato (pamidronato) na atividade de reabsorção óssea dos osteoclastos, durante recidiva de molares de camundongos, após movimento experimental. Uma banda elástica foi inserida entre os primeiros e segundos molares superiores de ratos com sete semanas de vida e removidos após 21 dias. Um dia antes de remover a banda elástica, bisfosfonato foi administrado por via intravenosa. Os resultados sugeriram que a administração de bisfosfonato diminuiu a extensão da recidiva em molares de ratos movidos experimentalmente, via um mecanismo envolvendo deterioração da estrutura e funções de reabsorção dos osteoclastos.

Sato et al. (2000) fizeram um estudo designado a compreender os efeitos da administração de bisfosfonato (BP) na estrutura e funções dos osteoclastos na reabsorção óssea alveolar, durante o movimento experimental de molares de rato. Para produzir força ortodôntica, uma banda elástica foi inserida entre primeiros e segundos molares superiores, por quatro dias, e as maxilas dissecadas foram depois examinadas por meio de microscópio eletrônico e de luz imunocitoquímica para tipo vacuolar $\text{H}^+\text{-ATPase}$ e proteinase cisteína lisossomal, catepsina K em osteoclastos. Os resultados indicaram que a admi-

nistração de BP prejudicou significativamente a estrutura do osteoclasto e reduziu a expressão de ambos os tipos, vacuolar H⁺-ATPase e cathepsina K, em osteoclastos durante movimento dentário.

Tyrovola & Spyropoulos (2001) pesquisaram a influência dos efeitos de fatores sistêmicos, tais como fatores nutricionais, doenças metabólicas ósseas, idade e uso de medicamentos, sobre o movimento ortodôntico dos dentes, por meio de uma vasta revisão da literatura. Concluíram que drogas, como os bisfosfonatos, metabólicos da vitamina D e fluoretos, podem provavelmente causar uma redução do movimento dentário após a força ortodôntica ser aplicada. O uso dessas drogas deveria ser considerado por todos os dentistas na avaliação do tempo e plano de tratamento, quando o movimento dentário for necessário.

DISCUSSÃO

A movimentação dentária em adultos, até uma determinada idade, pode apresentar alterações no ciclo do movimento, sendo mais lento devido à maior mineralização. Além disso, a resposta celular aos estímulos mecânicos dos aparelhos ortodônticos manifesta-se de forma diferenciada nos pacientes em idade adulta. Kyomen & Tanne (1997) demonstraram uma significativa diminuição na atividade proliferativa das células do ligamento periodontal em animais adultos, sobretudo nas fases iniciais dos movimentos, o que reflete diretamente na velocidade da resposta ao estímulo.

Os componentes minerais e a densidade dos ossos aumentam

com a idade até a faixa dos trinta a quarenta anos. Esse aumento progressivo pode justificar as diferenças observadas no grau de movimento dentário induzido, verificado por Bridges et al. (1988) nos estudos comparativos entre animais jovens e adultos. Tais resultados também têm sido observados em humanos submetidos ao tratamento ortodôntico.

Após os quarenta anos de idade, ocorre uma diminuição de 1 a 2% ao ano na densidade óssea. O gênero masculino perde 20 a 30% da massa óssea durante a vida, enquanto o feminino apresenta perdas mais elevadas, em torno de 30 a 40%. No decorrer de sua existência, os indivíduos do gênero feminino apresentam menor quantidade de massa óssea que os do gênero masculino, além de perderem a densidade óssea mais rapidamente com a idade. Durante a menopausa, o gênero feminino pode perder de 30 a 50% do tecido ósseo trabecular e de 25 a 35% do osso cortical. A partir da menopausa, período em que cessa a produção de estrogênio, algumas mulheres são, às vezes, acometidas de forma muito severa pela diminuição da mineralização do tecido ósseo. Esses relatos corroboram os achados de Myajima et al. (1996) e Roberts (1997), que também estão em concordância com os estudos de Kyomen & Tanne (1997) que confrontaram os resultados da movimentação dentária induzida em animais jovens em relação aos animais adultos utilizados como modelos experimentais. As pesquisas de Pereira (1995) e as de Vasconcelos (1996) concluíram que a ingestão de anti-concepcionais hormonais, bem como o estado de prenhez não alteram, exacerbam ou reduzem

as alterações celulares teciduais observadas nas áreas de aplicação de tensão e de pressão dos dentes movimentados ortodônticamente, assim como não influenciam a reabsorção radicular.

Os mecanismos de ação dos bisfosfonatos são complexos e ainda não totalmente elucidados, mas apresentam como resultado de sua atuação a diminuição da saída de Ca dos ossos. Dentre os vários princípios de atuação aventados, atribui-se aos bisfosfonatos a propriedade de atuar em nível celular, promovendo a apoptose de células, o que pôde ser comprovado em estudos relatados por Hughes et al. (1995) e Watanabe et al. (2000), em que foi observada a ação apoptótica dos bisfosfonatos sobre as células clásticas. Rowe et al. (1999), Plotkin et al. (1999) e Reskna et al. (1999) também confirmaram tais achados, enfatizando que a diminuição da reabsorção óssea pode ocorrer pela diminuição do número de osteoclastos.

Os mecanismos de ação celular dos bisfosfonatos são variados e, em busca de respostas cientificamente comprovadas por experimentos, Carano et al. (1990) relataram a redução da adesividade dos osteoclastos à superfície óssea; Hughes et al. (1989) demonstraram os efeitos na inibição da proliferação das células precursoras dos osteoclastos; Reitsma et al. (1982) comprovaram o efeito citotóxico dos bisfosfonatos sobre as células clásticas, diminuindo sua capacidade reabsortiva.

A ação indireta dos bisfosfonatos sobre os osteoclastos é relatada por Sahni et al. (1993) que constataram que, além da ação direta que os bisfosfonatos apresentam sobre os osteoclastos, também atuam indiretamente

sobre os osteoclastos mediados por efeitos sobre os osteoblastos. Sugeriu-se que o mecanismo de ação direto ou indireto dos bisfosfonatos sobre os osteoclastos, seja por diminuição da capacidade reabsortiva em função da toxicidade, seja por inibição da formação da borda em escova, seja pelo aumento de apoptoses e de outros dispositivos para diminuir o número de osteoclastos na superfície óssea, resultou, ao fim, em uma diminuição significativa da saída de cálcio dos ossos.

Certas interações dos bisfosfonatos também são relatadas por Felix et al. (1981), que observaram que não se pode correlacionar diretamente a alteração que os bisfosfonatos causam na produção de prostaglandinas com o seu potencial de inibição da reabsorção.

Embora a inibição da reabsorção do osso alveolar pela administração de bisfosfonato tenha sido hipotetizada por ser um meio de efetivamente prevenir o movimento dentário, segundo trabalhos de Adachi et al. (1994), Igarashi et al. (1996), Kim et al. (1999), os precisos mecanismos inibitórios da reabsorção óssea osteoclástica permanecem para serem elucidados. A presença do bisfosfonato no sítio de reabsorção óssea tem sido considerada essencial para a inibição das funções osteoclásticas com base nos relatos de Sato et al. (1991).

Russel et al. (1999) relataram que a ação anti-reabsortiva dos bisfosfonatos é também atribuída ao fato de eles atuarem reduzindo a produção de ácido láctico, com conseqüente inibição da atuação de certas enzimas lisossomais.

Grier & Wise (1998), baseando-se na ação inibitória da

reabsorção óssea, estudaram a influência do pamidronato sobre a irrupção dentária e concluíram que o bisfosfonato inibiu o tempo de irrupção de molares e incisivos de ratos.

Trabalhos como o de Tyrovola & Stryopoulos (2001), que abordam a correlação entre o uso de drogas e a interferência direta sobre a velocidade da movimentação dentária, comprovam a influência não só dos bisfosfonatos, mas também de outras drogas no retardo da movimentação dentária. Os tipos de bisfosfonatos utilizados pelos pesquisadores e as vias de aplicação foram diversificados.

Autores como Kim et al. (1999) sugeriram que a administração de bisfosfonatos diminui a extensão de recidiva em molares de ratos movidos experimentalmente e esses resultados foram também atribuídos às mudanças estruturais, tais como, o desaparecimento das bordas em escova e a polaridade citoplasmática dos osteoclastos, que corroboram os achados de Sato et al. (2000) e Igarashi et al. (1994) e divergem dos relatos de Mazziere (1999) em que o autor não encontrou mudanças significativas nas estruturas ósseas alveolares periodontais em animais (ratos), nos quais foram administrados os bisfosfonatos, especialmente quando submetidos à movimentação dentária induzida.

O emprego dos bisfosfonatos por meio da aplicação tópica foi sugerido por Igarashi et al. (1994) e Adachi et al. (1994), como sendo útil na ancoragem e contenção de dentes submetidos a tratamento ortodôntico. Abordando a possibilidade de os bisfosfonatos interferirem na remodelação óssea durante a migração fisiológica de molares e no crescimento cortical

de maxila de ratos, Hardt (1988) relatou que a administração de bisfosfonato (Cl₂MBP) reduziu a remodelação óssea e a ativa formação na superfície do osso alveolar adjacente às raízes dos molares e diminuiu a média de movimentação dos primeiros e segundos molares.

Com o avanço das pesquisas, sabe-se hoje que o movimento ortodôntico é realizado a expensas do metabolismo celular, no qual o sincronismo da aposição e reabsorção óssea pode ser controlado por fatores intrínsecos e extrínsecos, seja de origem mecânica, seja medicamentosa. Cabe ao homem desvendar e quantificar a dosagem ideal desses fatores para vislumbrar uma Ortodontia mais racional, que possa, quiçá em um futuro bem próximo, servir na prática da Ortodontia como aliada na obtenção da maximização de resultados pertinentes à movimentação dentária induzida, sem deixar de levar em consideração o paciente de modo individualizado, adequando as possíveis condutas de forma bem criteriosa.

CONCLUSÃO

A partir da revisão da literatura concernente ao assunto, pôde-se concluir:

1. Dentre os mecanismos de ação dos bisfosfonatos sobre a remodelação óssea, destacam-se: redução da produção de ácido láctico e conseqüente inibição da atuação de certas enzimas lisossomais; diminuição da síntese de prostaglandinas e da proliferação de macrófagos; efeito direto sobre os osteoclastos, implicando efeito citotóxico sobre a célula; inibição da adesão dos

osteoclastos na superfície óssea; efeito direto e indireto sobre o recrutamento dos osteoclastos, sendo o último mediado por células da linhagem osteoblástica, compreendendo a produção de um inibidor do recrutamento osteoclástico; encurtamento da sobrevivência dos osteoclastos por apoptose; e inibição da mineralização por uma inibição físico-química do crescimento do cristal.

2. Os bisfosfonatos atuam no metabolismo ósseo, retardando a atividade das células envolvidas no processo de remodelação, diminuindo a atividade osteoclástica e, conseqüentemente, retardando a movimentação dentária induzida. Sugere-se que, em pacientes usuários de bisfosfonatos com outras finalidades terapêuticas e que eventualmente necessitem de tratamento ortodôntico, a força a ser empregada e o espaço de tempo entre as ativações devem ser redimensionados, levando-se em consideração os achados pertinentes à revisão dessa literatura.

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF THE BISPHOSPHONATES ON THE INDUCED TOOTH MOVEMENT: A REVIEW OF THE LITERATURE

The bisphosphonates are drugs that are used in the control and prevention of bony metabolic diseases due to its efficient blocking action of bony resorptions. The mechanisms of action of these drugs are not totally elucidated, and they include the inhibition of the function and alteration of morphology of clasts and its precursors, added to the cytotoxic effect on macrophages and

osteoblasts. The purpose of the present study was looking for in the literature, the understanding of interaction of these drugs with the cells involved in bony metabolism and correlate it with the orthodontic dental movement, looking for information on the possible interferences of these medications about dental movement, for we evaluate the need of to review some approaches like magnitude of forces and period among the activations for dental movement, or even to make use of these drugs as allies if they presented some characteristic that could bring benefits to orthodontic therapy. It could be concluded that bisphosphonates act delaying the induced dental movement, suggesting, therefore, the decrease of the forces applied, the increase of time among application of the forces, increase in the total time of treatment in patients that eventually are using these drugs. As therapeutic resource in Orthodontics, suggests the bisphosphonates can be indicated in prevention of orthodontic relapses as well as in reinforcement of orthodontic anchorage when this will be necessary.

Keywords: Tooth movement, bone diseases, osteoporosis, menopause, bisphosphonates.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, H. et al. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. **J. Dent. Res.**, v. 73, n. 8, p. 1478-1486, Aug. 1994.
- BRIDGES, T.; KING, G.; MOHAMMED, A. The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. **Amer. J. Orthodont. Dentofac. Orthop.**, v. 93, n. 3, p. 245-250, Mar. 1988.
- CARANO, A. et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro*. **J. Clin. Invest.**, v. 85, n. 2, p. 456-461, Feb. 1990.
- FELIX, R.; BETTEX, J.; FLEISCH, H. Effects of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells. **Calc. Tissue Int.**, v. 33, p. 549-552, 1981.
- GRIER, R. L.; WISE, G. E. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. **J. Dent. Res.**, v. 77, n. 1, p. 8-15, Jan. 1998.
- HARDT, A. B. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. **J. Dent. Res.**, v. 67, n. 11, p. 1430-1433, Nov. 1988.
- HUGHES, D. E. et al. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. **J. Clin. Invest.**, v. 83, n. 6, p. 1930-1935, Jun. 1989.
- _____. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. **J. Bone Miner Res.**, v. 10, n. 10, p. 1478-1487, Oct. 1995.
- IGARASHI, K. et al. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. **J. Dent. Res.**, v. 75, n. 9, p. 1644-1649, Sep. 1996.
- _____. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. **Amer. J. Orthodont. Dentofac. Orthop.**, v. 106, n. 3, p. 279-289, Jun. 1994.

- 11 KIM, T. W. et al. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. **Amer. J. Orthodont. Dentofac. Orthop.**, v. 115, n. 6, p. 645-653, Nov. 1999.
- 12 KYOMEN, S.; TANNE, K. Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cell during experimental tooth movement in rats. **Angle Orthodont.**, v. 67, n. 1, p. 67-72, 1997.
- 13 MAZZIEIRO, E. T. **Bisfosfonatos e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos.** Bauru, 1999. 152 f. Tese (Doutorado em Ortodontia) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
- 14 MIYAJIMA, K.; NAGAHARA, K.; LIZUKA, T. Orthodontic treatment for a patient after menopause. **Angle Orthodont.**, v. 66, n. 3, p. 173-178, 1996.
- 15 PEREIRA, A. A. C. **Avaliação microscópica da influência de anticoncepcional e gravidez na movimentação dentária induzida, em especial nos fenômenos da reabsorção dentária.** Bauru, 1995. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.
- 16 PLOTKIN, L. I. et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. **J. Clin. Invest.**, v. 104, n. 10, p. 1363-1374, Nov. 1999.
- 17 REITSMA, P. H. et al. Differential action of bisphosphonates (3-amino-1,hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl₂MBP) on rat macrophage-mediated bone resorption *in vitro*. **J. Clin. Invest.**, v. 70, p. 927-933, Nov. 1982.
- 18 RESZKA, A. A. et al. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis: a link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. **J. Biol. Chem.**, v. 274, n. 49, p. 34967-34973, Dec. 1999.
- 19 ROBERTS, W. E. Adjunctive orthodontic therapy in adults over 50 year of age: clinical management of compensated, partially edentulous malocclusion. **Ind. Dental Ass. Journal**, v. 76, n. 2, p. 33-41, Summer 1997.
- 20 ROWE, D. J. et al. Relationship between bisphosphonate concentration and osteoclast activity and viability. **In Vitro. Cell Dev. Biol. Anim.**, v. 35, n. 7, p. 383-388, Jul./Aug. 1999.
- 21 RUSSEL, R. G. et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. **J. Bone Miner. Res.**, v. 14, n. 2, p. 53-65, Oct. 1999.
- 22 SAHNI, M. et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. **J. Clin. Invest.**, v. 91, n. 5, p. 2004-2011, May 1993.
- 23 SATO, M. et al. Bisphosphonate action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **J. Clin. Invest.**, v. 88, n. 6, p. 2095-105, Dec. 1991.
- 24 SATO, Y. et al. Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H(+)-ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement of rat molars. **Anat. Rec.**, v. 260, n. 1, p. 72-80, Sep. 2000.
- 25 SCHIBLER, D.; RUSSEL, R. G.; FLEISCH, H. Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D₃ in rats. **Clin. Sci.**, v. 35, p. 363-372, 1968 apud SRIVASTAVA, T.; ALON, U. S. Bisphosphonates from grandparents to grandchildren. **Clin. Pediatr. (Phila.)**, v. 38, n. 12, p. 687-702, Dec. 1999.
- 26 TYROVOLA, J. B.; SPYROPOULOS, M. N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. **Quintessence Int.**, v. 32, n. 5, p. 365-371, May 2001.
- 27 VASCONCELOS, M. H. F. **Análise morfológica comparativa do periodonto de sustentação submetido a forças biologicamente excessivas, em ratas adultas sem e sob o uso de anticoncepcionais e ratas prenhas.** Bauru, 1996. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, São paulo, 1996.
- 28 WATANABE, J. et al. Cytochemical and ultrastructural examination of apoptotic odontoclasts induced by bisphosphonate administration. **Cell Tissue Res.**, v. 301, n. 3, p. 375-387, Sep. 2000.

Correspondência para / Reprint requests to:

Ricardo Bortolotti

Associação Brasileira de Odontologia ABO-ES

Endereço: Rua Henrique Rato, 40, Bairro de Fátima – Serra-ES

29160-812

Telefone: 27-3329-1144

E-mail: bortolottiodontia@zaz.com.br