

# Bisfosfonatos e tratamento ortodôntico

por

Alberto Consolaro\* e Maria Fernanda M-O Consolaro\*\*

As características do sucesso de um tratamento ortodôntico, quase sempre, passam por estes critérios: (1) restabelecimento funcional, (2) obtenção da harmonia estética desejada pelo paciente, (3) mínimo dano estrutural, (4) ausência de sintomatologia e desconforto, (5) movimentação rápida, (6) duração breve do tratamento, (7) estabilidade de resultados.

Nem sempre se consegue obter a plenitude destes critérios, pois às vezes não é possível compatibilizar a biologia, a técnica e a expectativa do paciente e do profissional. Dentro do critério referente ao mínimo dano tecidual, enquadram-se as reabsorções radiculares - que são previsíveis, controláveis e de bom prognóstico, mas nem sempre são evitáveis. Quando se faz a previsão de reabsorções radiculares durante o planejamento do tratamento ortodôntico, para se atingir determinado objetivo estético e funcional, e as mesmas ocorrem, não estaremos frente a uma iatrogenia, mas sim diante de um custo biológico, um dano estrutural calculado, a partir de um risco assumido pelo profissional, com a concordância do paciente.

Quando o sucesso pleno de um tratamento não é atingido, procura-se buscar as razões para o fato. Quase sempre não se resgata entre as possíveis causas:

- 1) a qualidade do exame clínico, incluindo a anamnese realizada,
- 2) a adequação e utilização dos exames complementares, incluindo radiografias periapicais,
- 3) a compatibilidade da técnica com a biologia do paciente, incluindo morfologia óssea e radicular con-

sideradas no planejamento,

- 4) assim como não se usa rever as questões mecânicas e decorrentes reflexões sobre as mesmas, e
- 5) a qualidade do material utilizado durante o tratamento. Se ocorreram reabsorções radiculares exageradas e comprometedoras, a comodidade é maior se as atribuímos aos aspectos não-palpáveis e incompreensíveis, como “susceptibilidade genética”, “predisposição individual”, “fatores sistêmicos” e “aspectos familiares” etc.

O conhecimento atual sobre as reabsorções radiculares, no que concerne a sua etiopatogenia, restringe-a aos fatores locais e no campo da Odontologia, inclusive as relacionadas ao tratamento ortodôntico<sup>7</sup>. Isto representa um fato enriquecedor, pois permite que atuemos sobre elas por completo - em sua prevenção, diagnóstico e terapêutica.

Historicamente, muitas aulas, tratados, teses e monografias foram realizados com uma conotação amedrontadora e limitadora do tratamento ortodôntico, pelo fato de estar associado, em alguns casos, com as reabsorções radiculares. Elas são previsíveis, controláveis e apenas levam à perda dentária, excepcionalmente, em poucos ou raros casos, geralmente relacionados à negligência ou imperícia de algumas das partes envolvidas, como o paciente e o profissional.

Para se chegar ao estado atual de aceitação e conhecimento sobre as reabsorções radiculares em Ortodon-

\* Professor Titular de Patologia da FOB-USP e pós-graduação da FORP-USP.

\*\* Mestre e Doutora pela FOB-USP - Ortodontista em Clínica Privada - Bauru - SP.

tia, várias teses, artigos, experimentos e ensaios clínicos foram realizados por muitos profissionais, professores, pesquisadores e clínicos. Porém, muitos procuraram, através de palavras, opiniões e extrapolações, relacionar o tratamento ortodôntico com reabsorções radiculares a medicamentos, fatores sistêmicos e aspectos genéticos. Hoje se procura, da mesma forma, limitar a indicação de tratamentos ortodônticos em pacientes usuários de determinadas drogas, medicamentos e situações sistêmicas, como o uso de anticonvulsivantes, antiinflamatórios e de bisfosfonatos.

### Os bisfosfonatos e os tratamentos odontológicos

Com o advento dos bisfosfonatos procura-se, *de novo pelo desconhecimento*, fazer crer que a prática ortodôntica clínica deva ser limitada pelo medo, que tem quase sempre a companhia incômoda da ignorância, neste caso geralmente lícita, autêntica e ingênua. Devemos promover o conhecimento, pois a sabedoria clínica deve estar embasada nas evidências científicas e não em opiniões, palavras e crenças. A experiência pessoal e clínica tem enorme valor, se aliada a fundamentações e critérios científicos. Assim como experiência pessoal e clínica não deveriam ser relevadas isoladamente, o mesmo deve ocorrer com a experiência estritamente laboratorial e/ou experimental. A associação de resultados laboratoriais, experimentais e clínicos, de forma coerente com as experiências anteriores descritas na literatura, permite o estabelecimento de condutas e posturas bem fundamentadas e indicativas de uma verdadeira evolução.

Desde quando surgiram os primeiros bisfosfonatos e os tratamentos decorrentes de seu uso, incluindo os da osteopenia associada à menopausa (para se evitar a osteoporose), propusemo-nos a investigar seus efeitos sobre a movimentação dentária induzida. Inicialmente, com as teses de doutoramento de Enio Mazzeiro<sup>21</sup> (1999) e de Maria Fernanda Martinz e Ortiz<sup>20</sup> (2004) e, em 2007, com a dissertação de mestrado de Ana Carolina Cuzzuol Fracalossi<sup>11</sup>. Atualmente, neste campo de trabalho, orientamos a tese de doutoramento de Milton Santamaria Jr.

Apesar de se tratar de uma medicação há muito tempo utilizada na Medicina, nos últimos anos, o seu emprego tem chamado a atenção dos profissionais da Odontologia. No entanto, infelizmente, observa-se uma falta de fundamentação básica para a compreensão de seu mecanismo de ação, de sua aplicabilidade clínica, de seus efeitos cola-

terais, de sua variação na forma de apresentação e de sua posologia. A falta de conhecimento propicia a geração de mitos, polêmicas e mistificação em qualquer área do saber. Quanto aos bisfosfonatos não haveria de ser diferente.

Algumas afirmações verbalizadas são inquietantes, controversas e polêmicas, mas não bem fundamentadas. Eis algumas:

*... em pacientes que tomam medicamentos do grupo dos bisfosfonatos, não se deve aplicar o tratamento ortodôntico!*

*... pacientes que tomam bisfosfonatos não tem remodelação óssea!*

*... em pacientes que ingerem diariamente bisfosfonatos, o risco de osteomielite durante o tratamento odontológico é muito maior!*

No entanto, pode-se perguntar:

- A partir de quais evidências científicas foram fundamentadas estas “decisões” clínicas na prática ortodôntica?
- Quantos pacientes fazem uso de bisfosfonatos e já fizeram tratamentos odontológicos, incluindo-se ortodônticos, e o profissional nem ficou sabendo?
- Qual o número de pacientes na nossa sociedade que fazem uso de bisfosfonatos e qual o percentual dos que têm problemas em função do tratamento odontológico e ortodôntico?
- Qual a experiência destas pessoas que expressam estas afirmações, do ponto de vista clínico, laboratorial e farmacológico?

Para colaborar singelamente com uma maior compreensão sobre o uso dos bisfosfonatos na espécie humana, suas implicações clínicas e terapêuticas, nos propusemos, a partir deste artigo, a abordar o assunto, especialmente no que tange as especificidades relacionadas à Ortodontia.

### A remodelação óssea: o fenômeno alvo dos bisfosfonatos

Na remodelação óssea, promove-se de um a três milhões de pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras ou BMUs ativas. Nestes pontos, alternam-se estes momentos de reabsorção com outros de neoformação óssea, promovendo a renovação do esqueleto, em um espaço de tempo que varia de dois a dez anos, conforme o local do corpo, faixa etária do paciente e outros fatores

condicionantes, como o estilo de vida, gênero e outros. Nos estados caracterizados pela osteopenia e sua conseqüente osteoporose, há uma hiperatividade das unidades osteorremodeladoras - em especial dos clastos, que atuam diretamente sobre a superfície óssea, retirando os íons minerais pela liberação de ácidos na sua interface, via borda ativa. Ao mesmo tempo em que se desmineralizam, os clastos degradam a parte óssea orgânica, ou matriz óssea, pela liberação de enzimas proteolíticas, especialmente a colagenase. O produto desta desmontagem óssea, como íons, peptídeos, aminoácidos e outros componentes, é transportado para o tecido periférico pelos clastos, através de vesículas citoplasmáticas que se abrem na sua membrana celular voltada para o oposto de sua interface óssea. Este processo de transporte citoplasmático dos componentes ósseos nos clastos é conhecido como transcitose.

A remodelação óssea não envolve os dentes, apesar de estar ocorrendo a apenas 250 micrômetros de distância da superfície cementária, aproximadamente. Na superfície radicular, os cementoblastos não apresentam receptores para os mediadores químicos promotores do *turnover* ósseo, como o paratormônio, a calcitonina e os estrógenos de ação sistêmica, ou para as citocinas, fatores de crescimento e produtos derivados do ácido araquidônico de efeito local e que atuam nas áreas ósseas associadas ao estresse celular e à inflamação<sup>7</sup>. Os íons minerais e outros componentes dos tecidos dentários duros, uma vez incorporados na estrutura dentária, não mais são removidos naturalmente; os dentes, ao contrário dos ossos, não atuam como reservatório mineral ou protéico no organismo humano. A remoção dos componentes ocorre apenas em condições patológicas, nos dentes permanentes, no processo de reabsorção dentária. Durante os estados osteopênicos e osteoporóticos, não há envolvimento das superfícies radiculares, pois estão protegidas pela camada cementoblástica.

### Os bisfosfonatos: seus mecanismos de ação

Desde os anos 90, os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia, na prevenção da osteoporose humana. Os bisfosfonatos representam uma nova classe de drogas que agem sobre o metabolismo ósseo. Ao serem incorporados na matriz óssea em mineralização, juntamente com os íons minerais, como por exemplo o cálcio, as moléculas de bisfos-

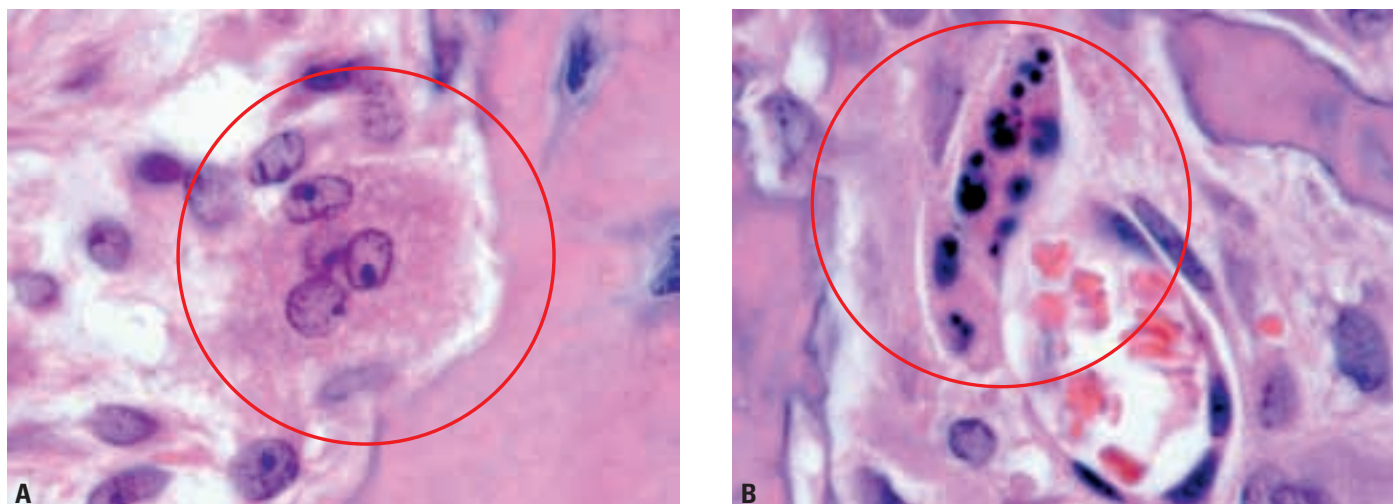
fonatos tomam parte da estrutura óssea que será, em futuro breve, reabsorvida durante a remodelação natural do esqueleto. Mas as moléculas de bisfosfonatos, ao serem transportadas via transcitose, pelos clastos, induzem eventos bioquímicos capazes de iniciar a sua apoptose<sup>5,9,12,14,15,22,25,28,30</sup>. Esta forma de morte natural - na qual as células são mortas por fragmentação estrutural, sem derramamento enzimático ou molecular que induza inflamação - reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação (Fig. 1). Desta forma, os bisfosfonatos contribuem no controle de um *turnover* ósseo acelerado, prevenindo a osteopenia e a osteoporose. Outros mecanismos de ação dos bisfosfonatos também já foram estudados e comprovados<sup>13,17,24,26-30,32,34</sup>.

O advento dos bisfosfonatos como medicamentos utilizados nos estados osteopênicos e osteoporóticos promoveu uma avalanche de publicações, incluindo revisões extensas e minuciosas. Cada detalhe deste grupo de drogas foi devidamente explorado no livro de Bijvoet et al.<sup>12</sup> A seguir, temos uma síntese dos possíveis outros mecanismos de ação dos bisfosfonatos.

Os efeitos dos bisfosfonatos podem ocorrer em três níveis: tecidual, celular e molecular. Os bisfosfonatos reduzem a extensão das regiões em reabsorção e a profundidade nas áreas erodidas, pois diminuem a atividade osteoclástica:

- a) inibindo o recrutamento destas células para a superfície óssea,
- b) inibindo sua atividade celular,
- c) reduzindo o seu tempo de vida pela indução à apoptose (Fig. 1),
- d) e alterando a troca mineral durante a reabsorção óssea. Alguns dos mecanismos de ação que impedem as reabsorções ósseas são controvertidos, pois se revelam antagonísticos conforme o tipo de bisfosfonato ou sua concentração. Entre esses efeitos relatados, destacam-se a redução da produção de ácido láctico e a inibição de certas enzimas lisossômicas, a redução da síntese de prostaglandinas e da multiplicação dos macrófagos.

Algumas evidências indicam até uma ação citotóxica direta sobre os clastos. A ação sobre os clastos também poderia advir, ainda, da inibição da adesão dos clastos às superfícies ósseas. Além dos efeitos diretos nos clastos, reporta-se que os bisfosfonatos inibem a reabsorção ós-



**FIGURA 1** - Clastos delimitados pelo círculo nos quais se observam: em **A**, núcleos com delicada distribuição cromatínica contrastando com o nucléolo e delimitados pela membrana nítida; em **B**, os núcleos apoptóticos estão representados por fragmentos irregulares e com condensação cromatínica caracterizada pelo coloração mais escura. Em **B**, o rato recebeu bisfosfonatos (alendronato) por 6 meses, contrastando com o osteoclasto normal em **A**. (HE; 160X)

sea, indiretamente, pelos osteoblastos, alterando a função dos clastos, já que estas células gerenciam as unidades osteorremodeladoras, comandando o recrutamento de clastos para as superfícies ósseas.

Diversos estudos têm atribuído uma ação específica dos bisfosfonatos sobre os osteoblastos, especialmente do clodronato, que - em doses relativamente menores que as redutoras ou preventivas da reabsorção óssea - podem apresentar um efeito na diferenciação de osteoblastos, estimulando a neoformação óssea. Os bisfosfonatos promoveriam a secreção de fatores osteoblásticos que inibiram a formação de clastos e sua atividade.

### **Enfim, os bisfosfonatos paralisam a remodelação óssea e impedem a movimentação dentária induzida?**

Os bisfosfonatos são reguladores da remodelação óssea descontrolada, como ocorre em alguns processos patológicos, dentre os quais o mais conhecido é a osteopenia e a osteoporose por carência estrogênica, caracterizada como típica da menopausa. Nestes pacientes, o controle na formação e na atividade dos clastos permite um re-equilíbrio no processo de formação e reabsorção ósseas, essenciais para a manutenção dos ossos. Em outras palavras, os bisfosfonatos procuram restabelecer uma fisiologia óssea muito próxima da normalidade. Clinicamente, restabelece-se uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes usuários da droga. Os bisfosfonatos não são drogas anti-remodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras

do processo.

Os trabalhos referentes à movimentação dentária induzida relacionada a animais e pacientes sob administração de bisfosfonatos - se considerarmos o tipo de bisfosfonatos, a posologia, a via de administração, o tempo experimental e o modelo de movimentação dentária induzida - não afirmam e nem revelam qualquer evidência de que o uso destas drogas contra-indicam o tratamento ortodôntico simultâneo<sup>1,2,3,6,8,10,11,15,16,18-21,23,31,33,35,36</sup>. Não há suporte, metodologias, evidências e resultados que permitam esta afirmação.

### **Mas por que alguns clínicos afirmam que os bisfosfonatos provocam osteomielites nos maxilares ou podem aumentar a chance de osteomielites ocorrerem durante o tratamento odontológico e que isto contra-indicaria uma abordagem terapêutica na boca?**

Em pacientes com neoplasias malignas, as células tumorais liberam mediadores que simulam a ação do paratormônio e seus efeitos no tecido ósseo; isto ocorre por similitudes moleculares entre estes mediadores. Assim, em pacientes com neoplasias malignas, a reabsorção óssea está muito acelerada e a taxa sérica de cálcio elevadíssima, colocando em risco a vida do paciente e, por isto mesmo, este estado é conhecido como hipercalemia maligna. Os bisfosfonatos conseguem controlar esta reabsorção óssea desordenada e, desta forma, diminuir ou eliminar a hipercalemia maligna.

Os pacientes em tratamento de neoplasias malignas

são operados cirurgicamente e recebem numerosos medicamentos, entre os quais estão antibióticos potentes, analgésicos e antiinflamatórios. Estes pacientes recebem, ainda, quase simultaneamente, medicamentos citostáticos e citotóxicos, para atuarem sobre células malignas que possam ter persistido no local da lesão ou em outras partes do corpo. Infelizmente, como efeito colateral, estes medicamentos reduzem a produção de leucócitos, nossas células de defesa, pois a medula óssea a todo tempo está produzindo, aceleradamente, estes elementos de defesa. Mas, com os medicamentos citostáticos e citotóxicos, ela reduz o seu ritmo proliferativo e o paciente fica com os sistemas de defesa muito debilitados.

Muitos pacientes ainda recebem, quase simultaneamente, a radioterapia nas suas mais diversas formas, especialmente nos locais primários de origem destas neoplasias, como quando localizam-se nos maxilares. O paciente apresenta, durante o período de tratamento das neoplasias, uma baixa capacidade reacional frente ao menor agente agressor, especialmente os microbianos. Os tecidos irradiados muito mais ainda, especialmente se de natureza óssea, nos quais a capacidade reacional diminuída predispõe os maxilares a um tipo especial de osteomielite, conhecida como osteoradionecrose, quando a área foi irradiada. Muitos pacientes não-irradiados também apresentam, com freqüência, a osteomielite secundária ao tratamento anti-neoplásico, visto que a boca representa uma das portas mais freqüentes para os microrganismos.

A osteomielite secundária, nestes pacientes com neoplasias malignas em função do explicado anteriormente, reflete uma situação há décadas conhecida e reconhecida. A incorporação de bisfosfonatos nos protocolos deste tratamento anti-neoplásico passou a chamar a atenção de alguns profissionais, que passaram a associar a osteomie-

lite como efeito colateral destas drogas. Isoladamente, os bisfosfonatos não revelam evidências de que predispõem à osteomielite, mas sim o estado debilitado do paciente com seus sistemas de defesa e tecidos com baixa capacidade reacional, bem como os efeitos colaterais de citostáticos e citotóxicos, fundamentais para a terapêutica anti-neoplásica.

Em pacientes normais, muito menos ainda, os bisfosfonatos não têm como predispor o organismo à osteomielite mandibular ou maxilar. Os bisfosfonatos não reduzem a eficiência dos sistemas de defesa como a inflamação e a resposta imunológica.

As consultorias de profissionais para casos em que os pacientes ingerem bisfosfonatos para modular a remodelação óssea em osteopenias e osteoporoses são muito freqüentes, pois os profissionais “ouviram dizer” que estes pacientes estariam muito propensos à osteomielite ou que os dentes não se movimentam mais!

As perguntas mais freqüentes sobre os pacientes que ingerem bisfosfonatos no seu dia-a-dia são:

... posso movimentar os dentes?

... posso fazer uma cirurgia periodontal?

... posso tracionar o dente não-irrompido?

... posso colocar um implante?

... posso extrair um dente?

A resposta para todas estas perguntas remete-nos sempre à seguinte afirmação: os bisfosfonatos não atuam para impedir, acabar ou desregular a remodelação óssea, mas sim para modular, controlar ou re-equilibrar o binômio reabsorção-neoformação óssea. O preocupante deveria ser a situação em que o paciente não estivesse fazendo o uso de bisfosfonatos, pois a remodelação óssea estaria alterada.

## REFERÊNCIAS

- ADACHI, H. et al. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 73, no. 8, p. 1478-1484, 1994.
- ALATLI, I.; HELLSING, E.; HAMMARSTRÖM, L. Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1, 1-bisphosphonate injection. *Acta Odontol. Scand.*, Oslo, v. 54, no. 2, p. 102-108, 1996.
- ASHCRAFT, M. B.; SOUTHARD, K. A.; TOLLEY, E. A. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, St. Louis, v. 102, no. 4, p. 310-409, 1992.
- BIJVOET, O. L. M. et al. *Bisphosphonate on bones*. Amsterdam: Elsevier Science, 1995.
- CARANO, A. et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vivo. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 85, no. 2, p. 456-461, 1990.
- COLLINS, M. K.; SINCLAIR, P. M. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, St. Louis, v. 94, no. 4, p. 278-284, 1988.
- CONSOLARO, A. *Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas*. Maringá: Dental Press, 2002.
- ENGSTROM, C. Root resorptions during orthodontic tooth movement and bone remodelling dynamics during hypocalcaemia and treatment with bisphosphonate. In: DAVIDOVITCH, Z. *The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*. Birmingham: Ebsco, 1988. p. 391-397.
- FLANAGAN, A. M.; CHAMBERS, T. J. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calc. Tissue Int.*, New York, v. 49, no. 6, p. 407-415, 1991.
- FOUDA, N. et al. Mineralization disturbances of the developing rat molar induced by mono- and bisphosphonates. *J. Biol. Buccale*, Paris, v. 19, no. 1, p. 106-115, 1991.
- FRACALOSI, A. C. C. *Análise da movimentação dentária induzida em ratos: influência do alendronato nas reabsorções dentárias, estudo comparativo em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação*. 2007. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2007.
- HARDT, A. B. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 67, no. 11, p. 1430-1433, 1988.
- HAYASHI, S. et al. Commitment and differentiation of stem cells to the osteoclast lineage. *Biochem. Cell Biol.*, Ottawa, v. 76, no. 6, p. 911-922, 1998.
- HUGHES, D. E. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J. Bone Miner. Res.*, Washington, D. C., v. 10, no. 10, p. 1478-1487, 1995.
- IGARASHI, K. et al. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, St. Louis, v. 106, no. 3, p. 279-289, 1994.
- 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.*, Alexandria, v. 75, no. 9, p. 1644-1649, 1996.
- KIM, K. J. et al. A novel bisphosphonate inhibits inflammatory bone resorption in rat osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles. *J. Orthop. Res.*, Hoboken, v. 20, no. 3, p. 499-505, 2002.
- 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. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, St. Louis, v. 115, no. 6, p. 645-653, 1999.
- LEE, K. et al. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod.*, Appleton, v. 71, no. 4, p. 265-273, 2001.
- MARTINS-ORTIZ, M. F. *Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas*. 2004. 191 f. Tese (Doutorado Odontologia)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2004.
- MAZZIEIRO, E. T. *Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos*. Bauru, 1999. 154 f. Tese (Doutorado)-Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 1999.
- MILLER, S. C.; JEE, W. S. S. The effect of dichloromethylene diphosphonate, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat. *Anat. Rec.*, New York, v. 193, no. 3, p. 439-462, 1979.
- MIYAJIMA, K.; NAGAHARA, K.; IIZUKA, T. Orthodontic treatment for a patient after menopause. *Angle Orthod.*, Appleton, v. 66, no. 3, p. 173-180, 1996.
- PARFIT, A. M. et al. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates (theoretical perspective). *J. Bone Miner. Res.*, Washington, D. C., v. 11, no. 2, p. 150-159, 1996.
- REITSMAN, 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.*, Ann Arbor, v. 70, p. 927-933, 1982.
- RODAN, G. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr. Rev.*, Chevy Chase, v. 19, no. 1, p. 80-100, 1998.
- RODAN, G. A. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.*, Palo Alto, v. 38, p. 375-388, 1998.
- RODAN, G. A.; FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action (Perspectives). *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 97, no. 12, p. 2692-2696, 1996.
- ROODMAN, G. D. Cell biology of the osteoclast. *Exp. Hematol.*, Amsterdam, v. 27, no. 8, p. 1229-1241, 1999.
- RUSSEL, R. G. G.; ROGERS, M. J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, New York, v. 25, no. 1, p. 97-106, 1999.
- 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.*, New York, v. 260, no. 1, p. 72-80, 2000.
- SUDA, T. et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.*, Baltimore, v. 20, no. 3, p. 345-357, 1999.
- TYROVOLA, J. B.; SPYROPOULOS, M. N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int.*, Berlin, v. 32, p. 365-371, 2001.
- VASCONCELOS, D. V.; DUARTE, M. E.; MAIA, R. C. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Rev. Bras. Cancer.*, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 45-54, 2004.
- VERNA, C.; DALSTRA, M.; MELSEN, B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur. J. Orthod.*, Oxford, v. 22, p. 343-352, 2000.
- WARITA, H. et al. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. *J. Jpn. Orthod. Soc.*, [s.l.], v. 51, no. 4, p. 292-301, 1992.

**Alberto Consolaro**

Professor Titular de Patologia da FOB-USP e da Pós-Graduação na FOB e FORP-USP.

E-mail: alberto@fob.usp.br