

Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário: revisão de literatura

Influence of immunosuppressants on bone metabolism and tooth movement: A literature review

Resumo

O objetivo desta revisão de literatura é discutir a influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário em Ortodontia. O movimento dentário ocorre em função do processo de remodelação do tecido ósseo e do ligamento periodontal. Existem medicamentos capazes de afetar o metabolismo ósseo e a taxa de movimento dentário, tais como os imunossupressores. Os imunossupressores agem reprimindo a ação dos linfócitos T, podem causar perda óssea e levar a um quadro de osteoporose, a qual é uma complicação comum após os transplantes de rim, coração, fígado e pulmão. Os esquemas imunossupressores para evitar a rejeição do órgão enxertado após o transplante frequentemente incluem glicocorticóides, ciclosporina A, tacrolimus e sirolimus, os quais podem causar efeitos danosos sobre a homeostase mineral óssea. O movimento dentário é dependente da força ortodôntica, dose e duração da terapia imunossupressora, além da resposta individual de cada indivíduo. Assim, todos os pacientes transplantados e usuários de imunossupressores deveriam ser submetidos a monitoramento e prevenção de perda óssea antes e durante o tratamento ortodôntico.

Palavras-chave: Imunossupressor; movimento dentário; osso

Abstract

The objective of this literature review is to discuss the influence of immunosuppressants on bone metabolism and tooth movement in Orthodontics. Tooth movement occurs as a result of bone and periodontal ligament remodeling. Some medications such as immunosuppressants can affect bone metabolism and the rate of tooth movement. Immunosuppressants act by repressing the action of T lymphocytes, may cause bone loss, and lead to osteoporosis, which is a common complication following kidney, heart, liver, or lung transplantation. The use of immunosuppressants to prevent rejection after organ transplantation includes glucocorticoids, cyclosporine A, tacrolimus, and sirolimus, which may cause damaging effects on the bone mineral homeostasis. Tooth movement depends on orthodontic force, dosage, and duration of immunosuppressive therapy, and individual response of each patient. Therefore, all patients who have received transplants should be closely monitored to prevent bone loss before and during orthodontic treatment.

Key words: Immunosuppressant; tooth movement; bone

Rogério Lacerda dos Santos^a
Renato Torres Gonçalves^b
Marco Aurélio Martins^c
Margareth Maria Gomes de Souza^d

^a Programa de Pós-Graduação em Ortodontia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Nefrologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Laboratório de Inflamação, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Departamento de Ortodontia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência:

Rogério Lacerda dos Santos
Rua Uberaba, 606. Centro
Araújos, MG – Brasil
35.603-000
E-mail: lacedaorto@hotmail.com

Recebido: 27 de maio, 2008
Aceito: 19 de agosto, 2008

Introdução

O movimento ortodôntico é dependente da capacidade das células do periodonto de reagir ao estímulo mecânico. A ativação e o recrutamento osteoclástico devem ser induzidos na zona adjacente ao lado de pressão do tecido periodontal para que ocorra o movimento dentário (1,2). A remodelação óssea e o deslocamento dentário ocorrem por meio de processo inflamatório envolvendo osteoclastos, osteoblastos, neuropeptídeos (3), citocinas (4), fatores nucleares (5) e alterações na inervação e vascularização local (6).

Recentemente, um fator intermediário, receptor ativador do fator nuclear (NF-kappaB) ligante (RANKL), presente na superfície dos osteoblastos foi encontrado, sendo o mesmo responsável pela indução de osteoclastogênese (5), juntamente com seus receptores celulares, receptor ativador de NF-kappaB (RANK) e receptor osteoprotegerina (OPG), constituindo um novo sistema de citocinas. RANKL, produzido por células de linhagem osteoblástica e por linfócitos T ativados, é o fator essencial para a formação, fusão, ativação e sobrevivência dos osteoclastos, resultando na reabsorção óssea (7). RANKL ativa seus receptores específicos, RANK localizados em osteoclastos e células dendríticas, e sua sinalização em cascata envolve a estimulação dos percursos c-jun, NF-kappaB, e serina/treonina quinase PKB/Akt (7).

Os efeitos da RANKL são contrabalanceados através da OPG que atua como um receptor solúvel neutralizador (7). RANKL e OPG são regulados por vários hormônios (glicocorticóides, vitamina D, estrogênio), citocinas (fator necrose tumoral alfa, interleucinas 1, 4, 6, 11 e 17), e vários fatores de transcrição mesenquimal (tais como cbfa-1). OPG também é produzida por células do ligamento periodontal humano (8), fibroblastos gengivais, células pulpares e células epiteliais (9) e evidenciou ser um fator fundamental para inibição de diferenciação e ativação de osteoclastos (7) na remodelação óssea alveolar durante a movimentação ortodôntica (10). Recentes estudos clínicos confirmaram que ambos RANKL e OPG podem ser detectados em fluido crevicular gengival humano (GCF) e observaram que se RANKL aumenta OPG estará diminuído durante o movimento ortodôntico (11,12).

Anormalidades do sistema RANKL/OPG implicam na patogênese da osteoporose pós-menopausa, artrite reumatóide, doença de Paget, doença periodontal, tumores ósseos benignos e malignos, metástases ósseas e hipercalcemia, enquanto a administração do OPG demonstrou prevenir ou atenuar esses transtornos em modelos animais. Excesso ou defeito na produção de RANKL, RANK e OPG exibem os extremos de fenótipos esqueléticos – osteoporose e osteopetrose (7). A descoberta e caracterização de RANKL, RANK e OPG somados a estudos posteriores alteraram os conceitos de metabolismo ósseo e cálcio, e levaram a melhor compreensão da patogênese das doenças ósseas metabólicas em busca de medicamentos que poderão constituir a base de estratégias terapêuticas inovadoras (7).

Existem medicamentos capazes de afetar o metabolismo ósseo e a taxa de movimento dentário (13). Alguns desses medicamentos são os imunossupressores que afetam a síntese de citocinas e são inibidores da calcineurina-fosfatase (ciclosporina e tacrolimus) sendo responsáveis, em parte, pela maior sobrevida dos pacientes transplantados e pela redução na dose de glicocorticóides (14). Porém, à semelhança dos glicocorticóides, os inibidores da calcineurina-fosfatase também provocam diminuição da massa óssea, sendo que a maior perda óssea ocorre nos primeiros 6 meses após o transplante, quando a terapêutica imunossupressora é mais agressiva (14). Apesar da tendência atual recomendar a menor dose total de imunossupressores, muitos pacientes transplantados ainda desenvolvem fraturas como complicação (14).

As drogas imunossupressoras podem ser agrupadas em biológicas e químicas conforme seu local de ação e seus efeitos nos linfócitos (15). Os imunossupressores mais usados atualmente são os que afetam a síntese de citocinas (glicocorticóides, ciclosporina-CsA, tacrolimus-FK506, Sirolimus-RAPA) e os que afetam a síntese de nucleotídeos (azatioprina, micofenolato mofetil) (15). Ao longo dos últimos anos, com o crescente uso de imunossupressores, têm-se questionado a ação destes medicamentos sobre o metabolismo ósseo. O objetivo desta revisão é a de informar ao ortodontista a influência dos imunossupressores sobre o osso e o movimento dentário.

Efeitos dos Imunossupressores sobre o Metabolismo Ósseo

Glicocorticóides (GC)

A exposição crônica a glicocorticóides é a causa mais comum de osteoporose secundária, acometendo principalmente o osso trabecular (16). A maioria dos pacientes que toma uma dose diária de prednisona acima de 10mg tem perda óssea significativa, independente de idade, raça, gênero ou climatério (17). Cerca de 30 a 35% dos pacientes asmáticos expostos cronicamente ao glicocorticóide apresentam fraturas (18). A perda óssea é maior nos primeiros 12 a 18 meses da terapia estando diretamente relacionada à dose e à duração do tratamento (14). Os glicocorticóides têm grandes efeitos na homeostasia mineral, e podem estimular a secreção de paratormônio (PTH) diretamente (16) e indiretamente (14). O aumento indireto decorre da diminuição da absorção intestinal de cálcio e do aumento da excreção urinária de cálcio. No rim, há diminuição da reabsorção tubular de cálcio e fosfato. Todos esses mecanismos resultam em balanço negativo de cálcio, o que promove aumento na síntese e secreção de PTH e conseqüente aumento da reabsorção óssea para manter o nível sérico do cálcio (14). Embora haja aumento do PTH, seu nível sérico nem sempre ultrapassa o limite da normalidade, sugerindo que a reabsorção óssea esteja relacionada a um aumento transitório da secreção de PTH ou à maior atividade sobre seus receptores (19). Sabe-se também que os GC inibem a transcrição de vários genes de citocinas, particularmente duas proteínas que

se ligam ao DNA para ativarem a transcrição do gene da IL-2: o fator citoplasmático (NF-ATc) e o fator nuclear (NF-ATn) de células T ativadas (20). Os GC têm mostrado *in vitro* capacidade de bloquear a síntese de IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α e IFN- γ , e, por isso, afetam todos os estágios do processo de ativação da célula T (21).

Em estudos com animais, doses elevadas de glicocorticóides têm causado osteoporose (22). Em 2004, no entanto, Kalia et al. (23) avaliaram a taxa de movimento dentário em ratos, utilizando uma terapia a curto e longo prazo e demonstraram que a remodelação óssea pareceu abrandar em administrações agudas (dose maior comparada à dose de manutenção), e o movimento dentário aumentou quando foi realizado um tratamento crônico (dose de manutenção da atividade imunossupressora). Clinicamente, estes resultados sugerem que é possível tratar pacientes submetidos a terapia de corticóides com efeitos colaterais mínimos. Pacientes na fase inicial da terapia podem ser aconselhados a adiar o tratamento ortodôntico, uma vez que a remodelação óssea será menor, ou deve-se agendar consultas em intervalos maiores. Por outro lado, uma terapia medicamentosa a longo prazo pode acelerar o movimento dentário, assim os aparelhos ortodônticos devem ser ajustados como de hábito, ou com frequência maior (13).

Ciclosporinas (CsA, Sandimmune[®], Neoral[®]); Tacrolimus (FK-506, Prograf[®]) e Sirolimus (RAPA, Rapamicina)

A CsA é um decapeptídeo (PM=1.200 Daltons) extraído do fungo *Tolyposcladium inflatum*. Inicialmente descrita como um agente antifúngico ineficiente, a CsA revelou ter potente atividade imunossupressora (24). Estudos imunológicos subsequentes demonstram que a CsA age sobre os linfócitos T auxiliares (Th) e citotóxicos (Tc) bloqueando a produção de IL-2, principal fator trófico para essas células e também de outras citocinas como IL-1, IL-3 e IFN- γ , enquanto os linfócitos T supressores (Ts) seriam pouco afetados pela droga (15). Devido à sua ação específica sobre a transcrição e síntese de RNA das citocinas, os estudos para demonstrar os mecanismos de ação da CsA direcionaram-se para a compreensão dos efeitos da droga sobre a regulação da expressão genética dos linfócitos T. Assim, o principal ponto de ação da CsA foi localizado no citoplasma celular, onde se liga à ciclofilina (CyP), uma proteína citoplasmática da família das imunofilinas (25).

A união da CsA à CyP modifica sua conformação estrutural expondo seus sítios hidrofílicos, ligando-as às calcineurinas A (CnA) e B (CnB), que são fosfatases serina-treonina, associados com íons cálcio (Ca⁺⁺) e calmodulina (CaM) (26). A formação desse complexo pentamérico (CsACyP- CnA-CnB-CaM-Ca) inibe a atividade enzimática das fosfatases responsáveis pelos sinais de ativação celular e da ativação de fatores envolvidos na regulação da transcrição dos genes que codificam a formação da IL-2 e de outras citocinas (26). A CsA inibe a translocação do NF-AT das proteínas ativadoras (AP), proteínas reguladoras do gene da IL-2 humana, impedindo sua transcrição genética e produção (26).

O FK506 é um macrolídeo policíclico (PM=822 Daltons) produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*, eficaz e com potente atividade imunossupressora, *in vitro* e *in vivo*, mesmo quando usado em concentrações 100 vezes menores que as de CsA (27). Semelhante à CsA, o FK506 inibe as vias bioquímicas intracelulares dependentes da presença do íon cálcio (Ca⁺⁺) e de suas interações com o receptor citoplasmático, a proteína acopladora do FK506 (FKBP12), também uma rotamase (cis-trans-prolil-isomerase) da família das imunofilinas (26). Embora as imunofilinas FKBP e CyP sejam importantes para a ação do FK506 e da CsA, respectivamente, suas ações limitam-se em concentrar as drogas nas células e alterar suas conformações estruturais. Isoladas, nem as drogas nem as imunofilinas podem ligar-se ou modular as atividades da calcineurina, a não ser na forma dos complexos droga-imunofilina descritos anteriormente (26). O FK506 inibe a expressão de genes transcritos nas etapas iniciais da ativação de linfócitos T bloqueando a expressão do RNA mensageiro (RNAm) de várias citocinas inflamatórias (IL-2, IL-3, IL-4 IFN- γ), porém não inibe a transcrição genética das citocinas IL-6 e IL-10 em células T auxiliares (Th2) (28).

Recentemente, Kirino et al. (29) investigaram as ações do tacrolimus sobre o metabolismo ósseo. Nesse estudo caso-controle, os autores administraram tacrolimus por 6 semanas a cobaias e verificaram que: após o aumento inicial da concentração sérica de osteocalcina, o tacrolimus provocou diminuição deste marcador de formação óssea para níveis inferiores ao basal; a calcemia manteve-se constante ao longo do estudo apesar do significativo aumento da calciúria; na 3ª semana, o nível sérico de PTH já era significativamente maior nas cobaias submetidas ao imunossupressor; e quando comparado com o grupo controle, as cobaias apresentavam trabéculas ósseas mais estreitas, cavidade medular mais ampla em algumas regiões e relação do volume ósseo com o volume tissular bastante diminuída (29). Por outro lado, trabalhos realizados em cultura de células demonstraram que RNAs mensageiros de NFATc1, NFATc2, e NFATc3 estão presentes em células precursoras osteoclasticas (30,31). Estudos recentes mostraram também que o FK506 inibe principalmente as fases finais do ciclo de vida dessas células, através da indução da apoptose osteoclastica. Tomados em conjunto, estes achados estão alinhados com a noção de que os mecanismos pelos quais os agentes estão inibindo osteoclastogênese e promovendo apoptose osteoclastica são semelhantes àqueles pelos quais os agentes inibem a produção do fator de transcrição NFAT e a produção de citocinas inflamatórias nos linfócitos-T (32).

Com estrutura muito semelhante à da FK506 (15), RAPA é um macrolídeo (PM=914 Daltons) produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Diferentemente da CsA e FK506, a RAPA não afeta a síntese de citocinas, mas impede a resposta a esses hormônios através do bloqueio do sinal de transdução gerado pelos receptores das citocinas, impedindo o ciclo celular a partir da fase G1. O mecanismo de imunossupressão da RAPA tem sido melhor elucidado com o conhecimento de dois importantes domínios na sua estrutura molecular: um

domínio de ligação à imunofilina FKBP12 e outro à proteína mTOR. Contrariamente ao FK506, após ligar-se à FKBP12, a RAPA não modifica a conformação estrutural do complexo FKBP12-RAPA (33). A RAPA bloqueia a síntese de proteína da célula T provavelmente pela inibição da cinase 70-KD56 (p7056K) (34). Outro local de ação da RAPA parece ser no processo de regulação da transcrição do RNAm, através da fase G1-S do ciclo celular (35).

A RAPA, além de grande potencial imunossupressor, não mostrou efeito deletério sobre a densidade mineral óssea (36). Goodman et al. (37) associaram RAPA e ciclosporina A, ambos em baixas doses e mostraram que tal esquema imunossupressor foi eficaz na preservação da massa óssea, enquanto manteve os benefícios imunossupressores (37).

De modo geral, a ciclosporina-A e o FK506 inibem a transmissão do sinal proliferativo entre as células do sistema imunológico, como se bloqueassem um sinal de rádio, ou melhor, a produção deste sinal, que seria a produção de IL-2 durante o primeiro passo da ativação do sistema imunológico. Desta forma, a célula inibida não consegue iniciar a rede de eventos que levaria ao aumento exponencial da população de linfócitos contendo o mesmo receptor de superfície, específico para o antígeno que estimulou a mobilização de células-T (38). Em contraste, a rapamicina atua na estação receptora deste sinal de rádio, ou seja, bloqueia a recepção do sinal produzido pela IL-2, impedindo que as células do sistema imunológico “escutem” o chamado para o trabalho. Não está ainda elucidado exatamente como estes sinais de ativação são impedidos de atingir seus objetivos; mas para facilitar a compreensão, poder-se-ia apresentar um mecanismo geral e apontar as diferenças que fazem de cada processo um mecanismo distinto. Pode-se definir o mecanismo geral como sendo a penetração da droga (FK506, rapamicina ou ciclosporina-A) na célula-alvo, o acoplamento a receptores intracelulares e a inibição de uma enzima-alvo pelo complexo droga-receptor (38).

É interessante notar que, das três drogas anteriormente citadas, duas delas – a rapamicina e o FK506 – compartilham o mesmo receptor intracelular (FKBP12). Contudo, apesar de utilizar o mesmo receptor que a rapamicina, o FK506 inibe a produção de IL-2 durante a ativação linfocitária inicial, de maneira similar à ciclosporina-A. Ou seja, o FK506 é estruturalmente semelhante à rapamicina; mas funcionalmente semelhante à ciclosporina-A (38). Ainda mais intrigante é o fato de ambos os receptores da ciclosporina-A e o receptor comum da rapamicina/FK506 possuírem a mesma atividade enzimática (peptidil-prolil-isomerase), igualmente inibida pelos complexos droga-receptor. Paradoxalmente, esta atividade não parece ser de importância para o potencial imunossupressor das drogas citadas. Este fato constituiu, inicialmente, uma dificuldade na identificação das moléculas e/ou atividades essenciais para a inibição de proliferação linfocitária, causada por estes agentes imunossupressores. A visão atual deste mecanismo de ação é que a ciclosporina e o FK506 – apesar de se ligarem a receptores citoplasmáticos distintos – promovem a inibição da atividade enzimática da

calcineurina, uma fosfatase cálcio-dependente, que atua em vários caminhos metabólicos intracelulares (38).

Tem-se demonstrado que o tratamento com CsA afeta o osso alveolar, e que os efeitos deletérios periodontais podem ser devido à diminuição no volume ósseo, diminuição do número de osteoblastos e aumento de osteoclastos (39). Apesar dos resultados contraditórios, estudos demonstraram que a CsA e tacrolimus podem induzir perda óssea tanto em seres humanos e modelos experimentais animais (40), a partir da expressão de genes interleucinas (IL-1, IL-6 e fator necrose tumoral – TNF α) (41), citocinas que regulam a reabsorção óssea. Os dados experimentais obtidos a partir de modelos animais sugerem que o tacrolimus é um agente osteopênico (42), no entanto, menos osteotóxico que CsA (43). De fato, os resultados obtidos a partir da terapia com CsA-induzida, em que foi observado crescimento gengival acentuado e perda óssea em ratos (44) são muito mais uniformes do que os observados no homem (45). Estes são compatíveis com aqueles relatados por Ott et al. (46), os quais mostraram que a conversão de monoterapia de CsA em Tacrolimus melhora a osteoporose na coluna lombar e no colo do fêmur tanto em seres humanos quanto em ratos (47).

Outros Imunossupressores

Micofenolato Mofetil (MPA, Ácido Micofenólico, MMF, Cellcept®) e Azatioprina (AZA)

O RS-61443 é a pró-droga semi-sintética éster morfolinoetil, também conhecida como micofenolato mofetil, que ativada por hidrólise transforma-se em ácido micofenólico (MPA) (48). Após administração oral e absorção, o RS-61443 é convertido para MPA, que posteriormente é metabolizado no fígado para sua forma inativa. A regeneração da forma ativa (MPA) é feita pela enzima beta-glicuronidase, aparentemente em concentrações elevadas em células ativadas T, B e macrófagos, que talvez sejam bastante sensíveis à ação da droga por essa razão (49). Micofenolato mofetil utilizado na terapia imunossupressora não mostrou efeito deletério sobre a densidade mineral óssea (36).

Já a azatioprina é um imunossupressor utilizado com alguma frequência na terapia pós-transplante juntamente com os glicocorticóides e com os inibidores da calcineurina-fosfatase. Bryer et al. (50) mostraram que azatioprina não modifica a massa óssea.

Visto que a doença óssea é tão comum em candidatos a transplante de órgãos, todos esses pacientes deveriam ser avaliados quanto à presença de osteoporose e desordens do metabolismo mineral. Após o transplante, os mesmos deveriam ser submetidos à prevenção de perda óssea e, mesmo não havendo consenso, o tratamento anti-reabsortivo com bisfosfonatos parece ser a melhor opção (14).

Considerações finais

Pode-se concluir que os imunossupressores que afetam a síntese de citocinas (glicocorticóides, ciclosporina-CsA, tacrolimus-FK506 e Sirolimus-RAPA) interferem no

metabolismo ósseo e podem causar maior movimentação dentária. É possível tratar ortodonticamente pacientes submetidos à terapia imunossupressora de manutenção com efeitos colaterais mínimos, desde que monitorados por acompanhamento médico a partir de exames de densitometria óssea.

Referências

- Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1999;69:151-8.
- King GJ, Keeling SD, Wronski TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone* 1991;12:401-9.
- Norevall LI, Forsgren S, Matsson L. Expression of neuropeptides (CGRP, substance P) during and after orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orthod* 1995;17:311-25.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;119:307-12.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M et al. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999;25:109-13.
- Vandevska-Radunovic V, Kristiansen AB, Heyeraas KJ, Kvinnsland S. Changes in blood circulation in teeth and supporting tissues incident to experimental tooth movement. *Eur J Orthod* 1994;16:361-9.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001;79:243-53.
- Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A et al. Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res* 2002;37:405-11.
- Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, Fujita T, Ohta K, Sugai M et al. Expression of osteoprotegerin (osteoclastogenesis inhibitory factor) in cultures of human dental mesenchymal cells and epithelial cells. *J Bone Miner Res* 1999;14:1486-92.
- Toygar HU, Kircelli BH, Bulut S, Sezgin N, Tasdelene B. Osteoprotegerin in gingival crevicular fluid under long-term continuous orthodontic force application. *Angle Orthodontist* 2008;78:988-93.
- Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofac Res* 2006;9:63-70.
- Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2006;9:137-42.
- Gameiro GH, Pereira-Neto JS, Magnani MB, Nouer DF. The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *J Clin Orthod* 2007;41:73-8;quiz 71.
- Cipriani R, Farias ML. [Osteoporosis after solid organs transplantation]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:369-77.
- Abbud-filho M, Ramalho HJ. Revisão/Atualização em transplante renal: Novos agentes imunossupressores. *J Bras Nefrol* 1997;19:215-23.
- Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004;26:1-14.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
- Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-8.
- Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5681-5.
- Vacca A, Felli MP, Farina AR, Martinotti S, Maroder M, Screpanti I et al. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med* 1992;175:637-46.
- Hricik DE, Almawi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:979-89.
- Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102:310-9.
- Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res* 2004;7:26-34.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;6:468-75.
- Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, Drugge RJ, Speicher DW. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 1984;226:544-7.
- Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991;66:807-15.
- Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M et al. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 1987;19:4-8.
- Wang SC, Zeevi A, Jordan ML, Simmons RL, Twardy DJ. FK 506, rapamycin, and cyclosporine: effects on IL-4 and IL-10 mRNA levels in a T-helper 2 cell line. *Transplant Proc* 1991;23:2920-2.
- Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, Tsuboi H, Kimata M, Nakata N et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J Bone Miner Metab* 2004;22:554-60.
- Hirotsani H, Tuohy NA, Woo JT, Stern PH, Clipstone NA. The calcineurin/nuclear factor of activated T cells signaling pathway regulates osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. *J Biol Chem* 2004;279:13984-92.
- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002;3:889-901.
- Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004;26:469-73.
- Dumont FJ, Melino MR, Staruch MJ, Koprak SL, Fischer PA, Sigal NH. The immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin act as reciprocal antagonists in murine T cells. *J Immunol* 1990;144:1418-24.
- Chung J, Kuo CJ, Crabtree GR, Blenis J. Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases. *Cell* 1992;69:1227-36.
- Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol* 1996;14:483-510.
- Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998;65:275-8.

37. Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, Gorodetsky E, Lu J, Ma YF et al. Immunosuppressant use without bone loss--implications for bone loss after transplantation. *J Bone Miner Res* 2001;16:72-8.
38. Louro ID, Lima JL, Louro AP, Foster W. Drogas imunossupressoras como potenciais agentes no combate ao câncer. *RSBC* 1999;4:45-9.
39. Spolidorio LC, Marcantonio E, Jr., Spolidorio DM, Nassar CA, Nassar PO, Marcantonio RA et al. Alendronate therapy in cyclosporine-induced alveolar bone loss in rats. *J Periodontal Res* 2007;42:466-73.
40. Abdelhadi M, Ericzon BG, Hultenby K, Sjoden G, Reinholdt FP, Nordenstrom J. Structural skeletal impairment induced by immunosuppressive therapy in rats: cyclosporine A vs tacrolimus. *Transpl Int* 2002;15:180-7.
41. Lee WY, Baek KH, Rhee EJ, Tae HJ, Oh KW, Kang MI et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:89-94.
42. Stempfle HU, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002;73:547-52.
43. Guimaraes MR, Nassar PO, Andia DC, Nassar CA, Spolidorio DM, Rossa C Jr et al. Protective effects of Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, in experimental periodontitis in rats. *Arch Oral Biol* 2007;52:882-8.
44. Spolidorio LC, Holzhausen M, Spolidorio DM, Nassar CA, Nassar PO, Muscara MN. Cyclosporin but not tacrolimus significantly increases salivary cytokine contents in rats. *J Periodontol* 2005;76:1520-5.
45. Nassar CA, Nassar PO, Abi Rached RS, Holzhausen M, Marcantonio E, Jr., Spolidorio LC. Effect of cyclosporin A on alveolar bone homeostasis in a rat periodontitis model. *J Periodontal Res* 2004;39:143-8.
46. Ott R, Busenius-Kammerer M, Koch CA, Yedibela S, Kissler H, Hohenberger W et al. Does conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporine A to tacrolimus improve bone mineral density in long-term stable liver transplant recipients? *Transplant Proc* 2003;35:3032-4.
47. Spolidorio LC, Nassar PO, Nassar CA, Spolidorio DM, Muscará MN. Conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporin A to tacrolimus reverses bone loss in rats. *Calcif Tissue Int* 2007;81:114-23.
48. Makowa L, Chapmam F, Gramer DU. Historical development of brequinar sodium as a new immunosuppressive drug for transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(Suppl 2):2-7.
49. Morris RE. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. *Semin Nephrol* 1992;12:304-14.
50. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995;10:132-8.