

Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Odontologia  
Departamento de Odontopediatria e Ortodontia

RAFAEL CARVALHO E FIDELIS

**Função da prostaglandina durante o movimento ortodôntico - Revisão de  
Literatura**

Belo Horizonte

2012

RAFAEL CARVALHO E FIDELIS

**Função da prostaglandina durante o movimento ortodôntico- Revisão de  
Literatura**

Monografia apresentada ao Curso de Ortodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Ortodontia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elizabeth Maria Bastos Lages

Belo Horizonte

2012

Artigo intitulado **“Função da prostaglandina durante o movimento ortodôntico – Revisão de Literatura”**, apresentado pelo aluno **Rafael Carvalho e Fidelis** para obtenção do Título de Especialista em Ortodontia, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof<sup>a</sup>. Elizabeth Maria Bastos Lages  
(Orientadora) FO/UFMG

Prof. Alexandre Fortes Drummond  
FO/UFMG

Prof. Leonardo Foresti  
FO/UFMG

Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2012.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a meus pais, Grácia e Rugenderg por estarem sempre ao meu lado me apoiando em todas as situações e sendo responsáveis também por mais essa vitória em minha vida. Agradeço a minha irmã Renata que sempre esteve disponível em qualquer situação, bem como a Andressa que tem me apoiado nesses tempos de muito trabalho e dedicação.

Agradeço aos meus colegas de turma que tornaram essa jornada ainda mais agradável e abrilhantaram essa conquista.

À toda equipe da ortodontia, por sua organização e comprometimento para com o curso, e claro, a todos os nossos Professores, que por 3 anos, dedicaram grande parte do seu tempo para passar para nós todo conhecimento possível para que possamos exercer a nossa especialidade com muita eficiência e prudência ao longo de nossas carreiras.

Sendo assim, aqui deixo a todos que foram lembrados nesta dedicatória e aos que estão presentes no meu dia a dia, o meu mais sincero agradecimento.

## **RESUMO**

Este trabalho faz uma revisão da literatura acerca do papel exercido por um mediador químico capaz de desencadear uma série de reações fisiológicas responsáveis pelos processos inflamatórios: a prostaglandina. Elas são sintetizadas a partir da quebra enzimática do ácido aracdônico e também são considerados fatores locais importantes para a realização do processo de movimentação ortodôntica. Será feita uma revisão sobre suas formas, bem como sua origem, produção, liberação local e seu papel específico no movimento dentário induzido desse mediador.

**Descritores:** Prostaglandina, processos inflamatórios, movimentação ortodôntica.

## **ABSTRACT**

This paper makes a review about the role of chemical mediator capable of initiate a series of physiologic reactions responsible for inflammatory process: The *Prostaglandin*. The prostaglandins are synthesized starting from the enzymatic breakdown of aradonic acid and it is also considered an important local factor for the accomplishment of orthodontic movement process. It will be done a review about its kinds, origin, synthesizing, local clearance and specific role on the induced tooth movement of this mediator.

***Descriptors:*** Prostaglandin, inflammatory process, orthodontic movement.

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1:** Movimento dentário no experimento da PGE2 .....16

**Figura 2:** Movimento dentário no experimento da PGE1.....16

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1. Origem das Prostaglandinas.....	13
2.2. As Prostaglandinas.....	13
3. DISCUSSÃO.....	15
4. CONCLUSÃO.....	18
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19





## INTRODUÇÃO

Nosso corpo funciona a partir de uma cadeia de reações ativadas por mediadores químicos. Estes mediadores são, normalmente, moléculas com dimensões menores, produzidas e liberadas em grande quantidade e em tempo curto, mediante um estímulo. Com o cessar deste estímulo, sua produção e liberação também cessarão.

Os mediadores químicos são os responsáveis pela intercomunicação celular, e em situações de baixa oxigenação ou com aplicação de forças são liberados, permitindo o aumento da permeabilidade vascular e formação de infiltrado inflamatório.

Um dos principais mediadores químicos é a prostaglandina. A prostaglandina é um derivado de ácidos graxos, os quais são quebrados enzimaticamente dando assim origem a ela. Elas são mediadoras químicas e possuem uma série de efeitos fisiológicos, principalmente em processos inflamatórios.

As prostaglandinas são liberadas por células de defesa que se diferenciam em osteoclastos. Com o aumento da concentração deste mediador, os osteoblastos são estimulados a liberar fatores secundários que ativarão os osteoclastos, dando início, assim, ao processo de remodelação óssea.

## REVISÃO DE LITERATURA

A movimentação dentária ortodôntica promove uma série de reações biológicas que vão ocorrer por intermédio de mediadores químicos. Os principais mediadores químicos locais são constituídos pelas interleucinas, fator de crescimento transformador  $\beta$  e prostaglandinas.<sup>18</sup>

Os mediadores químicos são moléculas geralmente pequenas e produzidas em enorme quantidade, em curtos períodos de tempo. Ao mesmo tempo, são metabolizados ou “consumidos” rapidamente, em segundos, requerendo constante formação para a manutenção dos fenômenos induzidos. Caso o estímulo, para sua produção, desapareça de uma determinada região tecidual, o fenômeno também diminuirá e desaparecerá.<sup>16</sup>

Os mediadores químicos são os responsáveis pela intercomunicação celular, ou seja, as células só exercem sua função mediante a liberação destas substâncias, que interagem com os receptores de membrana de outra célula, transmitindo a mensagem sequencialmente. Quando uma célula está em equilíbrio iônico, libera quantidades moderadas de mediadores químicos. Em situações de hipóxia, compressão mecânica ou numa hiperfunção, há uma liberação excessiva destes mediadores.<sup>16</sup> Em decorrência da liberação dos mediadores químicos, há o aumento da permeabilidade vascular e formação de exsudato e infiltrado inflamatórios.

A taxa de movimento dentário depende da atividade de reabsorção óssea e remodelação óssea no lado de compressão do ligamento periodontal. Portanto alterações na remodelação óssea, induzidas por fatores sistêmicos, doenças do metabolismo ósseo, idade, ou o uso de fármacos, afetam a movimentação dentária por meio do envolvimento com o osso alveolar.<sup>16</sup>

O osso é um tecido dinâmico e encontra-se em constante remodelação, mesmo se os processos de crescimento já tiverem cessado. A remodelação óssea constitui-se de um processo duplo, em que se verificam a remoção localizada de tecido ósseo e a aposição de novo tecido. Esse processo é complexo e requer a interação de diversas células, reguladas por uma variedade de fatores químicos e mecânicos. A principal razão para remodelação óssea é a adequação funcional do tecido, que o capacita a responder ao estresse mecânico e as cargas mecânicas impostas ao osso como ocorre na movimentação dentária induzida.<sup>13</sup>

O tecido ósseo está continuamente promovendo esse processo de remodelação. Em consequência a glândulas paratireoides produzem o paratormônio (PTH) estimulando a produção de vitamina D3. Esta vitamina, assim gerada estimula tanto a diferenciação do pró-monócitos em monócitos e, estes em osteoclastos, como a síntese e secreção de concentração de prostaglandina E2 (PGE2) pelos monócitos, macrófagos, linfócitos e osteoblastos, elevando a concentração local de prostanóide. O aumento da concentração da prostaglandina E2 (PGE2) ativa os osteoblastos para a produção de um fator solúvel capaz de iniciar o processo de reabsorção óssea pelos osteoclastos.<sup>7</sup>

Uma força aplicada no ligamento periodontal, como no caso da movimentação dentária induzida, promove diretamente a compressão ou estresse mecânico das células, como qualquer outro agente agressor. Quando um agente físico, químico ou biológico atua sobre as células, elas resistem pela sua estrutura e pela produção de substâncias que tem por finalidade tentar inibir ou anular tal ação. Assim, somando-se aos efeitos diretos do estresse

mecânico e do colapso dos vasos sanguíneos pela pressão exercida pelo movimento ortodôntico, ocorre uma condição de hipóxia ou anoxia, que também pode gerar uma destruição celular promovendo ainda a liberação de histamina e calcitonina.<sup>14,15</sup> Eles agem como vasodilatadores, indutores do aumento do fluido vascular e diapedese. A calcitonina também serve como indutora formação óssea pelo osteoblasto e inibição do osteoclasto.<sup>12</sup> Esses dois fenômenos desencadeiam a contração das células endoteliais, em consequência, ocorre vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, com exsudação plasmática, resultando em aumento da viscosidade sanguínea e diminuição da velocidade do fluxo, essa diminuição vai ocasionar uma inversão das correntes celulares e os leucócitos passam a ocupar posição mais periférica no interior do vaso, para posteriormente realizar a leucodiapedese.<sup>14,15</sup>

A presença do exsudato inflamatório caracteriza um pH ácido, favorecendo a chegada e permanência dos clastos.

Com o aumento da concentração de células como monócitos, macrófagos, linfócitos e osteoblastos, aumenta também a concentração local de prostaglandina (PGE<sub>2</sub>). Este prostanóide irá estimular a liberação de um fator solúvel pelos osteoblastos que prontamente são ativados dando início ao processo de reabsorção pelos osteoclastos.

Além disto, no exsudato encontramos abundantemente a plasmina, que ao interagir com as superfícies dos osteoblastos, induz a liberação de uma collagenase inativa presente em seu citoplasma. A ação simultânea e aditiva da collagenase liberada pelos osteoblastos promove a perda total do osteóide e os cristais de hidroxiapatita ficam expostos, exercendo também quimiotaxia para

os clastos. Os mediadores da osteoclasia, em sua maioria, exercem seu efeito indutor sobre os clastos por via indireta, atuando sobre receptores de superfície dos osteoblastos. Assim ativados, os osteoblastos liberam um fator solúvel para o qual os clastos apresentam receptores específicos. Os clastos, em sua maioria, não apresentam receptores de superfície para os mediadores da reabsorção, como por exemplo, os produtos do ácido araquidônico, o paratormônio e as citocinas IL-1 e TNF. Foram evidenciados na superfície de osteoclastos receptores para a calcitonina e para estrógenos, sugerindo uma ação direta desses hormônios sobre essas células.<sup>16</sup>

### ***Origem das prostaglandinas***

O ácido araquidônico, o principal componente dos fosfolípidios presentes na membrana celular, é liberado devido a ação das enzimas fosfolipases. O ácido liberado é metabolizado por dois caminhos: o da ciclooxigenase (com ajuda das enzimas de ciclooxigenases produzindo prostaglandinas e tromboxanos) e o da lipooxigenase, formando leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetraenoico.<sup>9</sup> As enzimas fosfolipases são ativadas pelo acúmulo de íons cálcio dentro da célula. Portanto, quando uma célula entra em estresse, ocorre uma maior entrada de cálcio extracelular para dentro da célula.<sup>16</sup>

### ***As prostaglandinas***

As prostaglandinas são produzidas por quase todos os tipos de células no corpo. Harell et al, sugeriu que as prostaglandinas eram importantes mediadores do estresse mecânico. Yamasaki et al, comprovou esse fato

quando descobriu um aumento do número de osteoclastos após a injeção de prostaglandina nos tecidos parodontais de ratos. A associação foi comprovada com a redução do movimento dentário após a administração de indometacina, inibidora da síntese de prostaglandinas. Alguns estudos mostraram uma ação direta das prostaglandinas no aumento do número de osteoclastos e na sua capacidade de formar uma borda ondulada e causar reabsorção óssea. A prostaglandina 2 (PGE-2) também estimula os osteoblastos a formar osso novo. Outros estudos provaram que outros agentes como fatores de crescimento, hormônios (paratormônio), interleucinas ou outras citocinas também levam a produção das prostaglandinas, remodelação óssea e movimento dentário.<sup>8,9,19</sup>

Em alguns minutos, os tecidos parodontais são expostos à tensão e aos mensageiros primários (resultantes dos sistemas imune e nervoso). A ligação dessas moléculas aos receptores da membrana levam a conversão citoplasmática do ATP e GTP em outras estruturas conhecidas como mensageiros secundários intracelulares. Estes, por sua vez, irão interagir com enzimas celulares, provocando respostas quebras de proteínas e glicogênio, levando a respostas celulares. Estas respostas resultam em aumento da motilidade, contração, proliferação, síntese e secreção.<sup>9</sup>

Os osteoclastos são células gigantes que se desenvolvem a partir de monócitos. A sua função única é de aderir a matriz óssea e liberar ácido e enzimas líticas que destroem substâncias minerais e proteínas.

## DISCUSSÃO

O movimento ortodôntico apenas acontece a partir de uma remodelação óssea, que por sua vez acontece a por consequência de uma serie de reações bioquímicas desencadeadas pela aplicação de forças sobre o dente e periodonto. Estudos clínicos e em animais de vários autores, identificaram o papel das prostaglandinas (PGE1 e PGE2), no estímulo a reabsorção óssea.<sup>10,11</sup>

Yamasaki et al, mostrou com a aplicação local de prostaglandinas associada a aplicação de forças ortodônticas, induz maior remodelação óssea e possui um efeito aditivo no movimento dentário. Logo, esta aplicação localizada resultou em uma aceleração da movimentação ortodôntica em macacos.<sup>20</sup> (Fig.1 e Fig.2)

Este mesmo autor descobriu o aumento de osteoclastos Após injeção de prostaglandinas em tecidos parodontais de ratos.<sup>19</sup> Posteriormente, Chumbley et al, demonstrou essa associação com injeção de indometacina, um anti-inflamatório inibidor específico de síntese de prostaglandinas.<sup>6</sup> Bertoz et al, em 1990, ratificou esses achados em sua pesquisa realizada em cães.<sup>1</sup>



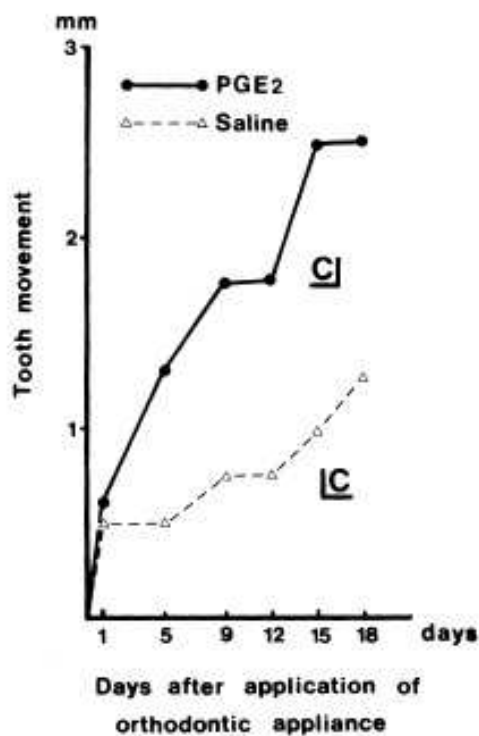


Fig.1 – Movimento dentário no experimento da PGE2, C canino direito; C canino esquerdo.

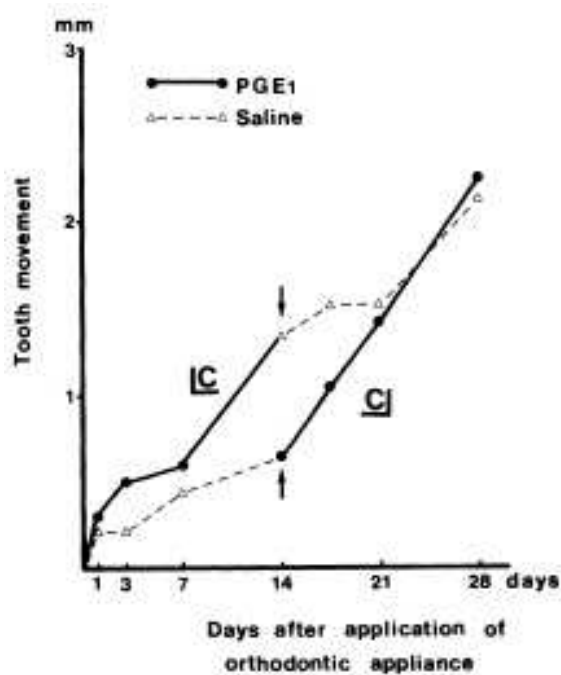


Fig.2 – Movimento dentário no experimento da PGE1; C canino direito; C canino esquerdo. Seta indica a inversão da injeção salina e PGE1.

Binderman et al, que a estresse mecânico de células ósseas *in vitro* gerava uma acumulação de cálcio (segundo mensageiro), diretamente ligada a ascensão dos níveis de prostaglandina.<sup>2</sup> Além disso, Yu et al, relatou que o  $\text{Ca}^{+2}$  é importante no mecanismo de reabsorção óssea das PG's *in vitro*, usando inibidor de  $\text{Ca}^{+2}$ .<sup>22</sup>

Ren *et al*, em seu estudo comparativo em humanos jovens e adultos, percebeu que os níveis de PGE2, após 24h, era maior nos dois grupos, mas em jovens eram mais efetivos.<sup>17</sup> Chibebe *et al*, notou que os níveis do mediador químico no líquido crevicular aumentaram continuamente até atingir seu pico em 21 dias, usando um arco NiTi, depois reduziu-se próximo aos valores iniciais.<sup>5</sup>

## **CONCLUSÃO**

As prostaglandinas são mediadores químicos resultantes da quebra enzimática do ácido araquidônico, em consequência a uma aplicação de uma força seja ela controlada (aparelhos ortodônticos) ou não (hábitos deletérios, crescimento tardio de mandíbula, desenvolvimento de terceiros molares, etc.), em meio a uma serie de outras reações.

As prostaglandinas PGE-1 e PGE-2, que participam diretamente da movimentação dentaria induzida, após serem sintetizadas, se conectam a receptores específicos na membrana citoplasmáticas dos osteoblastos (mensageiros primários) gerando uma serie de reações intracelulares que resultam na produção de algumas proteínas (mensageiros secundários) que por suas vezes irão ativar os osteoclastos e assim dar início a reabsorção óssea.

As prostaglandinas também agem diretamente sobre os osteoblastos, de maneira a estimular-los a produzir osso novo (neoformação óssea).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – ANDRADE PMM, CARMO MGT. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanoides, inflamação e imunidade. MN – metabólica, 2006; 8(3): 135-143.

2 – BERTOZ FA, MENDONÇA MR, CUOGHI AO, PERCINOTO C. Efeito da prostaglantina E1 e da indometacina na movimentação ortodôntica em cães. Estudo clínico e histológico. Ortodontia 1990; 23 (3): 16-24.

3 - BINDERMAN I, COX JC. Effect of Mechanical Stress on Cultured Periosteum Cells: Stimulation of DNA Synthesis. AADR Progr & Abst 1977; 56: 86.

4 - BRUDVIK P, RYGH P. Root resorption after local injection of prostaglandin E2 during experimental tooth movement. Eur J Orthod 1991; 13 : 255-263.

5 - CHAO C et al. Effects of prostaglandin E2 on alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement. Acta Anat Basel 1988; 132 (4): 304-309.

6 - CHIBEBE PC, STAROBINAS N, PALLOS D. Juveniles versus adults: differences in PGE2 levels in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. Braz Oral Res 2010; 24 (1): 108-113.

7 - CHUMBLEY AB, TUNCAY OC. The effect of indomethacin (as aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. Am J Orthod 1986; 89: 312-4.

8 - GIMENEZ CMM et al. Principais alterações sistêmicas relacionadas com a movimentação dentária induzida. RGO 2007; 55(2): 191-195.

9 - HARELL A, DEKEL S, BINDERMAN I. Biochemical effect of mechanical stress on cultured bone cells. Calcif Tissue Res 1977;22 (Suppl): 202-7.

10 - KRISHNAN V, DAVIDOVITCH Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic movement. Am J Orthodont Dentofacial Orthop 2006; 129(4): 469.e1- 469.e32.

11 - LEE W et al. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement- with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. Am J Orthodont Dentofacial Orthop 1990; 98(3): 231-241.

12 - LEIKER BJ et al. The effect of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. Am J Orthodont Dentofacial Orthop 1995; 108 (8): 380-388.

13 - MASELLA RS, MEISTER M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Dentofacial Orthop 2006; 129(4): 458-468.

- 14 - MAZZIEIRO ET, CONSOLARO A. A dinâmica óssea e o movimento ortodôntico. Revista do CROMG 2000; 6(2): 106-112.
- 15 - MOYERS RE. Ortodontia. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 483
- 16 - PROFFIT WR. Ortodontia Contemporânea. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 596
- 17 - RAMOS L, FURQUIM L, CONSOLARO A. A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica - Uma análise crítica da literatura. R Dental Press Ortodon Ortop Facial 2005; 10(1).
- 18 - REN Y, MALTHA JC, VAN'T HOF MA, Von Den Hoff JW, KUIJIPERS-JAGTMAN AM, ZHANG D. Cytokine levels in crevice fluid are less responsive to orthodontic force in adults than in juveniles. J Clin Periodontol 2002; 29(8): 757-762.
- 19 - SILVA GM, SOUZA MHF, PINHEIRO PM. A influencia de fármacos na movimentação ortodôntica. Revista Científica do ITPAC 2008; 1(2): 21-26.
- 20 - YAMAZAKI K. The role of cyclic AMP, calcium and prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. J Dent Res 1983; 8 (62): 877-881.
- 21 - YAMAZAKI K, SHIBATA , FUKUHARA T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (Macaca fuscata). J Dent Res 1982; 61(12): 1444-1446.
- 22 - YAMAZAKI K. et al. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1984; 85(6): 508-518.