

Biologia do Movimento Dentário Ortodôntico: Uma revisão sistemática

Fátima Cardoso Ramires

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 05 de junho de 2020

Fátima Cardoso Ramires

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Biologia do Movimento Dentário Ortodôntico: Uma revisão sistemática

Trabalho realizado sob a Orientação de Mestre Aline Gonçalves e
Co-orientação de Professora Doutora Teresa Pinho

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Declaração do Orientador

Eu, Aline dos Santos Gonçalves, com a categoria profissional de Assistente Convidada do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientadora da Dissertação intitulada "*Biologia do Movimento Dentário Ortodôntico: Uma revisão sistemática*", do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Fátima Cardoso Ramires, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 5 de Junho de 2020



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer”

(Mahatma Gandhi)



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Agradecimentos

Esta dissertação representa o culminar de cinco anos de empenho e esforço. No entanto, esta vitória é tão minha como daqueles que me rodeiam. Assim queria expressar por escrito os meus mais sinceros agradecimentos:

Agradeço aos meus pais e irmão, os meus pilares, pela esperança, crença e amor incondicional. Por todos os ensinamentos e valores inculcados, por serem acreditarem em mim e terem uma palavra sincera, amiga e encorajadora nos momentos mais difíceis, pela oportunidade que me deram ao frequentar este curso, mesmo que isso implique terem de abdicar dos seus sonhos, são um exemplo de humildade, honestidade e união.

À minha avó Maria, pelo olhar dócil e amor mais puro pelos netos é um exemplo de vida e de coragem.

À minha prima Carina e ao Xavier pelo apoio incansável e ajuda incondicional, pelas palavras de coragem e dedicação.

Agradeço à Cristina pelos 16 anos de amizade, por ter permanecido ao meu lado em todas as situações da vida, por todos os momentos memoráveis que partilhamos, por tudo o que me ensinou e pelo apoio em todos os momentos de fraqueza. Também, aos meus restantes amigos conterrâneos pela nossa amizade constante que guardo um carinho especial e por sempre terem acreditado em mim.

Às amigas criadas na universidade ao longo destes 5 anos, em especial à Catarina Carvalho, Mariana Alves, Beatriz Cardoso, Carina Cardoso e Beatriz Araújo por todo o apoio e confiança depositadas em mim, sem elas a vida académica não seria a mesma, juntas vivemos as mais belas histórias e a mais empolgante experiência ERASMUS Sardenha 2019, será sem qualquer dúvida um marco nas nossas vidas.

À minha binómia, Beatriz Araújo, pela amizade desmedida, por todo o apoio e cumplicidade. Por todos os momentos mais complicados partilhados na prática clínica teres sempre acreditado e incentivando-me sempre a tentar o meu melhor, obrigada pelo espírito de interajuda e por todas as vitórias alcançadas. Sem ti, não teria sido igual.

À turma 2, um obrigado por todos os momentos que me proporcionaram ao longo deste ano e principalmente pela amizade que nos une.

A todos os meus amigos, pela amizade e experiências vividas, obrigada por serem meus aliados na batalha que é a vida.

À minha orientadora Aline Gonçalves, os meus sinceros agradecimentos por toda a confiança, disponibilidade, sinceridade e por todas as palavras de incentivo. Por nunca ter duvidado e por nos momentos mais complicados ser um apoio incansável. É sem dúvida, um exemplo inspirador de dedicação, generosidade, sabedoria e humildade. Sem ela, nada disto era possível. À minha co-orientadora professora Teresa Pinho por todas as horas dispensadas, pela dedicação e por acreditar que consigo sempre fazer mais e melhor. Um especial obrigada à professora Dolores Resende que foi um apoio incansável, que embora não lhe fosse atribuído oficialmente este desafio, disponibilizou-se amavelmente para ajudar a qualquer momento, mesmo que para isso tivesse de privar um pouco do seu tempo, foi fundamental para a realização desta dissertação.

Agradeço aos restantes professores que me acompanharam ao longo destes 5 anos, transmitindo os seus conhecimentos e possibilitando o meu crescimento a nível profissional.

Por último, e não menos importante quero agradecer a todas as pessoas, que embora não estejam citadas, que de alguma forma cruzaram o meu percurso contribuindo de forma direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, permitindo a finalização da mesma.

Infinidamente grata.

RESUMO

Introdução: O movimento dentário originado por aparelhos ortodônticos desenvolve diferentes respostas biológicas causadas pela aplicação de forças envolvendo um conjunto de fenómenos celulares, bioquímicos e moleculares.

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática integrativa é abordar as alterações biológicas que ocorrem nas diferentes estruturas do periodonto, bem como analisar as várias teorias e o efeito dos mediadores químicos envolvidos no movimento.

Material e Métodos: Formulou-se uma questão, segundo a estratégia PICOS e como orientação o PRISMA. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados: PubMed, Cochrane Library e ScienceDirect utilizando combinações das palavras-chave e abrangendo artigos entre 2010 e 2020 de idioma Inglês e Português. Esses foram avaliados independentemente por dois avaliadores, focando-se na qualidade desses artigos utilizando ferramentas apropriadas para cada tipo de estudo.

Resultados: Na fase inicial do movimento ortodôntico, ocorre a compressão e alongamento das fibras e células do ligamento periodontal. No lado de tensão, identificam-se níveis superiores de IL-1 β , OPG e TIMPs e no lado de compressão predomina o aumento RANKL, RANK e MMPs. A aplicação de uma força superior não aumenta atividade destes mediadores, podendo apenas aumentar o risco de reabsorção radicular e hialinização.

Conclusão: O movimento ortodôntico é um processo complexo, que envolve a expressão de mediadores como IL-1 β e OPG no lado de tensão e no lado de compressão de RANKL e MMPs. A realização de mais estudos iria contribuir para uma resposta mais robusta à questão desta revisão.

Palavras-chave: Movimento dentário ortodôntico; osteoblastos; reabsorção óssea; ligamento periodontal; remodelação óssea



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ABSTRACT

Introduction: The tooth movement induced by orthodontic appliances can affect different biological responses caused by the application of forces involving a set of cellular, biochemical and molecular phenomena.

Objective: The objective of this systematic integrative review is to address the biological changes that occur in the different structures of the periodontium, as well as to analyze the various theories and the effect of the chemical mediators involved in the movement.

Material and Methods: A guiding question was formulated, according to the PICOS strategy and with PRISMA as a guideline. A bibliographic search was performed in the database: PubMed, Cochrane Library and ScienceDirect using combinations of keywords and covering articles between 2010 and 2020 in English and Portuguese. These were independently assessed by two evaluators, taking into account the quality of these articles using appropriate tools for each type of study.

Results: In the initial phase of orthodontic movement, compression and stretching of the fibres and cells of the periodontal ligament occurs. On the tension side, higher levels of IL-1 β , OPG and TIMPs are identified and on the understanding side the increase in RANKL, RANK and MMPs predominates. The application of a superior force does not increase the activity of these mediators, it can only increase the risk of root resorption and hyalinization.

Conclusion: Orthodontic movement is a complex process, which involves the expression of mediators such as IL-1 β and OPG on the tension side and on the compression side of RANKL and MMPs. Further studies would contribute to a more robust answer to the question in this review.

Key words: Orthodontic tooth movement; osteoblasts; root resorption; periodontal ligament; bone remodelling.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Índice Geral

1- Introdução	1
2- Materiais e Métodos.....	3
2.1- Critérios de Elegibilidade	3
2.2- Fontes de informação	4
2.3- Seleção dos artigos.....	6
2.4- Processo de coleta de dados.....	6
2.5- Avaliação da qualidade.....	6
3- Resultados.....	8
3.1- Seleção dos artigos.....	8
3.2- Características dos estudos incluídos	10
3.3- Análise da qualidade	14
3.4- Resultados dos estudos individuais.....	17
4-Discussão	24
4.1- Mediadores(Biomarcadores) químicos.....	24
4.2- Reabsorção Radicular	26
4.3- Fases do movimento ortodôntico.....	27
4.4- Teorias do movimento ortodôntico.....	27
5-Limitações	29
4-Conclusão.....	30
6- Referências Bibliográficas.....	32



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Índice de figuras e Gráficos

Figura 1- Diagrama de fluxo PRISMA	9
Figura 2- Distribuição por ano de publicação dos artigos incluídos.....	10
Figura 3- Distribuição quanto ao tipo de estudo	11
Figura 4- Distribuição das categorias de estudo.....	11
Figura 5- Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos randomizados incluídos nesta revisão pela ferramenta RoB 2.0, apresentados pelos nomes dos autores e ano dos estudos com o respetivo resultado em cada item da avaliação.	15
Figura 6- Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos observacionais e estudos in vitro incluídos nesta revisão pela ferramenta ROBINS-I, apresentados pelos nomes dos autores e ano dos estudos com o respetivo resultado em cada item da avaliação.....	16
Figura 7- Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos em animais incluídos nesta revisão pela ferramenta SYRCLE´S, apresentados pelos nomes dos autores e ano dos estudos com o respetivo resultado em cada item da avaliação.....	16



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Índice de tabelas

Tabela 1- Estratégia PICOS	3
Tabela 2- Estratégia de busca e as bases de dados utilizados	5
Tabela 3- Características dos estudos em animais	12
Tabela 4- Características dos estudos em humanos	13
Tabela 5- Característica dos estudos in vitro	14
Tabela 6- Dados e resultados extraídos dos estudos incluídos.	18



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Lista de SIGLAS e Abreviaturas

LP- Ligamento Periodontal

NO- Óxido Nítrico

eNOS- Óxido Nítrico Sintase Endotelial

INOS- Óxido Nítrico Sintase Induzível

MMPs- Metaloproteinases da Matriz Extracelular

RANK- Recetor do Ativador do Fator Nuclear Kappa B

RANKL- Ligante do Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa B

OPG- Osteoprotegerina

OPN- Osteopontina

OCN- Osteocalcina

COX- Cicloxigenase

PG- Prostaglandina

TRAP- Fosfatase Ácida Tártaro- Resistente

GCF- Fluído Gengival Crevicular

ALP- Fosfatase Alcalina

BMPs- Proteínas Morfogenéticas Ósseas

AST- Aspartato Aminotransferase

M-CSF- Fator Estimulador de Colónias de Macrófagos

TGF- β 1- Fator de Crescimento Transformador Beta 1



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

1- Introdução

O movimento ortodôntico pode ser definido como a aplicação de uma força sobre os dentes, que resulta numa compressão do ligamento periodontal provocando um *stress* biológico denominado hialinização, agindo igual e simultaneamente sobre o osso alveolar e o cimento que envolve e protege a raiz.^{1,2} Se esses tecidos apresentassem comportamento biológico idêntico, ambos deveriam ser igualmente reabsorvidos durante o movimento dentário.² Todavia, o cimento é mais resistente à reabsorção enquanto o osso alveolar é reabsorvido, a raiz comprime o ligamento periodontal durante um certo intervalo de tempo (lado de pressão) e deposita-se novo osso (lado de tensão), havendo assim movimento dentário.^{1,2,3}

O movimento dentário ortodôntico envolve uma sequência de fenômenos físicos e processos inflamatórios onde intervêm vários mediadores, como os osteoclastos, osteoblastos, osteócitos, neuropéptidos e citocinas, bem como mudanças na inervação e vascularização do complexo dento-alveolar. Portanto, para compreender a biologia do movimento dentário induzida ortodonticamente, precisamos de conhecer um conjunto de fenômenos celulares, bioquímicos e moleculares que ocorrem nas estruturas do ligamento periodontal e do osso alveolar.^{2,4,5}

Quando uma força é aplicada ao dente, a sua taxa de movimentação sofre alterações ao longo do tempo podendo ser diferenciadas três fases do movimento dentário: uma fase inicial, uma segunda fase (fase de latência) e a última fase (fase de pós-latência ou movimento).^{1,6,7}

Existem várias teorias que se propõem explicar o movimento dentário ortodôntico, tais como a teoria bioelétrica e a teoria pressão-tensão, sendo esta última a mais mencionada na literatura científica.^{5,8,9,10}

Teoricamente, deveria ser possível movimentar os dentes sem qualquer dano nos tecidos, utilizando-se forças leves equivalentes à fisiológica, mas, na prática, isto não acontece, existindo o risco de efeitos secundários, tais como a reabsorção radicular e aumento da hialinização, entre outros.^{4,7,11}

Após uma extensa e detalhada pesquisa na literatura, constatou-se que havia muitos estudos de revisão bibliográfica que estudavam a biologia do movimento dentário ortodôntico. Todavia, não foram encontradas revisões sistemáticas integrativas sobre a temática em questão. Apesar de existirem revisões integrativas que agrupam vários estudos, onde são avaliadas individualmente as reações celulares, moleculares ou bioquímicas, essas revisões não estabeleceram pontes de conexão entre os diferentes mecanismos impedindo o estudo da biologia do movimento ortodôntico de uma forma global e integrativa.

Portanto, a realização desta revisão permitiu sintetizar o conhecimento de modo imparcial e sistemático, de forma a compreender e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre reações celulares, moleculares e teciduais, bem como rever os processos de remodelação óssea, periodonto, as teorias e as fases do movimento ortodôntico, combinando dados da literatura teórica e empírica.

Assim, propusemo-nos a realizar esta revisão sistemática integrativa com o objetivo de responder à seguinte questão norteadora: "De que forma a literatura aborda a integração dos fenómenos celulares, bioquímicos e moleculares que ocorrem durante o movimento ortodôntico?"

2- Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão, foi utilizada como orientação a checklist com 27 itens do PRISMA ("The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis") (<http://www.prisma-statement.org/>)

2.1- Critérios de Elegibilidade

Como ponto de partida desta revisão sistemática integrativa, formulou-se uma questão norteadora, segundo a estratégia PICOS "Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design" (Tabela 1)

Tabela 1- Estratégia PICOS

<i>População:</i>	Estudos clínicos de pacientes humanos ou animais submetidos ao tratamento ortodôntico.
<i>Intervenção:</i>	Compreender o Movimento dentário ortodôntico
<i>Comparação:</i>	Grupo controle e placebo.
<i>Resultados:</i>	Resultados dos estudos clínicos acerca do ligamento periodontal, reabsorção radicular, remodelação óssea, osteoclastogénese (e osteoblastos/osteócitos), biomarcadores inflamatórios/celulares/moleculares.
<i>Desenho dos estudos:</i>	Estudos randomizados controlados, estudos pré-clínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , estudos observacionais (relatos de casos, caso-controle e coorte) transversais, revisões e estudos prospetivos e retrospectivos.

-Critérios de inclusão

- Artigos publicados desde 2010 até maio 2020;
- Livros;
- Idioma: Inglês e Português;
- Disponibilidade: artigos na íntegra que retratem a temática e não bloqueados;
- Estudos randomizados controlados, estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, estudos observacionais, estudos transversais, relatos de casos, estudos de coorte, estudos caso-controle, revisões e estudos prospetivos e retrospectivos.

-Critérios de exclusão:

- Meta-análises, revisões sistemáticas;
- Teses e dissertações;
- Artigos anteriores a 2010;
- Artigos cujo título e/ou resumo não se enquadram na temática;
- Artigos com idioma diferente do Inglês e Português;
- Artigos não disponibilizados na base de dados referidos em texto integral.

2.2- Fontes de informação

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados até maio de 2020: PubMed (via National Library of Medicine), Cochrane Library e ScienceDirect. Foram analisados artigos publicados entre 2010 e 2020 de idioma Inglês e Português. A pesquisa utilizou palavras-chave e termos MeSH relacionados com o tema em questão. As referências dos artigos incluídos foram analisadas e realizou-se, ainda, uma pesquisa manual em livros para identificar e recuperar artigos que não foram encontrados em pesquisas eletrônicas. As estratégias de busca estão detalhadas na seguinte tabela: (Tabela 2)

Tabela 2- Estratégia de busca e as bases de dados utilizados

Base de dados:	Estratégia de busca:	Artigos identificados:	Artigos selecionados:
PubMed	#1: ((periodontal ligament) AND (Bone Remodelling [MeSH Terms]) AND (osteoblast) AND (orthodontic tooth movement) #2: (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (Prospective Studies"[Mesh]) OR (Review [Publication Type]) OR (Observational Studies) #3: #1 AND #2	10	2
	#1 ((orthodontic tooth movement) AND ((osteoclastogenesis OR osteoblast OR osteocytes) AND (Root Resorption) #2: (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR (Prospective Studies"[Mesh]) OR (Review [Publication Type]) OR (Observational Studies) #3: #1 AND #2	10	2
	(orthodontic tooth movement) AND (periodontal ligament) AND osteoblast	74	5
	(root resorption AND orthodontic tooth movement) AND (osteoclastogenesis or osteoblast)	57	8
SCIENCEDIRET	(orthodontic tooth movement) AND (periodontal ligament) AND osteoblast AND root resorption and Bone Remodelling	252	12
Cochrane Library	#1: Orthodontic tooth movement #2: periodontal ligament OR Root Resorption OR Bone Remodelling OR osteoclastogenesis OR osteoblast OR osteocytes OR biomarkers #3: #1 and #2	23	4
Pesquisa manual: Livros	Shroff,B.(2016). Biology of Orthodontic Tooth Movement. (1ª ed). Virginia: Springer	-	1
	Krishnam,V., & Davidovitch,Z.(2015). Biological Mechanisms of Tooth Movement (2ª ed).UK: Wiley Blackweel	-	1

2.3- Seleção dos artigos

Etapa I:

Foi realizada uma pesquisa avançada utilizando as palavras-chave na base de dados com diferentes combinações. Foram removidos os artigos duplicados, usando a ferramenta de citações Mendeley. O título e o resumo dos artigos identificados e potencialmente relevantes foram submetidos a uma avaliação preliminar, realizada por dois autores (A.G.; F.R.) para determinar se eles atendiam ao objetivo pretendido para o estudo.

Etapa II:

Os estudos potencialmente elegíveis, que respeitam os critérios de inclusão, foram lidos na íntegra e avaliados quanto à sua elegibilidade.

Etapa III:

Foi concluída a avaliação completa dos artigos. Os dados foram extraídos e organizados em forma de tabela.

2.4- Processo de coleta de dados

As seguintes informações foram extraídas de cada artigo e organizadas em forma de tabela:

- Nome do primeiro autor; Ano de publicação; Título do artigo; Tipo de estudo; Objetivos; Participantes; Principais resultados (Mediadores inflamatórios, mediadores da reabsorção, mediadores da formação óssea e reabsorção radicular); Teorias do movimento ortodôntico e Fases do movimento ortodôntico.

2.5- Avaliação da qualidade

Dois autores independentes usaram a ferramenta padrão de risco de viés da Cochrane Collaboration e a SYRCLE'S (Risk of Bias Tool for Animal Intervention Studies) para avaliar o viés em todos os estudos elegíveis avaliados na presente revisão sistemática integrativa.

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados de acordo com os critérios RoB 2.0 (“Risk of Bias in randomized trials”), que tem em consideração oito domínios: geração de sequência aleatória (viés de seleção), ocultação de alocação (viés de seleção), cegamento dos participantes e profissionais (viés de performance), cegamento dos avaliadores de desfecho (viés de deteção), desfechos incompletos (viés de atrito), viés na mensuração dos resultados, relato de desfecho seletivo (viés de relato) e outras fontes de viés. Cada domínio foi classificado como alto, baixo ou indeterminado risco de viés.¹²

Nos estudos observacionais, o risco de viés foi avaliado pelo ROBINS-I (“A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies”) onde são considerados sete domínios: viés devido a confusão, viés na seleção dos participantes do estudo, viés na classificação de intervenções, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados, viés na mensuração dos resultados e viés na seleção do resultado relatado. Cada um desses domínios foram classificados em: baixo, moderado, grave e crítico risco.¹³

Já, para os estudos em animais, recorreu-se ao SYRCLE’S disponibilizada pela *SYRCLE at Central Animal Laboratory*, que é baseada na ferramenta ROB mas adaptada para as experiências em laboratório com animais e que possibilita a avaliação do risco de viés segundo os critérios: geração de sequência aleatória (viés de seleção), características basais (viés de seleção), ocultação de alocação (viés de seleção), habitação aleatória (viés de desempenho), cegamento (viés de desempenho), avaliação dos resultados aleatórios (viés de deteção), cegamento (viés de deteção), desfechos com dados incompletos (viés de atrito), relatório seletivo de desfechos (viés de relatório) e outras fontes de viés atribuindo um julgamento de baixo, alto ou indeterminado risco.¹⁴

3- Resultados

3.1- Seleção dos artigos

Etapa I: Resultados da base de dados

A partir das bases de dados de buscas bibliográficas e da pesquisa manual utilizada na presente revisão sistemática integrativa, foram encontrados no total 428 artigos. A remoção dos duplicados (critério de exclusão) resultou num total de 400 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos 35 artigos foram selecionados para análise posterior, 17 artigos foram excluídos, porque foram considerados como irrelevantes ou porque não satisfizeram os critérios de inclusão, perfazendo assim um total de 18 artigos.

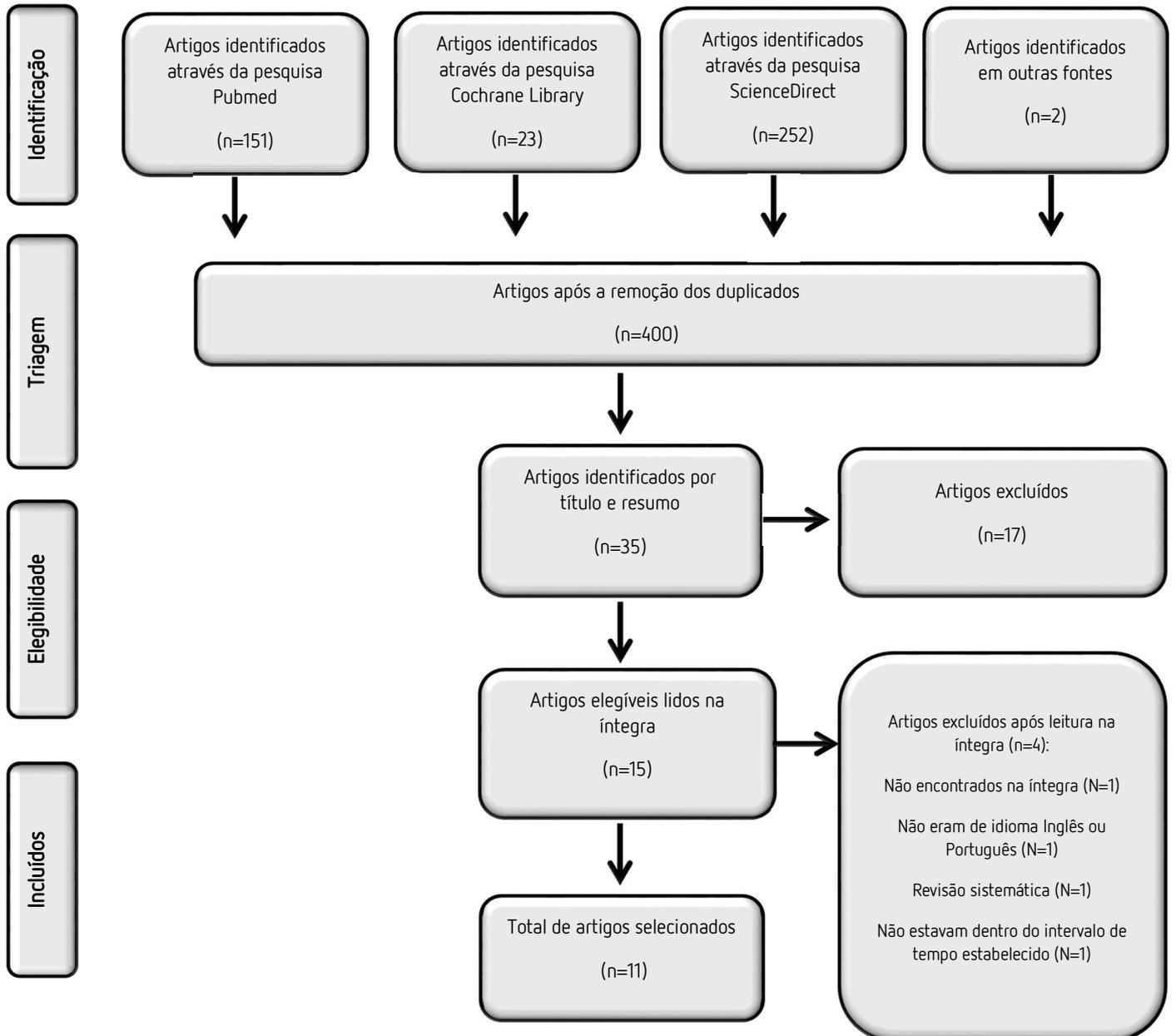
Etapa II: Revisão dos artigos

Os 15 artigos foram lidos na íntegra e avaliados individualmente quanto à elegibilidade, dos quais foram selecionados 11 artigos.

Etapa III: Artigos incluídos

Finalmente, 11 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática integrativa. O processo de seleção dos artigos é ilustrado no diagrama de fluxo PRISMA. (Figura 1)

Figura 1- Diagrama de fluxo PRISMA



3.2- Características dos estudos incluídos

3.2.1- Ano de publicação

Relativamente ao período de publicação, o ano de 2012 registou maior número de artigos sobre o tema em questão, apresentado 4 artigos (36,4%), o ano 2011, 2013 e 2014 com 2 artigos cada (18,2%) e, por fim o ano 2015 com um artigo (9,1%). Não foram selecionados artigos dos anos 2010,2016,2017,2018,2019 e 2020. A figura 2 mostra a distribuição relativamente aos anos de publicação.

Ano de publicação

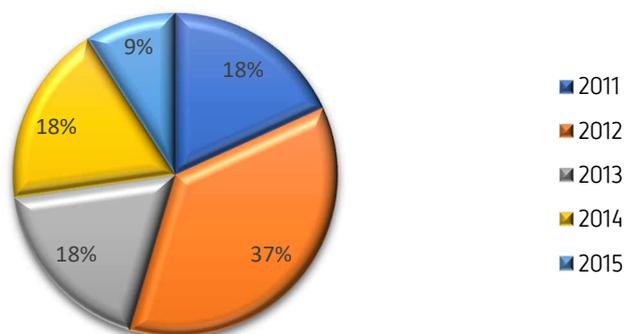


Figura 2-Distribuição por ano de publicação dos artigos incluídos

3.2.2-Tipo de estudo

Quanto ao tipo de estudos dos artigos avaliados, 3 são observacionais (27,3%), 4 são estudos utilizando modelos animais (36,4%), 2 são estudos clínicos randomizados (18,2%) e 2 são estudos *in vitro* (18,2%).

Tipo de estudo



Figura 3- Distribuição quanto ao tipo de estudo

Da análise do conteúdo dos artigos selecionados para esta revisão sistemática integrativa emergiram 4 categorias de estudo: teorias do movimento, fases do movimento ortodôntico, biomarcadores (mediadores inflamatórios, mediadores de formação óssea e mediadores de reabsorção óssea) e reabsorção radicular. Os dados estão apresentados na tabela 3.

Dos 11 artigos de estudos clínicos, oito (72,7%) investigaram o papel dos biomarcadores durante o movimento ortodôntico, dois estudos (18,2%) avaliaram a reabsorção radicular e um estudo (9,1%) analisou as fases do movimento ortodôntico.

Categorias de estudo

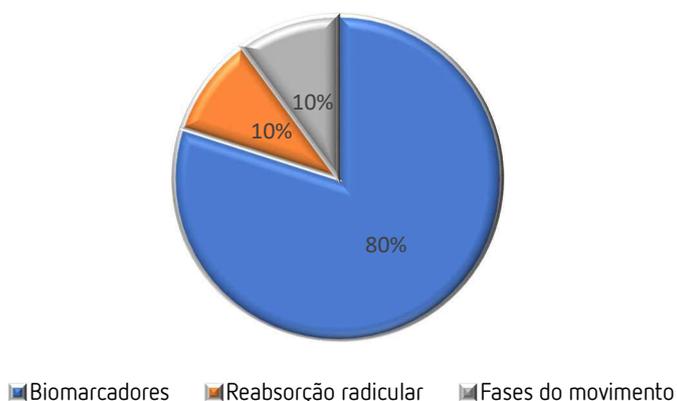


Figura 4- Distribuição das categorias de estudo

3.2.3- Características dos estudos em animais

Tabela 3- Características dos estudos em animais

Características dos estudos em animais								
Autor (ano)	Características da amostra				Características da intervenção			
	Modelo animal:	Tamanho da amostra	Sexo dos animais:	Método de comparação:	Peça dentária:	Tipo de material:	Força:	Período de observação:
Kim JY et al. (2011) ¹⁵	Rato: Sprague-Dawley	20 Ratos	Animais machos	Design experimental de boca dividida	Primeiros molares superiores	Mola helicoidal de Níquel-Titânio	100 g	4 Momentos de observação
Taddei SR et al. (2012) ¹⁸	Camundongos do tipo selvagem C57BL6/J	-----	-----	Design experimental de boca dividida	Maxila superior direita (desde os incisivos ao primeiro molar superior direito)	Mola helicoidal de Níquel-Titânio	0.10; 0.25; 0.35 e 0.50 N	4 Momentos de observação
Hayashi N et al. (2012) ¹⁷	Rato: Wistar	15 Ratos.	Animais machos	Design experimental de boca dividida.	Primeiros molares superiores	Mola helicoidal de aço inoxidável	10 ou 50 g	Um momento de observação
Alikhani M et al. (2014) ¹⁶	Ratos: Sprague-Dawley	245 Ratos	Animais machos	Um grupo controle de animais que não receberam um aparelho	Primeiros molares superiores	Mola helicoidal de Sentalloy	3,10,25,50 e 100 cN	5 Momentos de observação

3.2.4- Características dos estudos em humanos

Tabela 4- Características dos estudos em humanos

Características dos estudos em humanos										
Autor (ano)	Características da amostra				Características da intervenção					
	Tamanho da amostra:	Sexo:	Idade:	Método de comparação:	Peça dentária	Força		Saúde gengival e oral	GCF	
						Nível	Tipo		Período	Técnica
Aras B et al. (2011) ²⁰	32 Pacientes	Pacientes masculinos e femininos	12-18 anos	Design experimental de boca dividida	Pré-molares superiores	150 g	Força contínua	-----	-----	-----
Grant M et al. (2012) ²³	21 Pacientes	-----	12-20 anos	Design experimental de boca dividida	Pré-molares superiores	100 g	-----	Registo do índice de placa e sangramento	Antes, 4 horas, 7 e 42 dias após aplicação do aparelho ortodôntico	Tiras de papel absorvente (Periopaper) e Periotron 8000
Flórez-Moreno GA et al. (2013) ²²	20 Pacientes	Pacientes masculinos e femininos	-----	Design experimental de boca dividida	-----	---	Força contínua e intermitente	-----	-----	-----
Barbieri G et al. (2013) ¹⁹	10 Pacientes	Pacientes masculinos e femininos	20-50 anos	Design experimental de boca dividida	Entre o 2º pré-molar e 1º molar	----	-----	Profilaxia supragengival	Antes, 24 horas e 7 dias após aplicação do aparelho ortodôntico	Tiras de papel absorvente (Periopaper) e Periotron 8000.
Ford H et al. (2014) ²¹	13 Pacientes	Sexo masculino	11-18 anos	Design experimental	Incisivos centrais superiores	-----	-----	Registo do índice de placa e	Antes, 1 hora e 3-4 dias após aplicação	Tiras de papel absorvente



				de boca dividida	e inferiores aos segundos molares superiores			sangramento	do aparelho ortodôntico	(Periopaper) e Periotron 8000
--	--	--	--	------------------	--	--	--	-------------	-------------------------	-------------------------------

3.2.4- Característica dos estudos *in vitro*

Tabela 5- Característica dos estudos *in vitro*

Características dos estudos <i>in vitro</i>				
Autor (ano)	Características da amostra		Características da intervenção	
	Tipo celular		Nível de força	Técnica estatística
Mayahara K et al. (2012) ²⁴	Osteoblastos e monócitos, macrófagos.		2,0 g por 24 horas.	Análise de variância (ANOVA).
Nettelhoff L et al. (2015) ²⁵	Osteoblastos e fibroblastos.		2,0 cN por 12 horas.	Análise de variância (ANOVA).

3.3- Análise da qualidade

A avaliação do risco de viés nos estudos elegíveis foi analisada de acordo com critérios detalhados no Manual da Colaboração Cochrane (RoB 2.0 e ROBINS-I) e pela SYRCLE'S para os estudos randomizados, observacionais e estudos em animais, respetivamente. Estas avaliações foram realizadas por dois investigadores de forma independente e suas divergências resolvidas por consenso.

O risco de viés de uma forma geral, para todos os tipos de estudos randomizados²⁰, observacionais (incluindo *in vitro*)^{21,22,23,24,25} e estudos em animais^{15,16,17,18} foi de baixo a moderado nos diferentes domínios avaliados. Ocorreu uma exceção de um estudo clínico randomizado¹⁹ em que no domínio de viés de seleção e viés de deteção apresentaram elevado risco, pois os pacientes, profissionais e avaliadores tiveram conhecimento da intervenção.

A análise metodológica de cada estudo está resumida nas figuras 3, 4 e 5.

Figura 5-Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos randomizados incluídos nesta revisão pela ferramenta RoB 2.0, apresentados pelos nomes dos autores e ano dos estudos com o respetivo resultado em cada item da avaliação.

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Cegamento dos participantes e profissionais (viés de performance)	Cegamento dos avaliadores de desfecho (viés de deteção)	Desfechos incompletos (viés de attrito)	Viés na mensuração dos resultados	Relato de desfecho seletivo (viés de relato)	Outras fontes de viés
Aras B et al. (2011)	+	+	?	?	?	+	?	+
Barbieri G et al. (2013)	?	+	+	+	?	?	?	+

	Risco baixo		Risco indeterminado		Risco alto
---	-------------	---	---------------------	---	------------

Figura 6-Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos observacionais e estudos *in vitro* incluídos nesta revisão pela ferramenta ROBINS-I, apresentados pelos nomes dos autores e ano dos estudos com o respetivo resultado em cada item da avaliação.

	Viés devido a confusão	Viés na seleção dos participantes do estudo	Viés na classificação de intervenções	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido à falta de dados	Viés na mensuração dos resultados	Viés na seleção do resultado relatado
Flórez-Moreno GA et al. (2013)	+	+	+	+	+	+	?
Ford H et al. (2014)	+	+	+	?	+	?	?
Grant M et al. (2012)	?	?	?	?	+	?	?
Mayahara K et al. (2012)	?	+	?	?	+	?	?
Nettelhoff L et al. (2015)	+	?	+	?	?	?	?

● Risco baixo ● Risco moderado ● Risco

Figura 7-Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos em animais incluídos nesta revisão pela ferramenta SYRCLE'S, apresentados pelos nomes dos autores e ano dos estudos com o respetivo resultado em cada item da avaliação.

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Características basais (viés de seleção)	Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Habituação aleatória	Cegamento (viés de desempenho)	Avaliação dos resultados aleatórios (viés de deteção)	Cegamento (viés de deteção)	Desfechos com dados incompletos (viés de atrito)	Relatório seletivo de desfechos (viés de relatório)	Outras fontes de viés
Alikhani M et al. (2014)	?	+	?	?	?	?	?	?	?	+
Hayashi N et al. (2012)	?	+	?	+	?	?	?	+	+	+
Kim J et al. (2011)	?	+	+	?	+	?	+	+	?	+
Taddei S et al. (2012)	?	+	?	?	?	?	?	?	+	+

● Risco baixo ● Risco indeterminado ● Risco alto

3.4- Resultados dos estudos individuais

Os resultados mais pertinentes encontrados em cada estudo foram extraídos e agrupados em quatro categorias e subsequentemente foram organizados numa tabela de forma a propiciar uma análise mais dinâmica, interativa e estruturada. (Tabela 3)

Tabela 6- Dados e resultados extraídos dos estudos incluídos.

Autor (ano) Tipo de estudo:	Título do artigo:	Objetivos:	Participantes	Resultados				Fases do movimento	Teorias do movimento
				Mediadores Inflamatórios	Mediadores de reabsorção óssea	Mediadores de formação óssea	Reabsorção radicular		
Aras B et al. (2011) ²⁰ Estudo clínico prospectivo randomizado	"Physical properties of root cementum: Part 23. Effects of 2 or 3 weekly reactivated continuous or intermittent orthodontic forces on root resorption and tooth movement: A microcomputed tomography study"	Comparar os efeitos de 2 períodos de reativação de forças intermitentes e controladas na reabsorção radicular durante movimento ortodôntico.	População: humanos Tamanho da amostra: 32 pacientes Método: 2 grupos divididos aleatoriamente: grupo 2 W (duas reativações semanais) e grupo 3W (3 reativações semanais)	-----	-----	-----	Forças contínuas > reabsorção que intermitentes nos dois grupos (p<0.05). Grupo 2W no lado de tensão diferenças significativas: mesio-distal (P<0.05) e mesio-lingual (P<0.05). Forças contínuas > movimento do que intermitentes.	-----	-----
Kim JY et al. (2011) ¹⁵ Estudo utilizando modelos animais	"Localization of osteopontin and osterix in periodontal tissue during orthodontic tooth movement in rats"	Avaliar a localização da Osteopontina (OPN) e Osterix no tecido periodontal quando sujeitos a uma força pesada.	População: animais Tamanho da amostra: 20 ratos machos Método: molas de níquel-titânio fechadas para criar uma força de 100g nos primeiros molares superiores.	-----	-----	Lado de tensão: Osterix superior no dia 14 e OPN nos dias 3 e 7 na superfície do osso alveolar. Lado de compressão: Osterix superior nos dias 3 e 7 e OPN atividade nos osteócitos e osteoblastos nos dias 10 e 14.	-----	-----	



Mayahara K et al. (2012) ²⁴ Estudo <i>in vitro</i>.	"Osteoblasts stimulate osteoclastogenesis via RANKL expression more strongly than periodontal ligament cells do in response to PGE2"	Comparar a diferença na osteoclastogénese e entre as células do ligamento periodontal humano e os osteoblastos humanos normais sujeitos à PGE2.	População: células do LP de pré-molares de 14 pacientes. Tamanho da amostra: - Métodos: células (do LP e osteoblastos) cultivadas e expostas a PGE2.	Cox-2: > após 24 horas. PGE2: > a expressão de RANKL e < o OPG nos osteoblastos em relação as células do LP. M-CSF: > nos osteoblastos do que células do LP, após 48 horas.	TRAP- células do LP sem diferenças. Osteoblastos > quando expostas PGE2.	-----	-----	-----	-----
Grant M et al. (2012) ²³ Estudo longitudinal controlado.	"Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement"	Apurar as alterações das citocinas e dos biomarcadores do metabolismo ósseo e tecidual no líquido crevicular gengival (GCF) durante tratamento ortodôntico.	População: humanos Tamanho da amostra: 20 pacientes Método: amostra do GCF recolhidas após 4 horas, 7 dias e 42 dias.	Local de tensão: > IL-1 β , IL-8 e TNF- α após 7 e 42 dias; IL-6 > após 4 horas. Local de compressão: > IL-1 β , IL-8 e TNF- α após 4 horas.	Lado de tensão: TIMP1 e 2 > a 4, 7 e 42 dias. RANKL > após 42 dias. Lado de compressão: MMP-9 > após 7 e 42 dias. TIMP1 e 2 > às 4 horas e 7 dias, respetivamente. RANKL/OPG >.	OPG: não foram encontradas diferenças significativas.	-----	Primeira fase: 24 horas a 2 dias. Segunda fase: 20-30 dias. (hialinização) Terceira fase: aceleração do movimento.	-----
Hayashi N et al. (2012) ¹⁷ Estudo utilizando modelos animais	"T-helper 17 cells mediate the osteo/odontoclastogenesis induced by excessive orthodontic forces"	Investigar o papel dos linfócitos Th17 e Interleucina (IL) -17 na reabsorção óssea durante o movimento ortodôntico.	População: animais Tamanho da amostra: 15 ratos machos. Método: mola helicoidal aço inoxidável. Força de 10 ou 50g.	TH17, IL17, IL-17R e IL-6: > com uma força de 50g em comparação com o grupo de 10g e grupo controle. IL-17 > a libertação de IL-6 das células do LP.	-----	-----	Força 10 g: TRAP raramente apareciam. Força 50g: > lacunas de reabsorção com odontoclastos TRAP-positivos.	-----	-----



				<p>Fibroblastos: quando sujeitos a uma força de 10g e 50g tornaram-se grosseiros e irregulares com capilares sanguíneos comprimidos em relação ao grupo controle, neste eram relativamente densos e alinhados horizontalmente.</p>					
<p>Taddei SR et al. (2012) ¹⁸</p> <p>Estudo utilizando modelos animais</p>	<p>“Experimental model of tooth movement in mice: A standardized protocol for studying bone remodelling under compression and tensile strains”</p>	<p>Investigar a expressão de marcadores de reabsorção e deposição óssea nos locais de tensão e de compressão.</p>	<p>População: animais Tamanho da amostra: - Método: mola helicoidal níquel-titânio com força de 0.10;0.25;0.35 e 0.50N.</p>	<p>IL-10 - > lado de tensão após 72 horas. TNF- α: >no lado de compressão.</p>	<p>Catepsina K: foi significativamente superior no lado de compressão. RANKL, RANK e MMP-13: foram observados em maior quantidade no lado de tensão e compressão em relação ao grupo controle. O RANKL apresentou um aumento nos níveis às 12 horas. Os níveis de RANK e MMP-13, atingiram o</p>	<p>Runx2, Osteocalcina e OPG: foram superiores no lado de tensão.</p>	<p>A força 0.35 N foi considerada a ideal para o movimento ortodôntico em ratos sem provocar efeitos colaterais (com a força 50 N houve reabsorção radicular significativa).</p>	-----	-----



					pico às 72 horas.				
Barbieri G et al. (2013) ¹⁹ Estudo clínico randomizado	“Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement”	Avaliar os níveis de OPG, RANKL, OPN, TGF- β 1 GCF de dentes submetidos a forças ortodônticas.	População: humanos Tamanho da amostra: 10 pacientes Método: recolha do GCF antes, 24 horas e 7 dias após colocação do aparelho.	-----	RANKL - observou-se diferenças significativas entre os locais de tensão, compressão e grupo controle, após 7 dias.	OPG - < local de compressão após 24 horas. TGF- β1 - > local de compressão após 7 dias.	-----	-----	-----
Flórez-Moreno GA et al. (2013) ²² Estudo Longitudinal prospetivo	“Time-related changes in salivary levels of the osteotropic factors sRANKL and OPG through orthodontic tooth movement”	Relacionar as concentrações salivares de OPG e RANKL com as diferentes fases do movimento ortodôntico.	População: humanos Tamanho da amostra: 20 pacientes Método: Recolha da saliva antes da colocação do aparelho e após 24-48 horas, 2,5 e 8 semanas	-----	RANKL .	OPG	-----	Força inicial (24-48 horas): < do RANKL e do OPG e > relação RANKL/OPG Após 2 semanas: > RANKL e do OPG, < relação RANKL/OPG. Períodos mais longos: < RANKL e do OPG, > relação RANKL/OPG	-----
Alikhani M et al. (2014) ¹⁶ Estudo utilizando modelos animais	“Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement”	Investigar a expressão e atividade de marcadores inflamatórios expostos a diferentes magnitudes de forças ortodônticas.	População: animais Tamanho da amostra: 245 ratos Método: divididos em 5 grupos submetidos a diferentes forças: 3;10;25;50 e 100 cN.	TNF-α : > todos os grupos, mas não se constatou diferenças quando sujeitos a uma força de 10 a 100 cN no dia 1 e nos dias 3 e 7 diminuiram.	RANKL : > quando sujeitos a uma força de 25,50 e 100 cN em comparação com os grupos de 3 e 10 cN, porém entre eles não se encontrou	-----	-----	-----	-----



				IL-1: < nos dias 3 e 7. CCL2 e CCL3: > para todos os grupos, no entanto, entre os grupos de força 25,50 e 100 cN não foram encontradas diferenças significativas.	diferenças significativas Catepsina K: Estimulou o aumento do número de osteoclastos no grupo experimental em comparação ao grupo controle.				
Ford H et al. (2014) ²¹ Estudo longitudinal	“Nitric oxide in human gingival crevicular fluid after orthodontic force application”	Explorar os níveis de óxido nítrico antes e depois da aplicação de uma força ortodôntica contínua, através da GCF em pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico.	População: humanos Tamanho da amostra: 13 pacientes Método: recolha do GCF antes da aplicação da força e após 1 hora e 3-4 dias.	Lado de tensão: No > 3-4 dias. Lado de compressão: NO > 1 hora.	-----	-----	-----	-----	-----
Nettelhoff L et al. (2015) ²⁵ Estudo experimental in vitro	“Influence of mechanical compression on human periodontal ligament fibroblasts and osteoblasts”	Investigar e comparar as alterações nos fibroblastos do LP e dos osteoblastos após aplicação de uma força compressiva de diferente magnitude in vitro.	População: células (fibroblastos e osteoblastos). Tamanho da amostra: - Método: as células foram expostas a uma força compressiva.	Osteoblastos e Fibroblastos: A força compressiva (FC) diminui viabilidade, principalmente nos osteoblastos.	MMP-8: aumentou nos fibroblastos, contudo nos osteoblastos os valores não foram significativos.	ALP: aumentou 5% nos fibroblastos e 10% nos osteoblastos. OCN: não foi afetada pela FC. RANKL/OPG: a relação aumentou em ambas as	-----	-----	-----



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

						<p>linhas celulares. OPN: elevada nos osteoblastos e verificou-se uma redução nos fibroblastos. TIMP-1: foi fortemente reduzida nos fibroblastos de maneira dependente da força. MMP-8: foi superior nos fibroblastos do que nos osteoblastos</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

4-Discussão

Esta revisão sistemática integrativa teve como objetivo debater a temática da biologia do movimento dentário ortodôntico, abordando as alterações biológicas que ocorrem nas diferentes estruturas do periodonto, bem como analisar as várias teorias e efeito dos mediadores químicos envolvidos no movimento, recorrendo a evidências recolhidas em estudos realizados em humanos, animais e *in vitro*.

4.1- Mediadores (Biomarcadores) químicos

Os resultados extraídos dos estudos incluídos confirmaram uma expressão diferencial dos marcadores inflamatórios, marcadores de reabsorção óssea e marcadores de formação óssea durante a remodelação óssea, criando um ambiente positivo para a formação óssea (lado de tensão) e reabsorção óssea (lado de compressão).^{18,23}

Na maioria dos estudos, não se observaram alterações significativas destes marcadores nos locais de controle, sugerindo que estes só são expressos quando ocorrem alterações significativas no periodonto.

As reações celulares e teciduais iniciam-se logo na fase inicial do movimento, imediatamente após aplicação da força, ocorrendo a compressão e alongamento das fibras e células do ligamento periodontal.²³ Estudos em animais demonstraram que as fibras e os fibroblastos tornam-se espessos e irregulares, com capilares sanguíneos comprimidos no lado de compressão¹⁷ e no lado de tensão ocorre o alongamento das fibras e das células do LP, também com capilares sanguíneos expandidos.¹⁵

A maioria dos estudos com humanos^{19,21,23} analisaram o fluido crevicular gengival para investigar uma variedade de biomarcadores envolvidos no movimento dentário ortodôntico. O GCF é um exsudato inflamatório mediado osmoticamente, presente no sulco gengival.¹⁹

Os mediadores inflamatórios, como citocinas IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF- α apresentaram níveis aumentado às 4 horas e 42 dias após aplicação do aparelho ortodôntico, principalmente no lado de tensão.²³ Estas citocinas pró-inflamatórias são produzidas por osteoblastos, fibroblastos e macrófagos que respondem ao stress mecânico e induzem uma resposta inflamatória prolongada, este facto é consistente com os dados obtidos no estudo anterior²³, onde por consequência da vasodilatação recrutam células do sistema imunológico, como leucócitos, que vão participar ativamente na remodelação óssea.^{10,23}

Os níveis de óxido nítrico aumentaram após uma hora no lado de pressão, enquanto no lado de tensão só se detetou após 3–4 dias, este aumenta a permeabilidade vascular, permitindo a entrada de monócitos que são importantes para o processo de remodelação óssea.²¹

Os resultados obtidos por Grant et al. (2012), nos seus estudos com animais, foram inconsistentes em relação às evidências encontradas nos estudos em humanos, relativamente à citocina TNF- α , pois nestes ela encontrava-se aumentada no lado de compressão.²³

Os osteoclastos são derivados de precursores de monócitos/macrófagos no processo de osteoclastogénese, que depende da interação do RANK, do RANKL e do OPG.^{5,10} Os níveis de RANKL foram observados em maior concentração no lado de pressão após 4 dias e 42 dias.²³ Relativamente, aos níveis de OPG, estes aumentaram passados 4 dias e também, foram detetados no lado de pressão, contudo a sua expressão é mais pronunciada no lado de tensão.²² Tanto a concentração de RANKL como o OPG, diminuíram passadas 24 horas e atingiram o seu pico no período de 8 semanas.²² Estes dados sugerem que os mediadores OPG estão mais associados a locais de formação óssea enquanto que o RANKL estão mais relacionados a locais de reabsorção óssea.¹⁹ Os resultados obtidos nos estudos com humanos foram corroborados num estudo com animais.¹⁸

Nos estudos *in vitro*, investigaram a influência da exposição de PGE2 nos mediadores envolvidos na reabsorção e formação óssea, verificando que esta aumentou

significativamente a expressão de RANKL nos osteoblastos do que nas células do LP e teve um efeito negativo no OPG, diminuído as suas concentrações.²⁴

Taddei et al. (2012)¹⁸ e Kim et al (2011).¹⁵, nos seus estudos com animais verificaram um aumento significativo dos níveis de Runx2, osteocalcina¹⁸, osterix e osteopontina¹⁵ no lado de tensão, estes resultados comprovam que maiores concentrações de marcadores de osteoblastos e mediadores de formação óssea se encontram no lado de tensão em comparação com o lado de compressão.

Ainda, dentro dos mediadores de reabsorção óssea, encontramos as MMPs que são protéases produzidas por fibroblastos e osteoblastos que degradam a matriz extracelular^{23,25}. Tanto nos estudos com animais¹⁸, com humanos²³ e *in vitro*²⁵ estas encontravam-se em maiores concentrações no lado de compressão.

A atividade das MMPs, são equilibradas pela produção de TIMPs, que se ligam às MMPs inibindo a sua atividade proteolítica e, conseqüentemente, limitando a degradação da matriz extracelular²⁵. Foram detetados níveis superiores de TIMPs nos locais de tensão a 4, 7 e 42 dias após a aplicação da força²³. Um estudo *in vitro* realizado pelos autores Nettelhoff et al (2015)., observaram que são principalmente os fibroblastos responsáveis pelo aumento de MMPs e TIMPs após a aplicação de uma força compressiva, quando comparados com os osteoblastos.²⁵

4.2- Reabsorção Radicular

Durante o movimento dentário ortodôntico é necessário considerar fatores como magnitude, duração, direção e tipo de força, visto que podem desenvolver efeitos secundários, como por exemplo, a reabsorção radicular.⁹

Aras et al. (2011), observaram através dos seus estudos, que embora forças contínuas produzissem movimentos mais rápidos, essas provocaram maior reabsorção do que forças intermitentes.²⁰

Estudos em animais avaliaram a relação da magnitude da força com a estimulação dos diferentes mediadores. Os níveis de RANKL e quimiocinas (CCL2 e CCL3) submetidos a

uma força de 25, 50 e 100 cN, às 12 horas, apresentavam concentrações superiores do que os grupos de 3 e 10cN, porém entre eles não se encontrou diferenças significativas.¹⁶

Hayashi et al. (2012)¹⁷, observaram que os animais sujeitos a uma força de 50 g muitas lacunas de reabsorção com odontoclastos apareciam na superfície radicular em relação ao grupo submetido a 10g e grupo controle. Verificou-se também, um aumento acentuado de IL-17,IL-17R, que são citocinas que estimulam a diferenciação de odontoclastos, nos grupos de 50g.¹⁷

Estes dados fornecem informações de que aplicação de uma força superior não aumenta atividade dos mediadores, não podendo assim, aumentar a taxa de movimento e apenas expor o dente a um risco aumentado de efeitos colaterais.¹⁶

4.3- Fases do movimento ortodôntico

Flórez-Moreno et al. (2013)²², observaram que na fase inicial (24–48 horas) a relação RANKL/OPG aumentou relativamente à linha base. Após duas semanas esta relação diminui, principalmente ao grande aumento de OPG. Em períodos mais longos, a relação da proporção RANKL/OPG aumentou novamente.²²

Estes resultados são consistentes com as fases descritas por Burstone em 1962 (cit.in Asiry (2018),¹⁰, Grant et al. (2012)²³,Hisham et al. (2011)⁹,Flórez-Moreno (2013) et al.²²) onde na fase inicial devido à hipoxia e isquemia provocada pela aplicação da força leva a uma redução dos níveis de RANKL e OPG, de modo que a relação RANKL/OPG muda a favor da osteoclastogênese. Na segunda fase, há uma diminuição desta relação, pois o movimento só continuará quando o tecido necrótico ou hialinizado seja removido. Em consequência, há um aumento do RANKL/OPG que coincide com o aumento da taxa de movimentação dentária observada na fase de aceleração e na fase linear, esta fase representa a quarta fase que é apoiada por alguns autores, que defendem que as fases do movimento dividem-se em quatro e não três fases.²²

4.4- Teorias do movimento ortodôntico

Relativamente as teorias do movimento ortodôntico, estas serão discutidas tendo como base artigos de revisão de literatura.

Atualmente existe duas teorias mais aceitas pela comunidade científica que ajudam a clarificar os mecanismos envolvidos no movimento dentário ortodôntico, a teoria bioelétrica e a teoria pressão-tensão.^{9,10}

A teoria bioelétrica, foi proposta por Bassett e Becker em 1962 (cit.in Asiry (2018)¹⁰), segundo esta, quando se aplica uma força o osso sofre uma deformação e são libertados sinais piezoelétricos. Estes provocam alterações no ligamento periodontal e no osso estimulando a atividade osteoblástica e osteoclástica ocorrendo, assim, o movimento dentário.¹⁰

Asiry (2018)¹⁰ cita o trabalho de Zengo et al. de 1974, que através das suas experiências demonstram que a área com carga eletronegativa é identificada com níveis elevados de atividade osteoclástica, ao passo que a área de carga eletropositiva é caracterizada por níveis elevados de atividade osteoblástica.

A teoria pressão-tensão é a teoria clássica mais aceita, esta propõe que sinais químicos, ao invés de sinais elétricos, como estímulo para diferenciação celular. Quando uma força fisiológica é aplicada sobre o dente, esta muda de posição no espaço ocupado pelo ligamento periodontal, resultando em duas regiões distintas, uma região de compressão e outra de tensão. Enquanto o fluxo sanguíneo diminui no lado da compressão, no lado de tensão é mantido ou aumentado. Verifica-se a libertação de agentes biologicamente ativos, como prostaglandinas, citocinas e outros mensageiros químicos. Estes afetam de maneira diferente as atividades celulares no lado de compressão e no lado de tensão, promovendo a reabsorção óssea e formação óssea, respetivamente.^{5,9,10}

A remodelação do ligamento periodontal e do osso alveolar podem ser influenciados pela magnitude da força, uma vez que forças pesadas cortam o fluxo sanguíneo, resultando em morte celular sob compressão (hialinização) e desta forma, pode ocorrer um atraso no recrutamento/diferenciação dos osteoclastos.^{5,9,10}

Não existe um consenso da comunidade científica em relação às teorias do movimento. Esta revisão sistemática concorda que a teoria pressão-tensão é a que melhor explica o movimento dentário ortodôntico, pois a teoria bioelétrica não apresenta evidências conclusivas sobre a natureza biológica do mecanismo deste tipo de movimento.

As duas teorias não são incompatíveis nem se excluem mutuamente, pelo contrário complementam-se uma à outra.

5-Limitações

Esta revisão sistemática integrativa apresenta algumas limitações. A primeira limitação deve-se ao facto do número de artigos seleccionados poder ser reduzido, resultante do processo de seleção dos artigos, já que estes foram seleccionados no intervalo de tempo 2010 a 2020. Um período de referência maior incluiria mais estudos, mas o nosso objetivo centrou-se em identificar evidências mais recentes sobre a biologia do movimento ortodôntico, o que ao incluir artigos anteriores ao ano de 2010 não refletiria o conhecimento mais recente do tema em questão.

A limitação do idioma, inglês e português, pode ter contribuído para a perda de alguns artigos potencialmente relevantes. Contudo a língua inglesa é irrefutavelmente a língua universal e a maioria dos artigos encontrados ao longo da pesquisa encontravam-se nesse idioma. Assim, consideramos este parâmetro o menos problemático e condicionante.

A própria metodologia e estratégia de busca utilizada, apesar de abrangente, pode ter excluído artigos relevantes, embora tenhamos recorrido a bases de dados diferentes como PubMed, Cochrane Library e ScienceDirect. Este problema foi minimizado ao pesquisar-se as referências bibliográficas dos estudos seleccionados e ainda, através de uma pesquisa manual, a verificação recorrendo a livros que estavam de acordo com a temática em questão.

Relativamente aos estudos incluídos, também encontramos algumas limitações. Embora uma grande variedade de mediadores tenha sido utilizada, poucos artigos focaram os mesmos mediadores, de forma que os resultados precisaram de ser interpretados com prudência. Outra limitação é o facto de os estudos não terem a mesma população alvo ou alguns deles o tamanho da amostra ser reduzido. Além disso, uma análise de estudos realizados em animais tem de considerar as diferenças fisiológicas.

Nos estudos que recolheram o GCF, é necessário ter em conta que os níveis de mediadores presentes neste fluido podem não ser indicativos apenas da atividade de compressão ou tensão, pois este é um fluido que circula livremente no sulco gengival.

O resultado da avaliação do risco de viés é importante, pois mostrou a qualidade dos estudos elegíveis. Esta avaliação foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada tipo de estudo, tendo no entanto um estudo¹⁹ sido classificado como de elevado risco de viés e ter sido incluído, pois, na nossa perspetiva, o facto de não existir cegamento dos participantes, profissionais e avaliadores, estes terem conhecimento da intervenção não iria influenciar o resultado final.

Embora os resultados desta revisão sistemática não aborem todas as alterações biológicas que ocorrem durante o movimento dentário ortodôntico, esta visão sistemática e integrativa reúne um conjunto importante e abrangente de conhecimentos teóricos que ajudam a compreender melhor os processos envolvidos neste tema explorado.

Até à data, não se tem conhecimento de uma revisão sistemática publicada nesta temática e embora com algumas limitações, esta representa um passo importante na tentativa de sintetizar informações úteis para auxiliar uma prática clínica, contribuindo como base fundamental para o sucesso clínico.

4-Conclusão

Esta revisão sistemática integrativa, possibilitou sintetizar e analisar a literatura sobre a biologia do movimento ortodôntico, de forma a compreender melhor o conjunto de fenómenos celulares, químicos e moleculares envolvidos no movimento, combinando dados da literatura teórica e empírica.

Os resultados observados nos artigos incluídos possibilitaram concluir que se trata de um processo complexo, envolvendo uma resposta de adaptação do periodonto, em que um conjunto variável de mediadores se encontra em diferentes concentrações. No lado de tensão, observa-se um aumento de mediadores de formação óssea como IL-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , TIMPs, entre outros e no lado de compressão predomina o aumento de mediadores associados à reabsorção óssea como o RANKL, RANK, OPG, MMPs, entre outros. O

conhecimento destes fenómenos celulares e mecanismos, pode levar a um tratamento ortodôntico mais eficaz e evitar efeitos indesejáveis, como a reabsorção radicular.

A realização de mais estudos sobre esta temática iria contribuir para uma resposta mais robusta à questão norteadora desta revisão, já que as evidências até agora encontradas centram-se sobretudo em estudos realizados em animais, tornando as possíveis investigações em humanos fundamentais para uma melhor e exata compreensão dos fenómenos envolvidos no movimento ortodôntico.

6- Referências Bibliográficas

1. Thiesen G, Rego M. A MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA ORTODÔNTICA – PARTE I: Aspectos histológicos e biomecânicos. Rev da Assoc Paul Espec em Ortod e Ortop Facial. 2005;3:110–21.
2. Resorption R, Evidences S. Reabsorção Radicular e Tratamento Ortodôntico: Mitos e Evidências Científicas. 2004;9(51):292–309.
3. Constantino GI, Cristina R, Oliveira G, Gobbi RC, Torchi SDEO. E A REABSORÇÃO RADICULAR ORTHODONTIC TREATMENT AND ROOT RESORPTION. 2017;29.
4. Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M, Kawata T, Matsuda Y, Terao A, et al. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. Eur J Orthod. 2012 Jun;34(3):350–6.
5. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko C-C. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. Kaohsiung J Med Sci. 2018 Apr;34(4):207–14.
6. Roscoe MG, Meira JBC, Cattaneo PM. Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod its Const Soc Am Board Orthod. 2015 May;147(5):610–26.
7. Currell SD, Liaw A, Blackmore Grant PD, Esterman A, Nimmo A. Orthodontic mechanotherapies and their influence on external root resorption: A systematic review. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod its Const Soc Am Board Orthod. 2019 Mar;155(3):313–29.
8. Krishnan V, Sanford RL, Davidovitch Z. Tooth movement biology and laboratory experiments: How useful are they to orthodontic practitioners? Semin Orthod [Internet]. 2017;23(4):373–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1073874617300415>
9. Hisham S, Ariffin Z, Yamamoto Z, Abidin Z, Megat R, Wahab A, et al. Cellular and

Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. 2011;1788–803.

10. Asiry MA. Saudi Journal of Biological Sciences Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. Saudi J Biol Sci [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.03.008>
11. Theodorou CI, Kuijpers-Jagtman AM, Bronkhorst EM, Wagener FADTG. Optimal force magnitude for bodily orthodontic tooth movement with fixed appliances: A systematic review. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod its Const Soc Am Board Orthod. 2019 Nov;156(5):582–92.
12. Sterne JAC et al. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. BMJ (in Press [Internet]. 2019;(July):1–24. Available from: <https://methods.cochrane.org/>
13. Cochrane. Cochrane; ROBINS-I_detailed_guidance. 2016;(October):1–53. Available from: <https://drive.google.com/file/d/0B7lQVI0kum0kenNOSGktSnNHTEE/view>
14. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014;14(1):1–9.
15. Kim JY, Kim BI, Jue SS, Park JH, Shin JW. Localization of osteopontin and osterix in periodontal tissue during orthodontic tooth movement in rats. Angle Orthod. 2012;82(1):107–14.
16. Alikhani M, Alyami B, Lee IS, Almoammar S, Vongthongleur T, Alikhani M, et al. Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement. Orthod Craniofac Res. 2015;18(S1):8–17.
17. Hayashi N, Yamaguchi M, Nakajima R, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. T-helper 17 cells mediate the osteo/odontoclastogenesis induced by excessive orthodontic forces. Oral Dis. 2012;18(4):375–88.
18. Taddei SR de A, Moura AP, Andrade I, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira MM, et al. Experimental model of tooth movement in mice: A standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains. J Biomech.



19. Barbieri G, Solano P, Alarcón JA, Vernal R, Rios-Lugo J, Sanz M, et al. Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2013;83(1):63–9.
20. Aras B, Cheng LL, Turk T, Elekdag-Turk S, Jones AS, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 23. Effects of 2 or 3 weekly reactivated continuous or intermittent orthodontic forces on root resorption and tooth movement: A microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2012;141(2):e29–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.07.018>
21. Ford H, Suri S, Nilforoushan D, Manolson M, Gong SG. Nitric oxide in human gingival crevicular fluid after orthodontic force application. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2014;59(11):1211–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.07.015>
22. Flórez-Moreno GA, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI. Time-related changes in salivary levels of the osteotropic factors sRANKL and OPG through orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;143(1):92–100.
23. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):644–51.
24. Mayahara K, Yamaguchi A, Takenouchi H, Kariya T, Taguchi H, Shimizu N. Osteoblasts stimulate osteoclastogenesis via RANKL expression more strongly than periodontal ligament cells do in response to PGE2. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2012;57(10):1377–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996912002518>
25. Nettelhoff L, Grimm S, Jacobs C, Walter C, Pabst AM, Goldschmitt J, et al. Influence of mechanical compression on human periodontal ligament fibroblasts and osteoblasts. *Clin Oral Investig.* 2016;20(3):621–9.