EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

AS METALOPROTEINASES NO MOVIMENTO DENTÁRIO ORTODÔNTICO: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho submetido por
Elaine Ortiz Ramos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2023

EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

AS METALOPROTEINASES NO MOVIMENTO DENTÁRIO ORTODÔNTICO: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho submetido por
Elaine Ortiz Ramos
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Madalena Oom

e coorientado por

Prof. Doutor Pedro Mariano Pereira

outubro de 2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de aproveitar este momento para expressar minha sincera gratidão aos Prof. Dra. Madalena Oomn e Prof Dr. Pedro Mariano pelo valioso apoio e orientação durante todo o processo de desenvolvimento da minha pesquisa. Sua dedicação, apoio e conhecimento foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a toda a equipe da Faculdade Egas Moniz School of Health and Science por fornecer uma experiência educacional excecional e enriquecedora ao longo do meu período como estudante.

Agradeço a todos os professores, funcionários e colegas por tornarem minha jornada educacional tão significativa e transformadora.

Desejo expressar minha profunda gratidão em primeiro lugar a Deus, por conceder-me o dom da vida e renovar minhas energias ao longo destes cinco anos desafiadores. Agradeço pela força que Ele me ajudou, sustentando-me e fortalecendo-me ao longo dessa jornada que não tem sido fácil. Dedico a Deus esta tese e minha jornada na formação como médica dentista.

Quero expressar um agradecimento especial ao meu marido, Ricardo Ramos, pelo apoio inabalável que me concedeu. Ele esteve presente emocionalmente e psicologicamente, cuidando também do nosso filho quando eu não pude estar presente. Reconheço que muitas vezes ele teve que abrir mão de suas próprias atividades para cuidar do nosso filho.

Agradeço de coração ao meu querido filho, Vicente Ramos, que é minha fonte diária de força. Mesmo sendo criança, ele sempre teve a compreensão diante da minha ausência. Seu constante apoio e compreensão diante das minhas dificuldades têm sido inestimáveis. Espero sinceramente que eu esteja sendo um exemplo de experiência, resiliência e perseverança para ele, e que ele compreenda a importância de nunca desistir dos seus próprios sonhos.

Expresso minha sincera gratidão à minha mãe, Mariza de Sousa, pela constante força e apoio. Mesmo estando distante fisicamente, ela sempre esteve ao meu lado, oferecendo palavras de encorajamento e orações em meu nome

RESUMO

As metaloproteinases de matriz (MMP) são enzimas cruciais no processo de movimentação ortodôntica porque desempenham um papel importante na remodelação do tecido periodontal e permitem a reabsorção e formação de tecido ósseo durante o tratamento ortodôntico. Estas enzimas pertencem à família das protéases e estão envolvidas na degradação e remodelação da matriz extracelular (MEC) que envolve os dentes e tecidos circundantes.

As forças aplicadas aos dentes durante a ortodontia causam uma resposta inflamatória local nos tecidos periodontais. Isso libera citocinas e fatores de crescimento que estimulam a atividade das metaloproteinases. Vários tipos de metaloproteinases estão envolvidos no processo de movimentação ortodôntica, incluindo colagenases, gelatinases e estromelisinas.

Devido à importância da participação das MMP durante o movimento dentário ortodôntico essa revisão narrativa descreve o comportamento dessas enzimas, além de apresentar uma visão geral da sua função, regulação, ativação e inibição. Essa tese teve como objetivo rever a evidência atual sobre o envolvimento das metalopeptidases no movimento dentário ortodôntico.

Palavra-chave: Metaloproteinases, fluido crevicular gengival, movimento dentário ortodôntico

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are crucial enzymes in the orthodontic movement process, as they play an important role in the remodelling of periodontal tissue and enable the resorption and formation of bone tissue during orthodontic treatment. These enzymes belong to the protease family and are involved in the degradation and remodelling of the extracellular matrix (ECM) that surrounds the teeth and adjacent tissues.

The forces applied to the teeth during orthodontics cause a local inflammatory response in the periodontal tissues. This releases cytokines and growth factors that stimulate the activity of metalloproteinases. Several types of metalloproteinases are involved in the orthodontic movement process, including collagenase, gelatinase and stromelysin.

Due to the importance of the participation of MMP during orthodontic tooth movement, this narrative review describes the behaviour of these enzymes, as well as providing an overview of their function, regulation, activation and inhibition. This thesis aimed to review the current evidence on the involvement of metallopeptidases in orthodontic tooth movement.

Keywords: Metalloproteinases, gingival crevicular fluid, orthodontic tooth movement

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO 11

1.1 Contextualização 11

1.2 Objetivo 12

1.3 Metodologia 12

2 DESENVOLVIMENTO 13

2.1 Metaloproteinases 13

2.2 Metaloproteinases no movimento ortodôntico 19

2.2.1 Níveis expressos de MMP nos estudos *in vitro* 20

2.2.2 Níveis de expressão de MMP nos estudos in vivo 22

2.3 Fluido crevicular gengival 24

2.4 Movimento dentário ortodôntico 24

2.4.1 Teorias do movimento ortodôntico 25

2.4.1.1 Teoria Bioelétrica 25

2.4.1.2 A Teoria da Pressão e Tensão no movimento ortodôntico 26

2.4.2 Fases da movimentação ortodôntica 29

2.4.3 Comportamento dos mediadores inflamatórios durante a movimentação ortodôntica 30

2.5 Aspetos morfofisiológicos periodontais no movimento dentário ortodôntico 32

2.5.1 Resposta da gengiva no movimento ortodôntico 33

2.5.2 Resposta do osso alveolar no movimento ortodôntico 34

2.5.3 Resposta do ligamento periodontal no movimento ortodôntico 36

2.5.4 Resposta do cemento ao movimento ortodôntico 37

3 CONCLUSÃO 39

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de domínio de membros da família MMP (Adaptado de Sanyal et al., 2022) 15

Figura 2 - Estrutura das colagenases, gelatinases, matrilisinas e MT-MMP (Adaptado de Das et al., 2021) 16

Figura 3 – Controlo biológico das MMP (adaptado de Cawston, 1996) 18

Figura 4 - A Teoria da Pressão e Tensão no movimento ortodôntico (Adaptado de André, 2019) 27

Figura 5 - Esquema ilustrativo das fases do movimento ortodôntico (Adaptado de Ferreira, 1999) 31

Figura 6 – Anatomia do dente (adaptado de Villa, 2017) 33

LISTA DE SIGLAS

AINES- Anti-inflamatórios não esteroidais

AKT- Proteína quinase B

AP-1- Ativador de proteína- 1

α 2M- α2 macroglobulina

COX- Cicloxigenase

CTS- Força de tensão de tração cíclica

EGR- 1- Proteína 1 de resposta de crescimento precoce

EGF- Fator de crescimento epidérmico

ERK- Quinase reguladas por sinais extracelulares

FCG- Fluído crevicular gengival

FGF- Fator de crescimento de fibroblastos

FSS- Fluído stresse de cisalhamento

FOO- Força ortodôntica ótima

HPX- Hemopexia

IL- Interleucinas

LC- Lado de compressão

LP- Ligamento periodontal

LT- Lado de tensão

MAPK- Proteína quinase ativada por mitogénio

mARN- Ácido ribonucleico mensageiro

M-CSF- Fator estimulador de colônias de macrófagos

MDO- Movimentação dentária ortodôntica

MEC- Matriz extracelular

MMP- Metaloproteinases de matriz

MT-MMP- Metaloproteinases de matriz do tipo membrana

NF-kB- Fator nuclear kappa B

OPG- Osteoprotegerina

PG- Prostaglandinas

PI- 3K- Fosfatidilinositol 3 quinase

RANK- Recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL- Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

SDS- Docedil sulfato de sódio

STS- Força de tensão de tração estática

TGF-β- Fator de crescimento transformador-β

TIMP- Inibidores teciduais de metaloproteinases

TNF-α- Fator de necrose tumoral alfa

VEGF- Fator de crescimento vascular endotelial

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A ortodontia é uma especialidade da medicina dentária cujo objetivo é corrigir más oclusões dentofaciais. O tratamento ortodôntico visa conseguir isso através da aplicação de força nos dentes, resultando na movimentação dentária ortodôntica (MDO). Essas forças ativam as células periodontais e ósseas, iniciando um processo de remodelação tecidual e de reabsorção óssea. Este processo envolve múltiplas moléculas, incluindo metaloproteinases de matriz (Canavarro et al., 2013).

As metaloproteinases de matriz (MMP) são enzimas com capacidade de degradar a matriz extracelular, desempenhando um papel importante na reabsorção óssea, remodelamento do ligamento periodontal e no reequilíbrio das forças biomecânicas no processo de MDO. A sua atividade é regulada por inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP) (Navarro et al., 2006). Estudos demonstram que as metaloproteinases mais associadas ao MDO são as MMP -1, -2, -8, -9 e -13 (Behm, Nemec, Weissinger, et al., 2021; Cantarella et al., 2006).

A atividade das MMP e de outros mediadores inflamatórios podem ser realizadas através da análise do fluido gengival. Este método é considerado simples, não invasivo e permite estudar a resposta celular do ligamento periodontal durante o tratamento ortodôntico (Apajalahti et al., 2003; Ingman et al., 2005).

Esta revisão narrativa pretende rever as MMP envolvidas na movimentação ortodôntica. Essas enzimas restruturam o colagénio e degradam as outras proteínas da matriz extracelular (MEC) de colagénio no ligamento periodontal (LP) (Nyman et al., 2011).

1.2 Objetivo

Rever a evidência atual sobre o envolvimento das metalopeptidases na movimentação dentária ortodôntica.

1.3 Metodologia

Realizou-se uma revisão bibliográfica na base eletrónica Google Académico, Scielo e PubMed sendo preferencialmente utilizados estudos publicados nos últimos 20 anos. A estratégia de busca foi realizada por meio da utilização das palavras-chave: metaloproteinases, fluido crevicular gengival e movimento dentário ortodôntico. Considerou-se apenas trabalhos publicados em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Metaloproteinases

O primeiro registo de metaloproteinases de matriz (MMP) foi documentado por Jerome Gros e Charles Lapierre em 1962. Eles identificaram uma enzima ativa em culturas de pele com a capacidade de degradar o colagénio tipo I. As MMP, da família das Metzincinas, representam um conjunto de enzimas endopeptídases envolvidas na manipulação da matriz extracelular (MEC), abrangendo elementos como o colagénio, proteoglicanos, fibronectina, laminina e outras proteínas da matriz (Gross & Lapiere, 1962; Hannas et al., 2007).

As MMP encarregam-se de realizar um papel importante na degradação de vários componentes da MEC, pois são um componente biológico regulado diretamente por outras metaloproteinases e pelos seus inibidores (Raffetto & Khalil, 2008; Visse & Nagase, 2003).

As MMP possuem a capacidade de clivar colagénios intersticiais na sua estrutura de tripla hélice nativa. Isso significa que elas conseguem quebrar as fibras de colagénio presentes na matriz extracelular nas suas unidades constituintes (Kalajzic et al., 2014). A MEC é constituída por diversas frações mistas de proteínas e polissacarídeos arranjadas em redes, que desempenham várias funções morfológicas e patológicas. Esses tecidos fornecem uma base adequada para o crescimento, diferenciação e função de diferentes tipos de células presentes no corpo (Ribeiro et al., 2008).

Assim, as MMP participam de vários processos biológicos, como a cicatrização de feridas, remodelação tecidual, desenvolvimento embrionário e resposta inflamatória (Amălinei et al., 2007). A regulação dessas enzimas é feita através de vários mecanismos, tais como a regulação da expressão genética, a presença de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP) e a interação com outras proteínas (Amălinei et al., 2007; Tallant et al., 2010).

No entanto, a atividade excessiva ou desregulada das MMP pode estar associada a diversas patologias, tais como artrite, fibrose, cancro, endometriose, feridas, doenças vasculares (como aterosclerose, aneurismas, hipertensão, pré-eclâmpsia) e outras

doenças. Dada a influência direta dessas enzimas na progressão das doenças, é muito importante e essencial que haja desenvolvimento de novos TIMP mais eficazes para regular a atividade das MMP (Tallant et al., 2010).

As MMP são produzidas na forma de zimogénio (Pró-MMP) e ativadas no meio extracelular pela remoção proteolítica da região pró-peptídica amino- terminal (Cui et al., 2017). Essas enzimas possuem o ião zinco (Zn++) em sua região catalítica e a existência do ião cálcio (Ca++) é crucial para sua estabilidade e eficácia (Raffetto & Khalil, 2008; Tallant et al., 2010).

A produção dessas proteínases é influenciada por estímulos particulares e pode ocorrer tanto nas células presentes no tecido conjuntivo, fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos e células musculares durante o processo de regeneração e desenvolvimento tecidual, quanto nas células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos em resposta a situações de lesão tecidual, remodelação tecidual e durante eventos inflamatórios (Navarro et al., 2006).

A estrutura básica da MMP consiste em quatro domínios comuns a diferentes enzimas (Figura 1):

- O pró-domínio regula à atividade enzimática da MMP, sendo geralmente removido durante a secreção, convertendo a forma inativa da enzima na sua forma ativa. Esse domínio faz parte do processo de "troca de cisteína" e contém uma cisteína conservada que interage com o zinco no sítio ativo, impedindo a ligação e a clivagem do substrato, mantendo uma enzima inativa (T. Klein & Bischoff, 2011);

- A atividade de degradação da MEC é atribuída ao domínio catalítico/forma ativa, compostos por uma folha β de cinco cadeias e três hélices α. Esse domínio também contém três iões de cálcio com função estrutural, e possui o sítio ativo da enzima constituído por um átomo de zinco (Zn++) circundante. Esse átomo de zinco se liga a três histidinas, formando o domínio de ligação ao zinco (Bildt et al., 2009);

- O domínio de ligação de zinco (HexxHxxGxxH) é a ligação essencial para a atividade das MMP, sendo o zinco um cofator indispensável presente no sítio ativo da enzima. Ele desempenha um papel fundamental na manutenção dos resíduos de aminoácidos do sítio ativo numa configuração adequada para a ligação e degradação dos substratos (Tallant et al., 2010);

E por fim o domínio da hemopexina, formado por quatro folhas β e exerce uma função importante na especificidade de certas MMP (Vandooren et al., 2013).

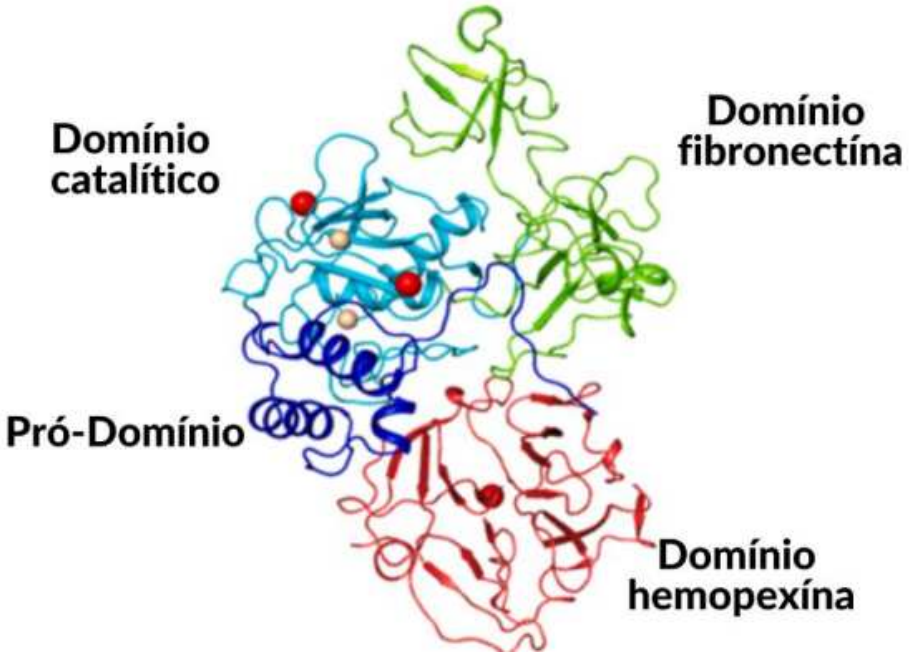

Figura 1: Estruturas de domínio de membros da família MMP (Adaptado de Sanyal et al., 2022).

Uma MMP típica consiste num pró-peptídeo de aproximadamente 80 aminoácidos, um domínio catalítico de metaloproteinases em torno de 170 aminoácidos, um peptídeo ligante de comprimento variável (conhecido como "região de dobradiça") e um domínio de hemopexina (HPX) com cerca de 200 aminoácidos. No entanto, existem algumas exceções a esta estrutura. Como as MMP-7 (matrilisina 1), MMP-26 (matrilisina 2) e MMP-23 que não possuem um peptídeo ligante e um domínio HPX (Figura 2). Além disso, a proteína MMP-23 apresenta um domínio exclusivo com uma maior quantidade de cisteínas e um domínio semelhante ao da imunoglobulina, seguido por um domínio de metaloproteinases (T. Klein & Bischoff, 2011; Maskos et al., 2007; Nagase & Woessner, 1999; Tallant et al., 2010).

Atualmente são conhecidas cerca de 20 MMP em humanos. Essas enzimas são agrupadas em seis categorias distintas com base nas suas sequências, organização dos domínios e preferência de substratos. Essas categorias incluem as colagenases (MMP-1, -8 e -13), as gelatinases ou colagenases do tipo IV (MMP-2 e -9), as estromelisinas (MMP-3, -07 e -10), as matrilisinas (MMP-7 e -26), como MMP do tipo membrana

(MMP-14, -15, -16, -17 e -24) e outros tipos (MMP-12, -19, -20, -22 e -27) (Cantarella et al., 2006; Navarro et al., 2006).

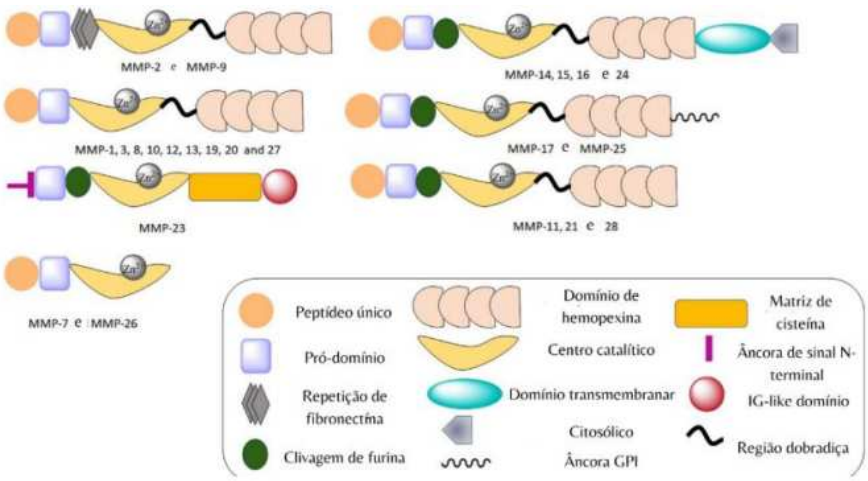

Figura 2 - Estrutura das colagenases, gelatinases, matrilisinas e MT-MMP (Adaptado de Das et al., 2021)

Vários mecanismos estão envolvidos na regulação da atividade da MMP (Figura 3) e podem ser organizados nos seguintes níveis: transcrição genética, ativação e inibição pelo TIMP e pela proteína α2-macroglobulina (α2M) (Raffetto & Khalil, 2008).

No que diz respeito a transcrição genética, o nível basal de expressão genética e a estabilidade do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) são afetados quando ocorre a remodelação da MEC. Isso ocorre devido a ação de alguns fatores tais como as citocinas, interleucina (IL-1), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), o fator de crescimento epitelial (EGF), as hormonas e as interações célula-célula (Klein et al., 2004).

Já a ativação da MMP ocorre quando há a clivagem de seu terminal amino, que permite que o ião zinco fique disponível para interação com os substratos (Pires, 2014). Essa clivagem ocorre graças à ação de enzimas serino-protéases, como a plasmina e a uroquinase, que estão presentes no plasma ou nos tecidos. Essas enzimas removem o domínio pró-peptídeo, desencadeando assim a ativação autocatalítica do MMP (Hannas et al., 2007).

Existem duas MMP que não são ativadas da forma descrita anteriormente: as MMP do tipo membrana (MT-MMP) e a pro MMP-2. A primeira tem a sua ativação dentro da célula antes de ser transportada para a superfície celular. E a segunda não

contém um aminoácido básico necessário para ser ativada por esse método (Klein et al., 2004).

Para que ocorra a ativação das MMP em meio *in vitro*, podem ser utilizadas substâncias não proteolíticas, tais como a glutationa, o tiol e o dodecil sulfato de sódio (SDS), além de substâncias caotrópicas e oxigénio reativo (Nagase et al., 2006).

Outros fatores podem favorecer os processos de ativação das MMP, tanto in *vivo* quanto *in vitro*. O pH baixo e a alta temperatura são alguns desses fatores (Nagase et al., 2006; Visse & Nagase, 2003).

Quando se trata de regular a MMP através da sua inibição, a forma endógena mais comum ocorre através dos TIMP e da α2-macroglobulina (α2M). Os componentes dos TIMP são divididos em duas partes distintas. A primeira parte é chamada de domínio N-terminal e consiste em cerca de 125 aminoácidos. A segunda parte é chamada de domínio C-terminal e é composta por cerca de 65 aminoácidos (Nagase et al., 2006; Raffetto & Khalil, 2008). Cada uma dessas partes possui três pontes dissulfeto em sua estrutura molecular. É importante destacar que o domínio N-terminal tem a função de inibir as MMP e é capaz de realizar essa inibição mesmo sem a presença do domínio C-terminal (Raffetto & Khalil, 2008). Os TIMP inibem a MMP por ligarem-se de forma competitiva ao centro ativo da enzima (Raffetto & Khalil, 2008).

Existem quatro formas diferentes de TIMP (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4), e a sua função é evitar um excesso de degradação da matriz extracelular, o que poderia resultar em patologias ligadas à perda de integridade dos tecidos (Nagase & Woessner, 1999).

A α2M é um inibidor inespecífico da protéase normalmente encontrado no plasma. A sua organização estrutural possibilita a sua ligação ao sítio ativo da MMP, induzindo assim a sua atividade catalítica. Após a clivagem, a α2M sofre uma mudança conformacional que permite a captura da MMP e exposição do seu próprio domínio recetor. Todo o complexo é então rapidamente absorvido por endocitose. Observou-se também que α2M também pode capturar MMP inativas (Klein et al., 2004).

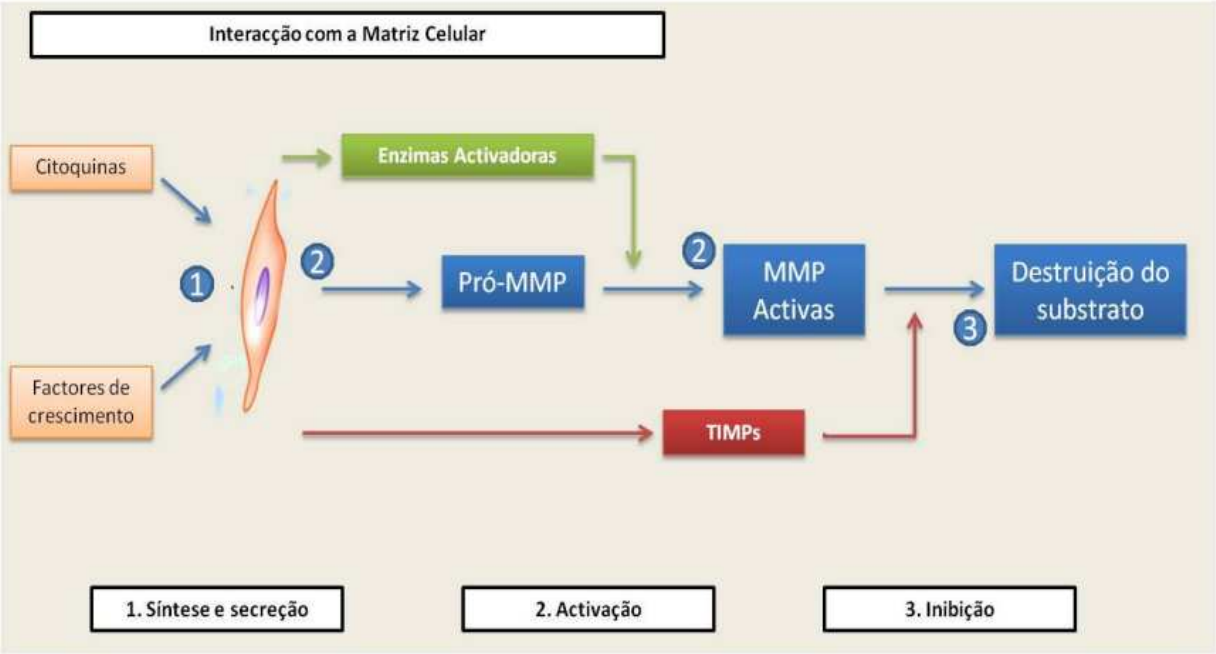

Figura 3 – Controlo biológico das MMP (adaptado de Cawston, 1996).

A sinalização das MMP é um processo complexo e regulado que envolve múltiplas vias e interações entre diferentes moléculas, incluindo a via do fator nuclear kappa B (NF-kB), a proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK) e a via de sinalização de fosfatidilinositol-3-quinase (PI 3K) /Akt (Domeij et al., 2002).

A via do NF-κB é um fator de transcrição que controla a expressão de diversas proteínas, incluindo da MMP. A ativação do NF-κB normalmente ocorre através da ativação do inibidor do complexo kappa quinase (IKK), que degrada e libera fatores de transcrição NF-κB no núcleo da célula. No núcleo, o NF-κB liga-se aos elementos de resposta do NF-κB nos promotores do gene e induz a expressão de MMP (Aquino, 2014).

As MAPK são quinases que participam na transdução de sinais intracelulares. A ativação das MAPK pode ocorrer de diversas formas, como por exemplo através da via do recetor de fator de crescimento epidérmico (EGF) e a via do recetor de fator de necrose tumoral (TNF). Quando ativada, a MAPK é capaz de induzir fatores de transcrição, como o AP-1, que se ligam aos promotores dos genes das metaloproteinases (MMP) e regulam a expressão desses genes (Domeij et al., 2002).

A PI3K é uma enzima que desempenha uma função importante na sinalização celular, ativando a quinase Akt. A ativação da via PI3K/Akt pode ocorrer através da ligação de fatores de crescimento a seus recetores na membrana celular. A via PI3K/Akt

pode regular a expressão das MMP por meio da modulação de fatores de transcrição (Choi et al., 2004).

Além dessas vias de sinalização, outras vias, como a via do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e a via do fator de crescimento transformador-β (TGF-β), também foram implicadas na regulação das MMP (Kook et al., 2011).

2.2 Metaloproteinases no movimento ortodôntico

O MDO é um processo biológico onde ocorre desequilíbrio a nível dos tecidos e das células, resultando na libertação dos mediadores inflamatórios estimulados pela força mecânica (Maló et al., 2014). Esta reação é caracterizada por alterações nas estruturas celulares e vasculares do tecido periodontal e estimula a expressão de substâncias biologicamente ativas, como enzimas e citocinas (Takahashi et al., 2003). Esses estímulos mecânicos desencadeiam a ativação das células do LP, que passam a secretar MMP para permitir a remodelação da matriz extracelular. Segundo Silva et al. (2018), as metaloproteinases desempenham papel essencial na degradação da MEC, possibilitando a remodelação do ligamento periodontal, a reabsorção e nova formação óssea.

Durante o processo de movimentação ortodôntica, as MMP são secretadas principalmente por fibroblastos, osteoblastos e osteoclastos, que são células ativas dos tecidos periodontais (Matos et al., 2012).

Os fibroblastos, que representam as células mais prevalentes no ligamento periodontal, possuem uma função fundamental na remodelação das fibras desse ligamento. Além da sua capacidade de produzir colagénio, eles também têm a capacidade de secretar as MMP (Matos et al., 2012).

Os osteoblastos são responsáveis pela síntese e pela deposição de novo osso, enquanto os osteoclastos realizam a reabsorção óssea (Feller et al., 2015). A atividade das MMP, realizada pelos osteoblastos, permite a manipulação da MEC circundante, liberando fatores de crescimento e iniciando a formação óssea (Feller et al., 2015).

A manutenção da integridade tecidual durante o processo de movimentação ortodôntica depende do equilíbrio entre MMP e TIMP (Hannas et al., 2007). Durante o MDO, observa-se um aumento dos TIMP, o que indica que altos níveis de TIMP nas áreas

sujeitas a stresse desempenham um papel essencial na prevenção da manipulação excessiva da MEC (Visse & Nagase, 2003).

Diversas pesquisas exploraram a função das metaloproteinases no contexto do movimento ortodôntico, abrangendo estudos tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Canavarro et al., 2013; Narimiya et al., 2017; Nemoto et al., 2010; Takahashi et al., 2003). A seguir estes estudos serão analisados a fim de compreender o comportamento destas enzimas.

2.2.1 Níveis expressos de MMP nos estudos *in vitro*

Nos últimos dez anos foram encontrados catorze estudos *in vitro* elaborados com o intuito de identificar as MMP relacionadas ao movimento ortodôntico. Foram aplicadas várias técnicas para avaliar como as MMP-1, -2, -3, -8, -12 e -13, estão expressas nesses movimentos.

Dois estudos investigaram a atividade da expressão da MMP-1. O estudo realizado por Lisboa et al. (2013) observou o aumento da produção de MMP-1 em fibroblastos periodontais humanos cultivados num modelo quando uma força mecânica é aplicada. Em contraste, o estudo realizado por Behm et al. (2021) concluiu que a MMP-1 apresentou o efeito oposto (diminuiu) quando foram aplicadas forças mecânicas.

Quatro estudos examinaram a expressão da MMP-2. Dois desses estudos relataram um aumento na expressão, enquanto os outros dois observaram uma diminuição na MMP-2, conforme indicado a seguir:

No estudo de Chen et al. (2013) constatou-se que a exposição ao alongamento mecânico durante um período de 24 a 72 horas resultou num aumento significativo na expressão da MMP-2. Esse é um tipo de estimulação mecânica apropriada para ser explorada na regeneração periodontal e na engenharia dos tecidos do ligamento. De forma consistente com o resultado citado anteriormente, no estudo de Lisboa et al. (2013), também foi notado um aumento na atividade da MMP-2 em resposta à aplicação de força mecânica em comparação com os níveis basais.

Em contraste, o estudo de Behm et al. (2021) apresentou resultados discordantes, devido à aplicação de força mecânica levar uma diminuição na expressão do MMP-2 em comparação com os níveis anteriores. Em conformidade com o estudo acima, o estudo

conduzido por Zheng et al. (2019), concluiu que a expressão da MMP-2 foi reduzida nas células do ligamento periodontal após uma avaliação de 4 horas sob a influência do stresse de cisalhamento de fluido (FSS). Esse tipo de stresse é frequentemente gerado durante a mastigação, fala ou movimento dentário.

Dois estudos comprovaram o aumento na expressão da MMP- 3: a pesquisa de Lisboa et al. (2013) registou um aumento na MMP-3 em fibroblastos periodontais num modelo de força mecânica e o estudo realizado por Tantilertanant et al.(2019) que também indicou um aumento na expressão de MMP-3 devido à aplicação de força de tração cíclica, usada para modular as respostas fisiológicas das células do ligamento periodontal. Esse aumento na expressão de MMP-3 foi apresentado especialmente quando o aparelho multibracket foi combinado com as forças oclusais.

Foram examinados cinco estudos que abordaram a MMP-8. Dentre esses estudos, três observaram uma expressão positiva, um apresentou efeito não mensurável e, por último, um estudo relatou uma resposta negativa. Estes estudos estão descritos abaixo:

No estudo realizado por Jacobs et al (2014) a expressão da MMP-8 aumentou significativamente quando submetida a força de tensão de tração estática (STS), que se refere a uma situação em que um objeto ou estrutura está sujeito a forças de tração, mas permanece em equilíbrio estático, ou seja, não está se movendo. Por outro lado, o TIMP-1 apresentou aumento quando estimulado pela STS resultando numa relação TIMP-1/MMP-1 mais alta. O estudo realizado por Jacobs et al. (2018) concluiu que houve um aumento na produção da enzima MMP-8 quando aplicada uma força de tensão de tração cíclica (CTS) que envolve uma variação da tensão num material ou estrutura quando submetida a cargas de tração ao longo do tempo. Além disso, a síntese da proteína TIMP-1 foi ampliada em todas as condições sob CTS. Em concordância, o estudo de Nettelhoff et al. (2016) também apresentou aumento na regulação positiva da síntese de MMP-8.

Contrariando esses estudos, a investigação de Schröder et al. (2020) constatou que não houve efeitos significantes na MMP-8 no lado de tensão de tração. E o estudo realizado por Ma et al., (2015) também registou uma regulação negativa da MMP-8 relativamente ao controlo após 24h de estiramento.

Foi realizado um estudo por Narimiya et al. (2017) para avaliar a atividade da MMP-12, onde concluíram que a tensão de tração ortodôntica regula positivamente a expressão de MMP-12 na zona de tensão do ligamento periodontal.

Num estudo conduzido por Proff et al. (2014) para investigar a expressão da MMP-13, foi concluído que o stresse mecânico, aplicado por meio de uma carga compressiva estática simulando força ortodôntica exerceu um efeito positivo na regulação dos genes relacionados à osteoclastogénese e a remodelação óssea.

A análise dos artigos revelou divergências nos resultados, com alguns artigos apresentando aumento da MMP e outros não registando alteração ou até mesmo diminuição da enzima. Isso pode ser devido a utilização de métodos de avaliação distintos entre os vários tipos de estudo, com tipos de força diferentes, aplicadas de forma estática ou cíclica, com intensidades e durações variáveis.

2.2.2 Níveis de expressão de MMP nos estudos in vivo

Foram analisados nove artigos publicados nos últimos 10 anos que investigaram o papel das MMP no movimento ortodôntico por meio de estudos *in vivo*. Constatou-se que as MMP -1, -2, -3, -8, -9, -13 e -14 são expressas no fluido gengival crevicular durante o processo de movimentação dentária ortodôntica.

O estudo realizado por Zhang et al. (2020) pesquisou os níveis de expressão das MMP-1-2-3-8-14. Foi observado que todas essas MMP aumentaram em ambos os lados de tensão e compressão dos dentes estudados e retornaram ao nível basal 3 meses após o início do tratamento ortodôntico. Em concordância, o estudo realizado por Elgezawi et al. (2022) constatou que os níveis de expressão das MMP-1 e MMP-8 aumentaram num amplo intervalo de tempo após tratamento ortodôntico, tendo um aumento tanto na zona de pressão quanto no lado de compressão, sendo maior o aumento no LC. Em conformidade, o estudo de Sioustis et al. (2021) concluiu que estatisticamente a MMP-8 teve forte correlação, pois apresentou um aumento significativo após a colocação, uma semana após e durante o tratamento ortodôntico.

Contrariando os estudos acima, a pesquisa de Shirozaki et al. (2020) demonstrou que durante o tratamento ortodôntico o aumento da MMP-8 não foi estatisticamente significativo durantes os primeiros 12 meses. Enquanto isso, no estudo de Navarrete et al. (2023), a expressão de MMP-8 não variou durante os 2 anos de tratamento ortodôntico.

Os níveis de expressão da MMP-9 foram investigados num total de seis estudos. Cinco desses estudos relataram um aumento significativo na sua expressão, enquanto um

estudo não conseguiu detetar a expressão da MMP-9. Essas pesquisas e as suas conclusões estão listadas a seguir:

O estudo realizado por Alikhani et al. (2018) concluiu que os níveis de marcadores de citocinas e de MMP-09 aumentaram em ambos os grupos etários nos dias 1, 7 e 14, mas esses aumentos foram mais pronunciados em adultos em comparação com adolescentes. Notavelmente, a velocidade do MDO foi significativamente menor em adultos quando comparada a velocidade em adolescentes ao longo do período de estudo de 56 dias.

A pesquisa de Zhang et al. (2020) constatou que a MMP- 9 teve aumento em ambos os lados de tensão (LT) e lado compressão (LC) dos dentes estudados e retornou ao nível basal depois de 3 meses do início do tratamento ortodôntico. Em concordância, o estudo de Surlin et al. (2014) observou um aumento significativo na expressão de MMP-9, porém não apresentando expressão significativa nos períodos de 1, 4 e 8 horas, mas sim depois de 24 a 72 horas após ativação do aparelho ortodôntico. Em consonância, o estudo realizado por Grant et al. (2013) concluiu que nas áreas sob tensão próxima aos caninos, houve um aumento significativo da MMP-9 e TIMP 1 e 2 em todos os períodos após a aplicação da força. Enquanto isso, nas áreas sob compressão, houve aumento na MMP-9 após 7 e 42 dias.

Sioustis et al. (2021) identificaram uma correlação significativa, porém moderada, dos níveis de MMP-09, tendo um aumento após colocação do aparelho ortodôntico e uma diminuição após um mês do tratamento ortodôntico. Contudo, o estudo realizado por Rody et al. (2014) não conseguiu detetar alterações na expressão de MMP-9.

Foram examinados dois estudos para analisar a expressão da MMP-13, sendo que o estudo conduzido por Zhang et al. (2020) observou que a MMP-13 teve um aumento tanto no lado sob tensão quanto no lado sob compressão dos dentes estudados, retornando ao nível basal 3 meses depois. No estudo realizado por Elgezawi et al. (2022), as MM - 13 também tiveram um aumento significativo em ambos os lados de reabsorção e aposição do MDO.

A análise dos estudos acima revelou uma considerável diversidade nos dentes analisados, nos dispositivos ortodônticos empregados, nas durações das forças aplicadas, nas idades dos indivíduos e nos grupos de controle adotados. No entanto, observou-se que os níveis de expressão das MMP foram principalmente aumentados pela aplicação de forças ortodônticas ao longo de um amplo período após o início do tratamento, tanto nas áreas de compressão quanto de tensão.

2.3 Fluido crevicular gengival

Para se estudar as várias moléculas envolvidas no MDO em humanos, pode-se recorrer ao fluido crevicular gengival (FCG) que contem uma infinidade de mediadores inflamatórios, enzimas e produtos de degradação da MEC que estão presentes nos tecidos periodontais e de onde facilmente podem ser coletadas amostras. O FCG é encontrado no sulco gengival e consiste num exsudato com conteúdo inflamatório, regulado osmoticamente (Barbieri et al., 2013).

O FCG é uma fonte de informações sobre a resposta biológica ao movimento ortodôntico e pode ser coletado e analisado para monitorar a atividade das MMP e outros mediadores inflamatórios. Essa análise pode fornecer informações valiosas sobre a eficácia do tratamento ortodôntico e auxiliar na identificação de potenciais complicações, como reabsorção radicular excessiva (Canavarro et al., 2013).

A recolha do volume de FCG é geralmente efetuada através da inserção de uma tira de papel no sulco gengival, permitindo que o fluido se acumule por um curto período, em geral, cerca de 30 segundos. Este volume pode ser medido utilizando um instrumento denominado Peritron (aparelho eletrónico de medição) (Griffiths, 2003).

Neste sentido, várias investigações têm procurado compreender os mecanismos moleculares afetados pelo movimento dos dentes em ortodontia, realizando análises bioquímicas do fluido crevicular gengival e de marcadores relacionados com a reabsorção óssea, nomeadamente a interleucina-1ß, interleucina-6, interleucina-8, prostaglandina E2, fator de necrose tumoral-α, substância P e ß-glucuronidase (Dudic et al., 2006; Uematsu et al., 1996).

2.4 Movimento dentário ortodôntico

O MDO ocorre quando é aplicada uma força externa que interfere no equilíbrio fisiológico do complexo dentofacial (Kanzaki et al., 2002). A movimentação ortodôntica pode ser definida como a aplicação de força nos dentes resultando na compressão de uma estrutura fibrosa localizada entre o dente e o osso alveolar, o ligamento periodontal (LP). O LP é responsável por sustentar o dente no tecido ósseo e também por transmitir as forças aplicadas durante o movimento ortodôntico, que por sua vez estimula a

remodelação óssea subjacente (Thiesen, 2016). Além de ser remodelado, o osso alveolar sofre uma reabsorção óssea na área de pressão e uma formação de osso novo na área de tensão durante o movimento ortodôntico, permitindo que o dente seja movido para a posição desejada de maneira controlada (Thiesen, 2016). Durante esse processo, o cemento, uma camada mineralizada que envolve a raiz do dente, também passa por remodelação para se adaptar às novas posições dentárias (Consolaro, 2014).

A movimentação ortodôntica envolve uma série de fenômenos biológicos, processos físicos e inflamatórios envolvendo diversos mediadores como osteoclastos, osteoblastos, osteócitos, neuropeptídeos e citocinas, além de alterações na inervação e vascularização do complexo dento-alveolar (Motokawa et al., 2012; Rego et al., 2004).

Diversas teorias foram propostas para explicar esse movimento, incluindo a da condução mecânica, da piezoeletricidade, da flexão óssea e a da tensão e compressão (Cohen, 2010.) No entanto, o mecanismo mais aceito envolve a tensão e a compressão dos ligamentos que sustentam os dentes, promovendo a aposição e a reabsorção óssea (Kurol & Owman-Moll, 1998).

2.4.1 Teorias do movimento ortodôntico

As duas teorias mais conhecidas sobre a movimentação dentária ortodôntica são a Teoria Bioelétrica e a Teoria Pressão-Tensão, sendo a última a mais aceita atualmente.

2.4.1.1 Teoria Bioelétrica

Segundo Asiry (2018), a Teoria Bioelétrica do movimento ortodôntico é baseada na relação entre os estímulos elétricos e a resposta biológica nas células do tecido ósseo. Isso significa que o osso muda de forma quando submetido a uma força de determinada magnitude e cria uma carga piezoelétrica diretamente proporcional a intensidade da força aplicada.

Quando se remove a força, a estrutura óssea cristalina regressa à sua forma original levando a um fluxo reverso de eletrões. Como resultado, as áreas sob pressão ficam carregadas positivamente e há intensa atividade dos osteoclastos onde ocorre a

reabsorção. As áreas sob tensão tendem ser carregadas negativamente, o que facilita a atividade dos osteoblastos, e subsequente aposição óssea. Essa atividade celular resulta num aumento na taxa de turnover ósseo, acelerando o movimento (Krishnan & Davidovitch, 2006).

2.4.1.2 A Teoria da Pressão e Tensão no movimento ortodôntico

A Teoria da Pressão e Tensão (Figura 4) é a teoria mais amplamente aceita e sugere que a diferenciação celular é estimulada por sinais químicos e não elétricos. Quando se aplica uma força a um dente, ocorre a mudança da posição do LP em relação a sua posição inicial, formando duas zonas diferentes: uma zona de compressão e uma zona de tensão. De acordo com esta teoria, deve haver tensão mecânica nos tecidos que altera o fluxo sanguíneo e resulta na remodelação óssea. A pressão leva à atividade de osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, enquanto a tensão estimula a ação dos osteoblastos, que realizam a aposição de osso (Krishnan & Davidovitch, 2006a).

Na zona de tensão, o fluxo sanguíneo é mantido ou aumentado, o que resulta no estiramento das fibras do LP à medida que o dente se desloca para longe do osso alveolar. Por outro lado, a compressão no ligamento periodontal pode reduzir o fluxo sanguíneo, causando necrose ou morte das células existentes, formando áreas hialinizadas que são gradualmente eliminadas por macrófagos e células fagocitárias (Isola et al., 2016). Dessa forma, são liberadas substâncias biologicamente ativas como as prostaglandinas, as citocinas e outros mediadores químicos. Esses fatores afetam diferencialmente a atividade celular nas zonas de tensão e compressão, promovendo a reabsorção óssea e a formação óssea, respetivamente (Asiry, 2018; Li et al., 2018).

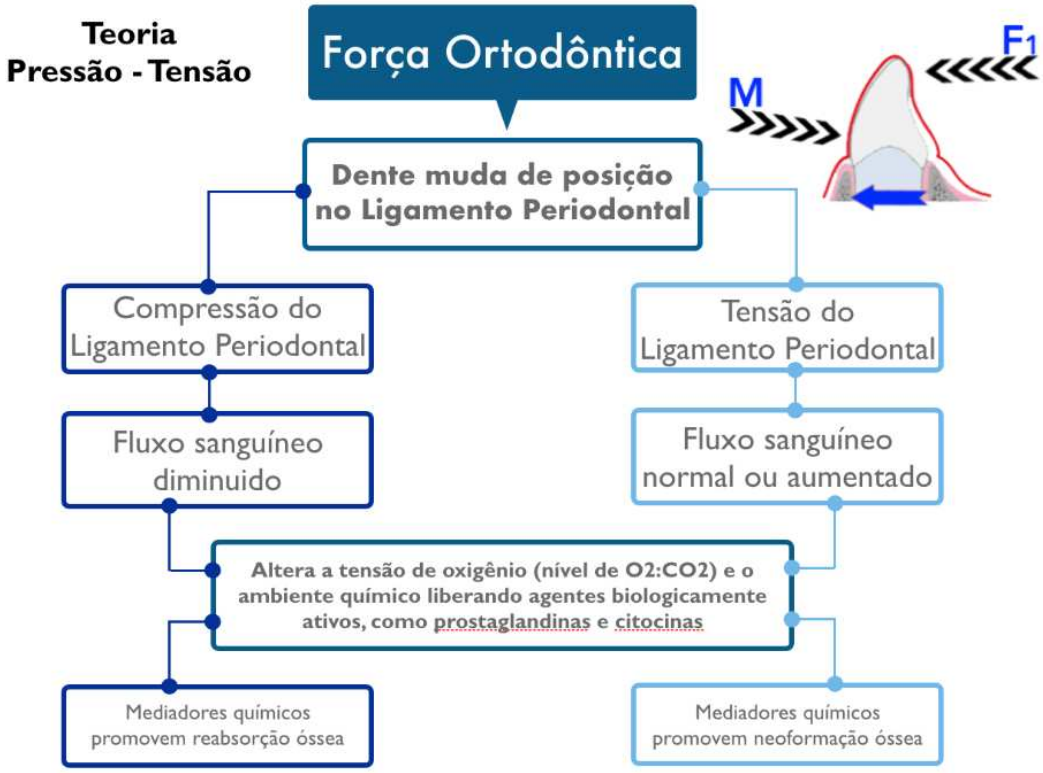

Figura 4 - A Teoria da Pressão e Tensão no movimento ortodôntico (Adaptado de André, 2019)

Normalmente, a síntese e a reabsorção das estruturas periodontais são mantidas em níveis baixos para manter o equilíbrio tecidual. No entanto, quando uma força externa é aplicada, ocorre um desequilíbrio no processo de formação de osso e gengiva. Isso leva a um aumento na formação desses tecidos, promovendo, assim, o movimento do dente. Nesse sentido, a força ortodôntica ótima (FOO) desempenha um papel crucial. Conforme proposto por Schwarz (1932), a força ideal deve ser de 20-26 g/cm² de força de superfície radicular, visando maximizar o movimento dentário sem causar danos significativos aos tecidos ao redor (Constantino et al., 2017; Krishnan & Davidovitch, 2006b; Thilander et al., 2011). A aplicação de forças adequadas é essencial para evitar efeitos negativos nos tecidos periodontais, evitando sobrecarregá-los. Dessa forma, a compreensão da FOO e a aplicação cuidadosa das forças ortodônticas são cruciais para um tratamento bem-sucedido e preservação da saúde dos tecidos periodontais (Krishnan & Davidovitch, 2006b).

De acordo com Constantino et al. (2017), a FOO é aquela aplicada no osso alveolar por meio do LP, que visa minimizar o dano enquanto maximiza a movimentação

dentária e supera o atrito do dispositivo ortodôntico. É importante evitar o uso de força excessiva, pois pode tensionar os tecidos periodontais e levar a consequências negativas.

A classificação das forças ortodônticas baseia-se na sua intensidade, duração e direção. Ao serem combinadas com os momentos correspondentes, essas forças são capazes de promover uma variedade de movimentos dentários, como rotação, inclinação, translação, torque, intrusão e extrusão. No entanto, o sucesso do tratamento ortodôntico depende de como o tecido a volta dos dentes reagem as forças aplicadas (Fernandes, 2004).

Tipos de movimentos:

- **Movimento de inclinação**: Normalmente ocorre um movimento coronário em torno do centro de resistência. A força aplicada à coroa do dente transfere essa força para o lado oposto ao qual a raiz se deslocou. A aplicação dessa força exerce pressão sobre o ligamento periodontal, criando força de tensão no lado oposto daquela onde a força foi aplicada (Proffit et al., 2002; Thilander et al., 2011).

- **Movimento translação**: corresponde à aplicação de duas forças simultâneas na porção coronária do dente. Em teoria, a ponta da raiz e a coroa de um dente movem-se na mesma direção e distância, de modo que a força é distribuída uniformemente ao longo do LP do dente (Consolaro, 2014; Proffit et al., 2002).

- **Movimento de intrusão**: é necessário usar o mínimo de força possível. As características anatómicas dos dentes e dos seus órgãos alveolares fazem com que as forças de intrusão se concentrem numa pequena área do ligamento periodontal, correspondente à extremidade distal da raiz dentária (Consolaro, 2014; Proffit et al., 2002; Thilander et al., 2011).

- **Movimento de extrusão**: este é um movimento vertical na direção coronal ao longo do longo eixo do dente e ocorre naturalmente quando o dente perde o antagonista. Este movimento afeta apenas o LP e os ligamentos circundantes. Não deve produzir compressão no ligamento, somente tensão para permitir que ocorra movimentação óssea e dentária concomitante. Isso ocorre para permitir o correto alinhamento dos dentes (Proffit et al., 2002; Thilander et al., 2011).

- **Movimento de rotação:** corresponde ao movimento do dente ao redor do seu eixo longitudinal dentro do alvéolo. Teoricamente, ocorre distribuição da força por

toda a região do ligamento periodontal (Proffit et al., 2002).

- **Movimento de torque:** refere-se ao movimento radicular cujo o centro de rotação situa-se na coroa dentária. A pressão é sentida da ponta da raiz até o meio da raiz, ou até dois terços, no lado para o qual a raiz se move (Proffit, 2013b; Thilander et al., 2017).

Durante o movimento ortodôntico, a aplicação de força nos dentes resulta em danos aos tecidos circundantes, levando a uma resposta inflamatória no tecido periodontal adjacente aos dentes em movimento. Isso envolve a liberação de mediadores locais, como citocinas, osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos, prostaglandinas e células progenitoras, que desempenham a função na remodelação óssea (Klein et al., 2020; Yang et al., 2018).

2.4.2 Fases da movimentação ortodôntica

De acordo com Burstone (1962) o movimento ortodôntico (Figura 5) possui três fases distintas: inicial, de atraso e a pós-lag.

A fase inicial ocorre logo após a aplicação da força no dente, resultando em um movimento rápido devido ao deslocamento do dente no espaço periodontal Durante essa fase, o dente move-se dentro do alvéolo ósseo, causando compressão e estiramento do ligamento periodontal. Isso leva ao extravasamento de vasos sanguíneos, quimioatração de células inflamatórias e recrutamento de células progenitoras envolvidas na formação e reabsorção óssea (Burstone, 1962).

Após a fase inicial, há uma fase de latência em que o movimento do dente é mínimo ou inexistente. Isso ocorre devido à hialinização do ligamento periodontal comprimido. O movimento do dente só será retomado depois que o tecido necrosado for removido pelas células presentes no ligamento periodontal (Melsen, 1999). Durante a fase de latência, o movimento dentário é interrompido. Durante esse período, todo o tecido necrótico é removido juntamente com a reabsorção da medula óssea adjacente. Os macrófagos, células gigantes de corpo estranho e células osteoclásticas são responsáveis pela remoção do tecido necrótico do osso comprimido e dos lugares comprimidos do ligamento periodontal (Melsen, 1999).

A terceira fase é a fase pós-lag, em que o movimento dentário aumenta gradual ou repentinamente. Acredita-se que durante o deslocamento do dente ocorra tanto um desenvolvimento contínuo quanto uma remoção contínua do tecido necrótico (Krishnan & Davidovitch, 2006a).

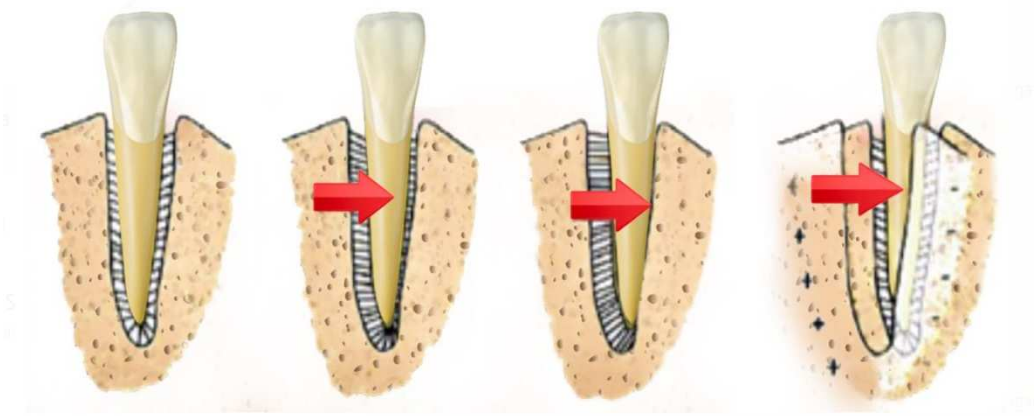

Figura 5 - Esquema ilustrativo das fases do movimento ortodôntico (Adaptado de Ferreira, 1999).

2.4.3 Comportamento dos mediadores inflamatórios durante a movimentação ortodôntica

Durante o processo de movimentação ortodôntica dos dentes, a resposta das células e dos tecidos é iniciada imediatamente após a aplicação da força. Isso leva à compressão e ao estiramento das fibras e células periodontais, resultando na dilatação dos vasos sanguíneos no ligamento periodontal adjacente aos dentes em movimento ortodôntico, bem como na saída dos glóbulos brancos para fora dos vasos capilares. Essa resposta envolve a liberação de mediadores locais, como citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-1 beta (IL-1β), cicloxigenase (COX-1 e COX-2) e MMP. Esses mediadores inflamatórios desempenham um papel crucial na reabsorção óssea e na remodelação do tecido periodontal no decorrer do processo da movimentação ortodôntica (Gonçalves et al., 2014).

Esses mediadores desempenham um papel essencial no controlo das respostas celulares e na regulação do movimento dentário. Por exemplo, o ligante ativador do recetor do fator nuclear kappa B (RANKL) e o recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) promovem a reabsorção óssea em locais de pressão, interferindo na diferenciação e ativação dos osteoclastos, enquanto os osteoclastos promovem a

reabsorção óssea em locais de pressão. A osteoprotegerina (OPG) atua como um RANKL, sendo um inibidor e regulando a formação óssea em locais de áreas de tensão (Andrade et al., 2014; Melsen, 1999).

Os fatores de crescimento também são mediadores inflamatórios que participam do movimento ortodôntico. Dentre os principais fatores de crescimento envolvidos neste processo, encontram-se o fator de crescimento transformador-β (TGF-β) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Esses fatores de crescimento são responsáveis pela regulação da produção de colagénio e outros constituintes da MEC, além de estarem envolvidos no processo de reparo tecidual durante o MDO (Feller et al., 2015).

Os osteoblastos têm a capacidade de produzir diversas substâncias como resposta as situações de stress. Entre essas substâncias estão a interleucina-1b (IL-1b), IL-6, IL-11 e TNF-α, bem como os seus recetores correspondentes. A IL-1b, em particular, possui um efeito autorregulatório, o que significa que estimula a própria atividade dos osteoblastos. Esses osteoblastos, por sua vez, são capazes de promover a ação dos osteoclastos. Além disso, a IL-6 desempenha um papel importante no recrutamento e diferenciação dos osteoclastos (Maló et al., 2014).

O TNF-α é responsável por promover a transformação de células precursoras em osteoclastos maduros, em conjunto com o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). O M-CSF é uma glicoproteína produzida pelos fibroblastos e células endoteliais em resposta a fatores de crescimento e citocinas (Maló et al., 2014).

As células endoteliais têm uma função importante na degradação e revascularização periodontal, bem como na remodelação da MEC. Isso ocorre mediante a produção de MMP e da síntese de colagénio extracelular (Bildt et al., 2009). Além disso, foi observado que a IL-11 aumenta a expressão do RANKL, que é uma molécula chave para a diferenciação dos precursores de osteoclastos (Maló et al., 2014).

Como já citado, as MMP, estão envolvidas no processo de degradação da MEC, contribuindo para a remodelação do ligamento periodontal e reabsorção óssea. Por outro lado, fatores de crescimento e citocinas produzidas pelas células do LP na zona de stresse podem induzir a apoptose dos osteoclastos e estimular a formação de um novo tipo de tecido ósseo (Cantarella et al., 2006).

Deve se salientar que a movimentação ortodôntica também leva a alterações benéficas nos tecidos periodontais. Na fase de regeneração, novo osso é formado nos

pontos de tensão, o que leva a uma melhoria na estrutura óssea (Czochrowska & Rosa, 2015).

2.5 Aspetos morfofisiológicos periodontais no movimento dentário ortodôntico

O propósito do tratamento ortodôntico corretivo é alterar a localização dos dentes. Isso ocorre aplicando-se uma força mecânica nos dentes, que consequentemente afeta a gengiva, o LP, o cemento e o osso alveolar (Figura 6). Essa aplicação de força resulta na reabsorção óssea e na rutura do ligamento periodontal em certas áreas (Apajalahti et al., 2003; Krishnan & Davidovitch, 2006a).

Os conceitos dos elementos morfofisiológicos e a contextualização do movimento dentário ortodôntico seguem abaixo:

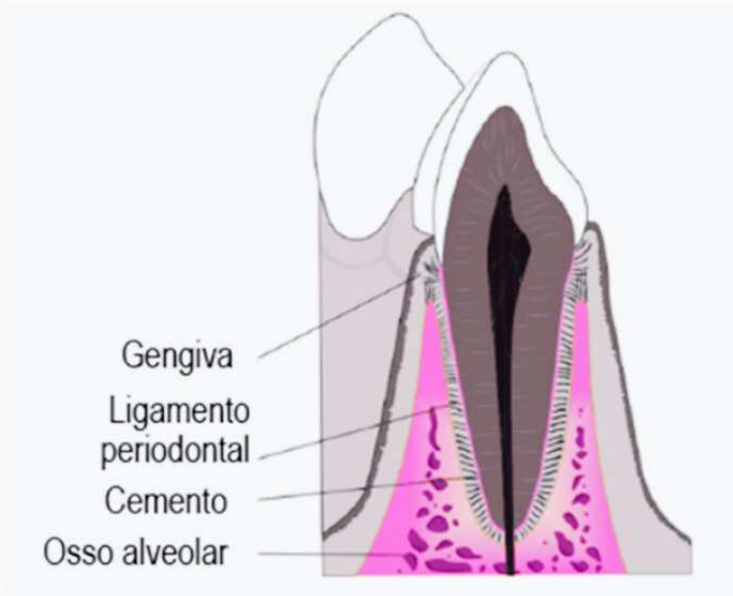

Figura 6 – Anatomia do dente (adaptado de Villa, 2017)

2.5.1 Resposta da gengiva no movimento ortodôntico

A movimentação ortodôntica tem um impacto significativo nas gengivas adjacentes aos dentes em movimento. O tratamento ortodôntico pode causar alterações na estrutura e nas propriedades do tecido gengival após a aplicação de força mecânica. (Redlich et al., 2001).

A estrutura da gengiva é constituída por uma combinação de epitélio e tecido conjuntivo, que se conectam ao osso alveolar externo e à área acima da margem do dente. O principal componente da matriz extracelular da gengiva consiste em fibras de colagénio. Em um tecido gengival saudável, o colagénio tipo-I é predominante (90%), seguido pelo colagénio tipo-III (8%) e pequenas quantidades de colagénio tipo IV, V, VI e VIII (2%). Ao examinar a estrutura ao nível ultramicroscópico, podemos observar duas configurações distintas das fibras de colagénios na gengiva: uma configuração constituída por fibras largas de colagénio tipo I e outra por fibras curtas e finas. As fibras largas, organizam-se maioritariamente de forma paralela e que são intercaladas por fibrilas finas.

Essa organização contribui para a elasticidade e resistência do tecido, permitindo que ele suporte as forças intensas envolvidas na mastigação. Já as fibras curtas e finas se organizam em uma estrutura reticular estão localizadas próxima a membrana basal do epitélio e à volta dos vasos sanguíneos (Kivelä-Rajamäki et al., 2003).

As fibras de colagénio na gengiva apresentam uma organização que depende da sua origem e local de inserção. Dois grupos de fibras são encontradas, sendo as fibras dento-gengivais e as fibras transeptais. A taxa de remodelação do colagénio gengival é muito alta. Especialmente as fibras transeptais passam por um intenso processo de remodelação, chegando a ter uma taxa similar ao colagénio presente no ligamento periodontal (Redlich et al., 2001).

A resposta inicial do tecido gengival ao movimento ortodôntico é caracterizada por uma resposta inflamatória aguda, que é manifestada por uma dilatação dos vasos sanguíneos gengivais e a migração de leucócitos para a área afetada (Fernandes, 2004). Essa resposta inflamatória é causada pela liberação de mediadores químicos, como citocinas e prostaglandinas, que são produzidos pelas células gengivais em resposta ao estímulo mecânico (Krishnan & Davidovitch, 2006a).

Em seguida a gengiva passa por uma resposta inflamatória crônica, que pode persistir ao longo do tratamento ortodôntico. Durante essa fase, o tecido gengival passa

por um processo de remodelação e reparo para se adaptar às mudanças estruturais induzidas pelo movimento dentário (Giannopoulou et al., 2008). Essas alterações podem envolver a reabsorção e deposição de tecido gengival, resultando em alterações na altura e contorno gengival ao redor dos dentes em movimento (Marco ,2017).

É essencial destacar a importância da manutenção da saúde gengival durante o tratamento ortodôntico como medida preventiva contra o desenvolvimento da doença periodontal e para minimizar os efeitos secundários do movimento dentário. A adoção de uma higiene oral adequada é importante para preservação da saúde gengival durante o tratamento ortodôntico (Ren et al., 2007).

2.5.2 Resposta do osso alveolar no movimento ortodôntico

O movimento ortodôntico possui um efeito direto no osso alveolar, resultando em alterações no seu processo de remodelação. Durante esse processo, forças externas aos dentes desencadeiam uma série de eventos biológicos no osso alveolar adjacente (Masella & Meister, 2006).

No tecido ósseo, aproximadamente 90% das proteínas são de colágeno tipo I. O restante das proteínas consiste em componentes orgânicos não estruturais, tais como fatores de crescimento, proteínas do sangue, osteonectina e osteocalcina. A parte inorgânica do tecido ósseo é, principalmente, composta por hidroxiapatita (Ca10(PO4)6(OH)2) (Garlet et al., 2007; Ren et al., 2007). Esses elementos devem estar em equilíbrio para que o tecido ósseo seja capaz de resistir à quebra causada pelo peso do esqueleto e absorver a energia do impacto (Bakhiet et al., 2001).

O osso maduro é formado por dois tipos de tecidos diferentes: osso cortical e osso esponjoso. O osso cortical é a camada mais externa e resistente do osso, responsável pela estabilidade do esqueleto. Este tecido tem uma aparência lisa, branca e sólida. Contém sistemas de Havers, que consistem num canal central cercado por lâminas de matriz óssea. Nas lâminas, encontram-se osteócitos nas cavidades. O canal de Havers contém vasos sanguíneos e células nervosas ao longo do osso, estando conectado aos osteócitos por meio de canalículos (Garlet et al., 2007; Ren et al., 2007). Além disso, a camada cortical externa possui uma membrana chamada periósteo, composta por uma camada fibrosa externa e uma camada interna capaz de formar tecido ósseo (Ren et al.,

2007). Por outro lado, a camada interna do osso é formada por uma estrutura esponjosa com uma rede trabeculada, onde a medula óssea está localizada. Este osso esponjoso proporciona elasticidade e estabilidade ao esqueleto (Jansen et al., 2011).

O osso alveolar desempenha um papel essencial na sustentação do periodonto, e ligando-se ao cemento e ao LP. A homeostase do osso alveolar é mantida pela atividade coordenada de células como osteoblastos, osteócitos, osteoclastos e células endoteliais (Masella & Meister, 2006). Os osteoblastos, decorrentes do mesênquima, são sobretudo células responsáveis pela formação óssea. Estas células sintetizam e libertam a matriz orgânica extracelular do osso, composta por colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, osteonectina, fosfatase alcalina, proteoglicanos e fatores de crescimento, enquanto, os osteoclastos desencadeiam a reabsorção óssea e derivada de células hematopoiéticas do tipo monócito, entretanto, os osteoclastos são células gigantes multinucleadas que se encontram em cavidades ósseas que se assemelham a pequenas baías, denominadas lacunas de Howship (Harada & Rodan, 2003). Os osteócitos representam células resultantes do processo de maturação dos osteoblastos. A sua principal atribuição consiste em oferecer suporte e manutenção ao tecido ósseo. Esses osteócitos são células formadoras de osso absorvidas pela matriz óssea da qual são feitos e são células que possuem a maioria no osso. Por um complexo sistema de prolongamentos dendríticos que os interligam, possibilita-se, nessa rede canalicular, a intercomunicação entre eles (Moon et al., 2010b).

Durante o movimento ortodôntico, o processo de reabsorção óssea começa com a formação dos osteoclastos, responsáveis por remover partículas minerais e orgânicas da matriz óssea extracelular. Por outro lado, os osteoblastos removem uma camada superficial não mineralizada da matriz óssea utilizando enzimas, como as metaloproteinases, de ácidos orgânicos e as enzimas lisossomas (Takahashi et al., 2003).

O fenômeno da hialinização ocorre quando os osteoclastos se manifestam nas superfícies dos espaços medulares adjacentes ou na superfície do processo alveolar, levando à remoção do osso alveolar adjacente por reabsorção solapante. Geralmente, esse período de hialinização dura entre 2 e 3 semanas. No entanto, em situações em que há alta densidade óssea, a duração desse processo pode ser prolongada (Thilander et al., 2011).

O processo de reabsorção óssea é consideravelmente mais rápido que o processo de formação óssea. Embora a reabsorção óssea possa ocorrer em apenas duas ou três semanas, leva cerca de três meses para reconstituir completamente o osso reabsorvido.

A genética molecular que regula a função e diferenciação dos osteoclastos parece ser menos complexa em comparação com a dos osteoblastos (Masella & Meister, 2006). Isso pode ser uma resposta à reabsorção óssea e contribuir para o aumento na prevalência de mobilidade dentária durante o tratamento ortodôntico. A mobilidade excessiva dos dentes pode ser indicativa de aplicação de força excessiva. No entanto, a cicatrização começa após a remoção da força, embora possa levar um período prolongado para se completar (Huang et al., 2004).

É crucial destacar que o movimento ortodôntico demanda a aplicação de uma carga adequada e controlada, a fim de evitar efeitos adversos nos tecidos periodontais. Forças excessivas podem causar danos aos tecidos e comprometer a estabilidade do tratamento ortodôntico. Portanto, é de extrema importância que o ortodontista selecione e aplique a força apropriada para alcançar resultados ideais (Krishnan & Davidovitch, 2006b).

2.5.3 Resposta do ligamento periodontal no movimento ortodôntico

As metaloproteinases desempenham um uma função muito importante na remodelação e degradação da matriz extracelular. No contexto específico do ligamento periodontal, essas enzimas desempenham um papel essencial nos processos de remodelação e adaptação do tecido através do movimento ortodôntico (Miyagawa et al., 2009).

O ligamento periodontal é responsável por conectar o cemento ao osso alveolar através de feixes de colágeno tipo I e III chamados fibras de Sharpey. Em condições normais (homeostase), a largura desse ligamento varia entre 0,15-0,38 mm, dependendo do tipo de dente. Cerca de 50-60% do total do LP é composto por fibroblastos, enquanto o restante é formado por osteoblastos, células epiteliais, células do sistema imunológico e células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos (McCulloch & Bordin, 1991). Durante o movimento ortodôntico, como já citado anteriormente, são aplicadas forças

mecânicas, desencadeando respostas biológicas nesse tecido e transformadas em alterações (Takahashi et al., 2003).

O LP deteta constantemente o stress mecânico originado pela mastigação, fala ou movimentação dentária, absorvendo-o para minimizar a tensão no dente. As células do LP são estimuladas por diferentes tipos de stresse mecânico, tais como estiramento, pressão compressiva e tensão de cisalhamento (Van Der Pauw et al., 2000). A tensão de cisalhamento é o principal tipo de stress aplicado ao ligamento periodontal e é gerada pela elasticidade do fluido intersticial, o que cria uma tensão de cisalhamento de fluido em torno das células do ligamento periodontal (Lin et al., 2021).

Segundo um estudo realizado por Cantarella et al., (2006) relatou que a atividade da metaloproteinases na LP está intimamente relacionada à remodelação tecidual e aos processos de adaptação durante o MDO. Os autores investigaram as alterações na expressão de MMP e TIMP em pacientes sujeitos a tratamento ortodôntico e observaram um aumento significativo na atividade da MMP-2, acompanhado de uma redução nos níveis de TIMP-2. Esses resultados sugerem que as metaloproteinases estão envolvidas na remodelação do ligamento periodontal durante o movimento ortodôntico (Cantarella et al., 2006).

Pesquisadores realizaram experiências em modelos *in vivo* e *in vitro*, nos quais administraram um inibidor específico de MMP durante o movimento ortodôntico. Eles observaram que a continuação das MMP resultou em uma redução na atividade de reabsorção óssea e no deslocamento desapareceram. Isso indica a importância dessas enzimas no processo de remodelação do ligamento periodontal (Canavarro et al., 2013; Prado et al., 2018; Takahashi et al., 2003).

2.5.4 Resposta do cemento ao movimento ortodôntico

O cemento é uma substância mineralizada que está presente entre o LP e a dentina, cobrindo a superfície radicular dos dentes. A sua principal função é fixar as fibras de colagénio do LP à superfície dentária, garantindo a correta relação entre a mordida e protegendo a raiz do dente (Cohen, 2007). Existem quatro tipos de cemento: acelular sem fibras, localizado na região cervical do dente; acelular com fibras externas, encontrado na região média e superior da raiz e contendo fibras de Sharpey; o cemento celular

estratificado misto, presente na porção apical da raiz e nas bifurcações, contendo tanto fibras externas quanto internas; e o cemento celular com fibras internas, presente quando há reabsorção radicular. Cada um desses tipos possui funções específicas (Consolaro, 2014).

Entretanto, o tratamento ortodôntico pode resultar em reabsorção do cemento radicular, exposição da dentina e possivelmente encurtamento da raiz, sendo este um efeito negativo (Krishnan & Davidovitch, 2006b). Contudo, se a força aplicada for adequada, evita-se que os osteoclastos alcancem a superfície radicular mais profunda, protegendo a integridade do dente. Durante o tratamento ortodôntico, diferentes forças podem causar remodelação óssea e radicular (Luna O. et al., 2014).

3 CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão narrativa examinou de forma abrangente o papel das metaloproteinases no contexto do movimento dentário ortodôntico. Uma análise da literatura revela que a MMP desempenha um papel fundamental na remodelação dos tecidos relacionados a movimentação ortodôntica. De acordo com esta revisão, as MMP mais relevantes são a MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 e MMP-13, cada uma desempenhando um papel específico em diferentes fases do movimento ortodôntico. Essas fases abrangem desde a fase inicial, envolvendo as colagenases MMP-1 e MMP-8, responsáveis pela complexidade, até a fase final de estabilização, em que as gelatinases MMP-2 e MMP-9 desempenham um papel crucial. Estudos *in vitro* têm-se concentrado nas enzimas colagenases e gelatinases, com destaque para MMP-1, MMP-2 e MMP-8. Num estudo *in vivo,* foram comprovadas as expressões das colagenases e gelatinases, nomeadamente MMP-1, MMP-8, MMP-9 e MMP-13, as quais desempenham um papel fundamental na movimentação ortodôntica.

Esta revisão destaca a interação complexa entre as MMP, os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP) e os processos biológicos subjacentes à transmissão ortodôntica. Um equilíbrio preciso entre a atividade das MMP e a regulação dos TIMP é fundamental para o sucesso do tratamento ortodôntico. Essas descobertas oferecem compreensões valiosas para ajustar abordagens clínicas, otimizando resultados e minimizando complicações.

Além disso, a revisão ressalta-se também a importância de futuras pesquisas neste campo em constante evolução. O entendimento aprofundado das MMP pode levar a avanços na ortodontia, resultando em tratamentos mais eficazes e personalizados. No entanto, é crucial reconhecer as lacunas na literatura e as questões em aberto que podem ser exploradas por estudos posteriores.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alikhani, M., Chou, M. Y., Khoo, E., Alansari, S., Kwal, R., Elfersi, T., Almansour, A., Sangsuwon, C., Al Jearah, M., Nervina, J. M., & Teixeira, C. C. (2018). Age-dependent biologic response to orthodontic forces. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *153*(5), 632–644. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.09.016

Amălinei, C., Căruntu, I. D., & Bălan, R. A. (2007). Biology of metalloproteinases. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, *48*(4), 323–334.

Andrade, I., Sousa, A. B. D. S., & Silva, G. D. G. (2014). New therapeutic modalities to modulate orthodontic tooth movement. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *19*(6), 123–133. https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.6.123-133.sar

André. (2019). *Teorias dos movimento dentário ortodôntico*. https://www.u3ddental.com/post/roziujte--svoji-skomunitu-na-blogu

Apajalahti, S., Sorsa, T., Railavo, S., & Ingman, T. (2003). The in vivo levels of matrix etalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*, *82*(12), 1018–1022. https://doi.org/10.1177/154405910308201216

Aquino, S. G. de. (2014). *Expressão de MMP-13 e ativação de vias de sinalização intracelular em dois modelos de doença periodontal induzida experimentalmente em ratos*. http://hdl.handle.net/11449/96184%5Cnhttp://acervodigital.unesp.br/handle/11449/96184

Barbieri, G., Solano, P., Alarcón, J. A., Vernal, R., Rios-Lugo, J., Sanz, M., & Martín, C. (2013). Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement. *Angle Orthodontist*, *83*(1), 63–69. https://doi.org/10.2319/022812-168.1

Behm, C., Nemec, M., Blufstein, A., Schubert, M., Rausch-Fan, X., Andrukhov, O., & Jonke, E. (2021). Interleukin-1β induced matrix metalloproteinase expression in human periodontal ligament-derived mesenchymal stromal cells under in vitro

simulated static orthodontic forces. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(3), 1–18. https://doi.org/10.3390/ijms22031027

Behm, C., Nemec, M., Weissinger, F., Rausch, M. A., Andrukhov, O., & Jonke, E. (2021). MMPs and TIMPs expression levels in the periodontal ligament during Orthodontic tooth movement: A systematic review of in vitro and in vivo studies. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(13), 6967. https://doi.org/10.3390/ijms22136967

Bildt, M. M., Bloemen, M., Kuijpers-Jagtman, A. M., & Von Den Hoff, J. W. (2009). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, *31*(5), 529–535. https://doi.org/10.1093/ejo/cjn127

Canavarro, C., Teles, R. P., & Capelli Júnior, J. (2013). Matrix metalloproteinases-1,-2,-3,-7,-8,-12, and-13 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: A longitudinal randomized split-mouth study. *European Journal of Orthodontics*, *35*(5), 652–658. https://doi.org/10.1093/ejo/cjs053

Cantarella, G., Cantarella, R., Caltabiano, M., Risuglia, N., Bernardini, R., & Leonardi, R. (2006). Levels of matrix metalloproteinases 1 and 2 in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *130*(5), 568.e11-568.e16. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.04.020

Cawston, T. E. (1996). Metalloproteinase inhibitors and the prevention of connective tissue breakdown. *Pharmacology and Therapeutics*, *70*(3), 163–182. https://doi.org/10.1016/0163-7258(96)00015-0

Chen, Y. J., Jeng, J. H., Chang, H. H., Huang, M. Y., Tsai, F. F., & Jane Yao, C. C. (2013). Differential regulation of collagen, lysyl oxidase and MMP-2 in human periodontal ligament cells by low- and high-level mechanical stretching. *Journal of Periodontal Research*, *48*(4), 466–474. https://doi.org/10.1111/jre.12028

Choi, Y. A., Lim, H. K., Kim, J. R., Lee, C. H., Kim, Y. J., Kang, S. S., & Baek, S. H. (2004). Group IB secretory phospholipase A2 promotes matrix metalloproteinase-2-mediated cell migration via the phosphatidylinositol 3-kinase and Akt pathway. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(35), 36579–36585. https://doi.org/10.1074/jbc.M314235200

Cohen, E. S. (2007). *Atlas of cosmetic and reconstructive periodontal surgery* (3rd ed.). BC Decker Inc Hamilton.

Consolaro, A. (2014). Force distribution is more important than its intensity! *Dental Press Journal of Orthodontics*, *19*(1), 5–7. https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.1.005-007.oin

Constantino, G. I., Cristina, R., Oliveira, G., Gobbi, R. C., & Torchi, S. D. E. O. (2017). Tratamento ortodôntico e a reabsorção radicular. *Revista UNINGÁ Review*, *29*(1), 153–158.

Cui, N., Hu, M., & Khalil, R. A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (1st ed., Vol. 147). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005

Czochrowska, E. M., & Rosa, M. (2015). The orthodontic/periodontal interface. *Seminars in Orthodontics*, *21*(1), 3–14. https://doi.org/10.1053/j.sodo.2014.12.001

Das, S., Amin, S. A., & Jha, T. (2021). Inhibitors of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) for the management of hematological malignancies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *223*, 113623. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113623

Domeij, H., Yucel-Lindberg, T., & Modéer, T. (2002). Signal pathways involved in the production of MMP-1 and MMP-3 in human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*, *110*(4), 302–306. https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.21247.x

Dudic, A., Kiliaridis, S., Mombelli, A., & Giannopoulou, C. (2006). Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: Comparisons between tension and compression sides. *European Journal of Oral Sciences*, *114*(5), 416–422. https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00387.x

Elgezawi, M., Haridy, R., Almas, K., Abdalla, M. A., Omar, O., Abuohashish, H., Elembaby, A., Christine Wölfle, U., Siddiqui, Y., & Kaisarly, D. (2022). Matrix Metalloproteinases in Dental and Periodontal Tissues and Their Current Inhibitors: Developmental, Degradational and Pathological Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(16), 1–17. https://doi.org/10.3390/ijms23168929

Feller, L., Khammissa, R. A. G., Schechter, I., Moodley, A., Thomadakis, G., &

Lemmer, J. (2015). Periodontal Biological Events Associated with Orthodontic Tooth Movement: The Biomechanics of the Cytoskeleton and the Extracellular Matrix. *Scientific World Journal*, *2015*. https://doi.org/10.1155/2015/894123

Fernandes, E. (2004). *Efecto del Movimiento Ortodoncico en el Tratamiento de Los Dedectos Periodontales*. *1*, 1–14.

Garlet, T. P., Coelho, U., Silva, J. S., & Garlet, G. P. (2007). Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *European Journal of Oral Sciences*, *115*(5), 355–362. https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00469.x

Giannopoulou, C., Dudic, A., Montet, X., Kiliaridis, S., & Mombelli, A. (2008). Periodontal parameters and cervical root resorption during orthodontic tooth movement. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*(6), 501–506. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01211.x

Grant, M., Wilson, J., Rock, P., & Chapple, I. (2013). Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, *35*(5), 644–651. https://doi.org/10.1093/ejo/cjs057

Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, *31*(11), 32–42. https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03103.x

Jacobs, C., Schramm, S., Dirks, I., Walter, C., Pabst, A., Meila, D., Jacobs, C., & Wehrbein, H. (2018). Mechanical loading increases pro-inflammatory effects of nitrogen-containing bisphosphonate in human periodontal fibroblasts. *Clinical Oral Investigations*, *22*(2), 901–907. https://doi.org/10.1007/s00784-017-2168-1

Jacobs, C., Walter, C., Ziebart, T., Grimm, S., Meila, D., Krieger, E., & Wehrbein, H. (2014). Induction of IL-6 and MMP-8 in human periodontal fibroblasts by static tensile strain. *Clinical Oral Investigations*, *18*(3), 901–908. https://doi.org/10.1007/s00784-013-1032-1

Jansen, R. G., Van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F., Kuijpers-Jagtman, A. M., & Von Den Hoff, J. W. (2011). Interferon-γ-loaded collagen scaffolds reduce myofibroblast numbers in rat palatal mucosa. *European Journal of Orthodontics*, *33*(1), 1–8. https://doi.org/10.1093/ejo/cjp129

Kivelä-Rajamäki, M., Maisi, P., Srinivas, R., Tervahartiala, T., Teronen, O., Husa, V., Salo, T., & Sorsa, T. (2003). Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *Journal of Periodontal Research*, *38*(6), 583–590. https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00688.x

Klein, G., Vellenga, E., Fraaije, M. W., Kamps, W. A., & De Bont, E. S. J. M. (2004). The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 50, Issue 2, pp. 87–100). https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.09.001

Klein, T., & Bischoff, R. (2011). Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids*, *41*(2), 271–290. https://doi.org/10.1007/s00726-010-0689-x

Kook, S. H., Jang, Y. S., & Lee, J. C. (2011). Involvement of JNK-AP-1 and ERK-NF-κB signaling in tension-stimulated expression of Type i collagen and MMP-1 in human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Applied Physiology*, *111*(6), 1575–1583. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00348.2011

Krishnan, V., & Davidovitch, Z. (2006a). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *129*(4), 469.e1-469.e32. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.10.007

Krishnan, V., & Davidovitch, Z. (2006b). The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthodontics & Craniofacial Research*, *9*(4), 163–171. https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2006.00372.x

Kurol, J., & Owman-Moll, P. (1998). Hyalinization and root resorption during early orthodontic tooth movement in adolescents. In *Angle Orthodontist* (Vol. 68, Issue 2, pp. 161–166).

Lin, T., Yang, L., Zheng, W., & Zhang, B. (2021). Matrix metalloproteinases and Th17 cytokines in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *European Journal of Paediatric Dentistry*, *22*(2), 135–138. https://doi.org/10.23804/ejpd.2021.22.02.9

Lisboa, R., Andrade, M., & Cunha-Melo, J. (2013a). Toll-like receptor activation and mechanical force stimulation promote the secretion of matrix metalloproteinases 1,

3 and 10 of human periodontal fibroblasts via p38, JNK and NF-kB. *Archives of Oral Biology*, *58*(6), 731–739. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.12.009

Lisboa, R., Andrade, M., & Cunha-Melo, J. (2013b). *Zimography is an effective method for detection of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) activity in cultured human fibroblasts*. *28*(3), 216–220.

Luna O., C., Sánches R., A., Zapata Z., E., & Rendón, J. (2014). Reabsorción radicular asociada a movimientos ortodóncicos: una revisión de literatura. *Revista Nacional de Odontología*, *7*(13), 61–67. http://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/292

Ma, J., Zhao, D., Wu, Y., Xu, C., & Zhang, F. (2015). Cyclic stretch induced gene expression of extracellular matrix and adhesion molecules in human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*, *60*(3), 447–455. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.11.019

Maló, L., Cabrita, A., & Rafael, A. (2014). Orthodontic movement; evaluation of periodontal ligament in a experimental study on adult Wistar rats. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, *55*(3), 152–158. https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2014.08.001

McCulloch, C. A. G., & Bordin, S. (1991). Role of fibroblast subpopulations in periodontal physiology and pathology. *Journal of Periodontal Research*, *26*(3), 144–154. https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1991.tb01638.x

Melsen, B. (1999). Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. In *Angle Orthodontist* (Vol. 69, Issue 2, pp. 151–158). https://doi.org/10.1043/0003-3219(1999)069<0151:BROABT>2.3.CO;2

Miyagawa, A., Chiba, M., Hayashi, H., & Igarashi, K. (2009). Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues. *Journal of Dental Research*, *88*(8), 752–756. https://doi.org/10.1177/0022034509341637

Motokawa, M., Sasamoto, T., Kaku, M., Kawata, T., Matsuda, Y., Terao, A., & Tanne, K. (2012). Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *European Journal of Orthodontics*, *34*(3), 350–356. https://doi.org/10.1093/ejo/cjr018

Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix

metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*, *69*(3), 562–573. https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002

Nagase, H., & Woessner, J. F. (1999). Matrix Metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry*, *274*(31), 21491–21494. https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491

Narimiya, T., Wada, S., Kanzaki, H., Ishikawa, M., Tsuge, A., Yamaguchi, Y., & Nakamura, Y. (2017). Orthodontic tensile strain induces angiogenesis via type IV collagen degradation by matrix metalloproteinase-12. *Journal of Periodontal Research*, *52*(5), 842–852. https://doi.org/10.1111/jre.12453

Navarrete, C., Riquelme, A., Baksai, N., Pérez, R., González, C., Michea, M., von Mühlenbrock, H., Cafferata, E. A., & Vernal, R. (2023). Levels of Pro-Inflammatory and Bone-Resorptive Mediators in Periodontally Compromised Patients under Orthodontic Treatment Involving Intermittent Forces of Low Intensities. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(5). https://doi.org/10.3390/ijms24054807

Navarro, V. P., Nelson-Filho, P., Assed, L., Silva, B., & Campos, A. (2006). A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. *Revista de Odontologia Da UNESP*, *35*(4).

Nemoto, T., Kajiya, H., Tsuzuki, T., Takahashi, Y., & Okabe, K. (2010). Differential induction of collagens by mechanical stress in human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*, *55*(12), 981–987. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.08.004

Nettelhoff, L., Grimm, S., Jacobs, C., Walter, C., Pabst, A. M., Goldschmitt, J., & Wehrbein, H. (2016). Influence of mechanical compression on human periodontal ligament fibroblasts and osteoblasts. *Clinical Oral Investigations*, *20*(3), 621–629. https://doi.org/10.1007/s00784-015-1542-0

Nyman, J. S., Lynch, C. C., Perrien, D. S., Thiolloy, S., O'Quinn, E. C., Patil, C. A., Bi, X., Pharr, G. M., Mahadevan-Jansen, A., & Mundy, G. R. (2011). Differential effects between the loss of MMP-2 and MMP-9 on structural and tissue-level properties of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, *26*(6), 1252–1260. https://doi.org/10.1002/jbmr.326

Prado, P., Rossy, B., Molina, B., Prado, P., & Rossy, B. (2018). Metaloproteinasas de la

matriz extracelular (mmps) en Odontología. *Odontoestomatología*, *18*(28), 20–29. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Proffit, W., Fields, H., & Sarver, D. (2002). Contemporary orthodontics. In E. Mosby (Ed.), *Morecambe Bay Medical Journal* (5 ª edição, Vol. 4, Issue 1). https://doi.org/10.48037/mbmj.v4i1.723

Raffetto, J. D., & Khalil, R. A. (2008). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochemical Pharmacology*, *75*(2), 346–359. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.004

Redlich, M., Reichenberg, E., Harari, D., Zaks, B., Shoshan, S., & Palmon, A. (2001). The effect of mechanical force on mRNA levels of collagenase, collagen type I, and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingivae of dogs. *Journal of Dental Research*, *80*(12), 2080–2084. https://doi.org/10.1177/00220345010800121101

Rego, M. V. N. Do, Thiesen, G., Marchioro, E. M., Berthold, T., & Bandeira, E. (2004). Reabsorção Radicular e Tratamento Ortodôntico : Mitos e Evidências Científicas. *J Bras Ortodon Ortop Facial*, *9*(51), 292–309.

Ren, Y., Hazemeijer, H., de Haan, B., Qu, N., & de Vos, P. (2007). Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *Journal of Periodontology*, *78*(3), 453–458. https://doi.org/10.1902/jop.2007.060261

Rody, W. J., Wijegunasinghe, M., Wiltshire, W. A., & Dufault, B. (2014). Differences in the gingival crevicular fluid composition between adults and adolescents undergoing orthodontic treatment. *Angle Orthodontist*, *84*(1), 120–126. https://doi.org/10.2319/012813-85.1

Sanyal, S., Amin, S. A., Banerjee, P., Gayen, S., & Jha, T. (2022). *Uma revisão das estruturas da MMP-2 e analise do modo de ligação de seus inibidores para traçar estratégias de design de medicamentos baseados em estrutura*.

Schröder, A., Gubernator, J., Nazet, U., Spanier, G., Jantsch, J., Proff, P., & Kirschneck, C. (2020). Effects of sodium chloride on the gene expression profile of periodontal ligament fibroblasts during tensile strain. *Journal of Orofacial Orthopedics*, *81*(5), 360–370. https://doi.org/10.1007/s00056-020-00232-8

Shirozaki, M. U., da Silva, R. A. B., Romano, F. L., da Silva, L. A. B., De Rossi, A., Lucisano, M. P., Messora, M. R., Feres, M., & Novaes Júnior, A. B. (2020). Clinical, microbiological, and immunological evaluation of patients in corrective orthodontic treatment. *Progress in Orthodontics*, *21*(1), 6–13. https://doi.org/10.1186/s40510-020-00307-7

Sioustis, I. A., Martu, M. A., Aminov, L., Pavel, M., Cianga, P., Kappenberg-Nitescu, D. C., Luchian, I., Solomon, S. M., & Martu, S. (2021). Salivary metalloproteinase-8 and metalloproteinase-9 evaluation in patients undergoing fixed orthodontic treatment before and after periodontal therapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(4), 1–13. https://doi.org/10.3390/ijerph18041583

Surlin, P., Silosi, I., Rauten, A. M., Cojocaru, M., & Foia, L. (2014). Involvement of TSP1 and MMP9/NGAL in angiogenesis during orthodontic periodontal remodeling. *Scientific World Journal*, *2014*. https://doi.org/10.1155/2014/421029

Takahashi, I., Onodera, K., Bae, J., Mitani, H., Okazaki, M., Sasano, Y., & Mitani, H. (2003). *Expression of MMP-8 and MMP-13 genes in the periodontal Ligament during Tooth Movement in Rats*. 646–651.

Tallant, C., Marrero, A., & Gomis-Rüth, F. X. (2010). Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1803*(1), 20–28. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.04.003

Thilander, B., Rygh, P., & Reitan, K. (2011). *Tissue reactions in orthodontics.* (p. 247). Orthodontics: Current principles and techniques. 3 rd ed. St Louis: Mosby; 2000. p.

Uematsu, S., Mogi, M., & Deguchi, T. (1996). Interleukin (IL)-1β, IL-6, tumor necrosis factor-α, epidermal growth factor, and β2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*, *75*(1), 562–567. https://doi.org/10.1177/00220345960750010801

Van Der Pauw, M. T. M., Klein-Nulend, J., Van Den Bos, T., Burger, E. H., Everts, V., & Beertsen, W. (2000). Response of periodontal ligament fibroblasts and gingival fibroblasts to pulsating fluid flow: Nitric oxide and prostaglandin E2 release and expression of tissue non-specific alkaline phosphatase activity. *Journal of Periodontal Research*, *35*(6), 335–343. https://doi.org/10.1034/j.1600-

0765.2000.035006335.x

Vandooren, J., Van Den Steen, P. E., & Opdenakker, G. (2013). Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, *48*(3), 222–272. https://doi.org/10.3109/10409238.2013.770819

Villa, M. (2017). *Movimentação dentária*. http://marcodevilla.com.br/por-que-usar-aparelho-ortodontico-doi/

Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circulation Research*, *92*(8), 827–839. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D

Zhang, B., Yang, L., Zheng, W., & Lin, T. (2020). MicroRNA-34 expression in gingival crevicular fluid correlated with orthodontic tooth movement. *Angle Orthodontist*, *90*(5), 702–706. https://doi.org/10.2319/090219-574.1