

Hereditariedade e suscetibilidade à reabsorção radicular em Ortodontia não se fundamentam: erros metodológicos e interpretativos repetidamente publicados podem gerar falsas verdades. Análise crítica do trabalho de Al-Qawasmi et al.² sobre a predisposição genética à reabsorção radicular de natureza ortodôntica

Alberto CONSOLARO*, Maria Fernanda MARTINS-ORTIZ**

Resumo

O trabalho de Al-Qawasmi et al.², publicado em agosto de 2003 no periódico *Journal of Dental Research*, procurou estabelecer um gene candidato para a hereditariedade e predisposição genética nas reabsorções dentárias em Ortodontia, mas apresentou e repetiu algumas limitações metodológicas e equívocos na interpretação de seu trabalho anterior de março de 2003¹. Nas conclusões afirmam explicitamente que os achados são preliminares e sugestivos, necessitando de confirmação por meio de estudos adicionais. Os resultados são correlacionados fundamentando-se em dados de outros autores sobre síndromes ósseas associadas a reabsorções por substituição, cervicais externas e não com as reabsorções radiculares externas apicais induzidas ortodonticamente. O gene da reabsorção radicular externa apical relacionada a tratamentos ortodônticos não foi determinado e muito menos a sua natureza hereditária. Nem tampouco, a suscetibilidade à reabsorção radicular em Ortodontia foi detectada ou provada. O trabalho analisado e os demais relacionados com o mesmo tema não conseguiram comprovar suas hipóteses porque ignoram que o primeiro passo para a reabsorção radicular externa é a destruição da camada cementoblástica e isto apenas ocorre a partir da ação de fatores locais. Analisando criticamente estes trabalhos podemos afirmar que procurar o gene da reabsorção radicular e da suscetibilidade a partir de pesquisas em mediadores e células clásticas demonstra a falta de um conhecimento completo e amplo da etiopatogenia deste importante fenômeno biológico, imprescindível para o estabelecimento da premissa dos trabalhos.

Palavras-chave: Reabsorções dentárias. Reabsorção radicular. Genética. Hereditariedade. Movimentação ortodôntica.

* Professor Titular de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, USP.

** Mestre em Ortodontia e Doutoranda em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia de Bauru, USP.

O título deste trabalho de Al-Qawasmi et al.² (agosto 2003) passa ao leitor a impressão de que existe um gene determinado responsável pela reabsorção externa apical em Ortodontia. A forma incisiva do título não corresponde aos resultados e conclusões. Esta análise objetiva elucidar ao leitor os aspectos metodológicos e interpretativos dos resultados, revelando a busca desenfreada por uma explicação hereditária para a reabsorção dentária em Ortodontia, talvez com o objetivo de aliviar a responsabilidade do profissional em habilitar-se para reduzir ou eliminar este custo biológico do movimento dentário induzido.

Sobre a premissa do trabalho analisado

1. Os mediadores da reabsorção óssea não promovem reabsorção dentária

A superfície da raiz dentária apresenta-se colonizada por cementoblastos, enquanto a superfície óssea está recoberta por osteoblastos (Fig. 1). As células se comunicam por mediadores químicos por elas liberados localmente e sistemicamente por substâncias secretadas pelas glândulas endócrinas. Na superfície das células encontram-se milhares de receptores para estes mediadores químicos, que por analogia funcionam como “ouvidos bioquímicos”, enquanto os mediadores correspondem às “palavras” emitidas

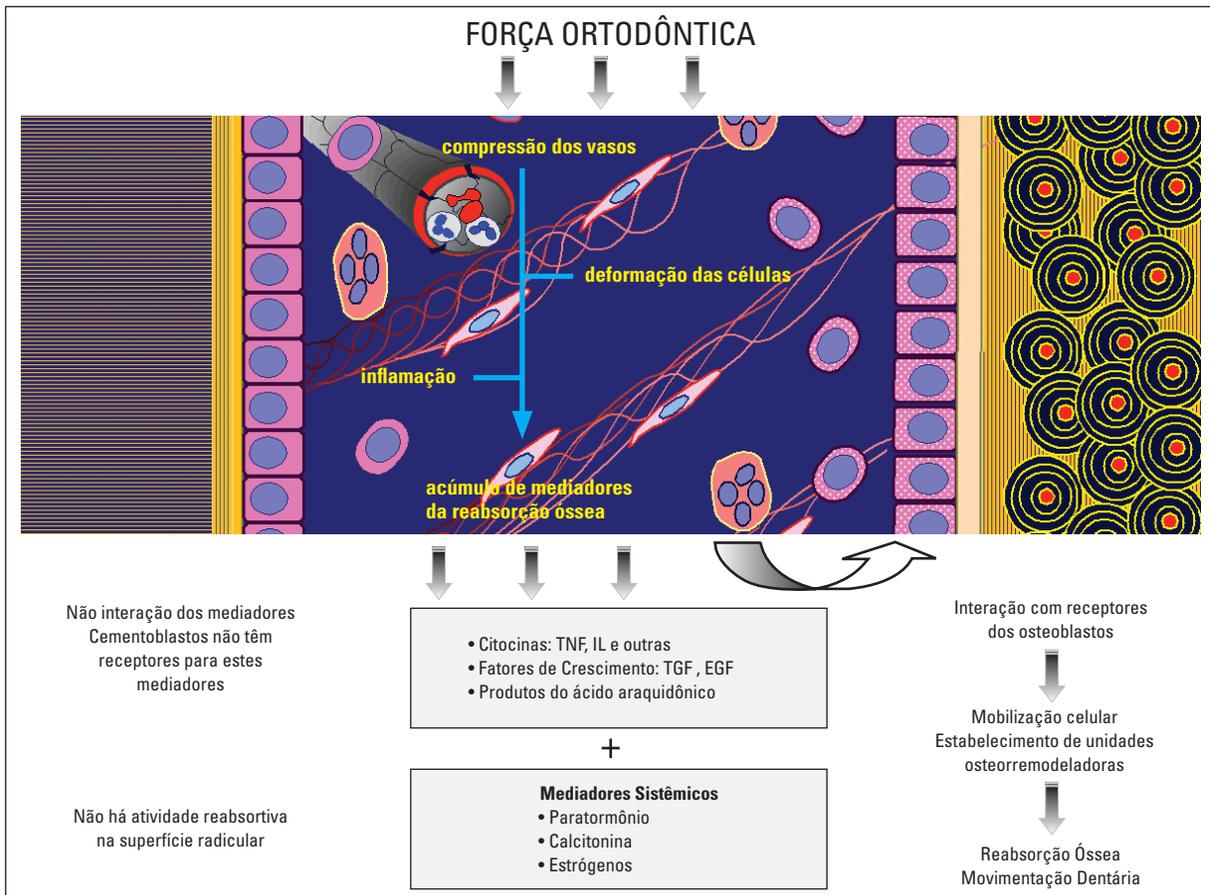


FIGURA 1 - Esquema representativo do ambiente periodontal onde ocorrem os fenômenos biológicos da movimentação dentária induzida. Os mediadores químicos liberados pelas células e/ou trazidos pelo exsudato inflamatório que induzem a reabsorção óssea não atuam sobre os cementoblastos, pois estes não têm receptores específicos; mas os cementoblastos têm receptores para inúmeros outros mediadores. Esta propriedade dos cementoblastos faz com que atuem como protetores da superfície radicular durante a remodelação óssea e também na movimentação dentária, viabilizando o tratamento ortodôntico. As pesquisas voltadas para a busca de um caráter hereditário para as reabsorções dentárias durante o tratamento ortodôntico, ou de uma suscetibilidade individual, deveriam focar suas atenções para os cementoblastos e não para os mediadores ou para correlações com defeitos genéticos nas células de origem óssea; os cementoblastos têm origem ectomesenquimal. A reabsorção radicular acontece quando fatores locais, por exemplo, uma força excessiva ou traumatismo, lesam a camada cementoblástica deixando a superfície radicular desnuda, sem esta proteção.

por outras células e tecidos. Nos tecidos possuímos praticamente quase todos os mediadores, mas nem todas as células apresentam receptores para cada um deles. Podemos dizer que as células apresentam uma “audição” seletiva.

Em todos os momentos o esqueleto apresenta-se com reabsorção e neoformação constante, o que lhe confere uma grande capacidade dinâmica na renovação e adaptação do tecido ósseo. Para isto, a todo instante, os mediadores teciduais devem interagir na superfície dos osteoblastos, pois os clastos só escutam os mediadores ou “palavras bioquímicas” liberadas pelos osteoblastos. Pode-se afirmar que os clastos dependem dos osteoblastos para atuarem como células reabsortivas do osso¹⁶. Os osteoblastos comandam a atividade dos clastos, “obedecendo” as “ordens” dos osteoblastos, representadas por seus mediadores químicos.

Os mediadores sistêmicos aos quais os osteoblastos respondem e interagem, ativando e mobilizando os clastos e assim promovendo a remodelação óssea são: o paratormônio, a calcitonina e os estrógenos. Os mediadores locais são produtos das células vizinhas aos osteoblastos e são conhecidos genericamente como: citocinas, fatores de crescimento e produtos do ácido araquidônico. Alguns mediadores são mais estudados: a) IL ou interleucinas, um grupo de produtos que possuem outros efeitos além da atuação na remodelação óssea; b) TNF ou fator de necrose tumoral, um mediador de outros múltiplos efeitos²⁰, c) TGF beta e ultimamente, o RANK^{2,12} (receptor ativador do fator nuclear kappa B), um mediador com múltiplos efeitos, também presente ativamente na remodelação óssea, por influenciar a diferenciação e maturação dos clastos, entre outros.

A remodelação óssea não interfere e nem afeta os dentes, apesar destes localizarem-se apenas a 0,2 a 0,4mm da cortical óssea alveolar; espaço preenchido pelo ligamento periodontal. Em um ligamento periodontal normal, e mais ainda quando inflamado ou pressionado por forças ortodônticas, ocorre a liberação de inúmeros mediadores celulares, inclusive os atuantes na remodelação óssea. Mas os dentes não são incluídos na remodelação porque os cementoblastos

não possuem receptores para os mediadores que comandam a reabsorção óssea^{5,11,19} (Fig. 1). Por analogia, pode-se afirmar que os cementoblastos são “surdos” para os mediadores da remodelação óssea e assim protegem o dente da reabsorção radicular (Fig. 1).

Depois desta breve explicação sobre o controle da reabsorção óssea e da forma que o dente se encontra “protegido” da remodelação óssea, fica claro que os estudos sobre hereditabilidade, suscetibilidade e reabsorção radicular em Ortodontia devem enfocar seus objetivos nos cementoblastos e não nos mediadores químicos. Muito menos ainda devem correlacionar com genes de doenças ósseas sistêmicas e hereditárias. Para que ocorra a reabsorção radicular requer-se a morte dos cementoblastos, “os guardiões da integridade radicular”⁴. No trabalho, Al-Qawasmi et al.² (agosto, 2003) realizaram extrapolações da reabsorção radicular externa apical (EARR) associada à Ortodontia com os genes estudados na Osteólise Expansiva Familiar (FEO), uma síndrome óssea deformante hereditária que se associa a reabsorções externas cervicais e por substituição^{9,10}. Também associa os genes estudados com genes de outras doenças ósseas.

Para estabelecer esta relação, os autores explicam da seguinte forma em seu trabalho: “*Outro candidato a gene para a EARR é o TNFRSF11A que codifica o receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e mapeado para 18q21.2-21.3, a mesma região da Osteólise Expansiva Familiar (FEO) e a forma familiar da Doença Óssea de Paget (PDB). O RANK é um membro da super família dos receptores para TNF e um ligante RANK medeia a sinalização para a osteoclastogênese. Outro gene candidato para a EARR no tratamento ortodôntico é a fosfatase alcalina tecido-não específica (TNSALP), um produto que pode apresentar importante papel na formação e na mineralização do cimento. O gene TNSALP localiza-se no cromossomo 1p36.1-34. Camundongos que perderam um gene funcional TNSALP revelaram uma formação defeituosa do cimento acelular nas raízes dos molares e uma erupção dentária atrasada. Estudos prévios implicaram o TNFá na remodelação óssea in vitro e in vivo suportando a sua inclusão como*

um gene candidato à EARR. Além disso, os níveis de TNF α encontram-se elevados durante o movimento ortodôntico no sulco gengival humano. O gene TNF α , mapeado como 6p21, um polimorfismo de nucleotídeo simples como o nucleotídeo-308, ligado ao TNF α , de transcrição atuou como marcador polimórfico em estudos de ligação.

Entretanto, não há descrições de doenças humanas caracterizadas pela redução do número de cementoblastos, ou pela presença de cementoblastos defeituosos que interajam com os mediadores da reabsorção óssea de forma patológica, ou de qualquer outra situação enfraquecendo esta barreira de defesa das raízes dentárias humanas. Estudar geneticamente a hereditariedade de características dos cementoblastos poderia sim contribuir para com o conhecimento humano sobre reabsorções dentárias. No movimento dentário é difícil imaginar a reabsorção radicular na ausência de um fator local que destrua a camada de cementoblastos, ou seja, as reabsorções radiculares relacionadas com a movimentação dentária passam primária e necessariamente por causas locais.

2. Comparações entre os tipos diferentes de reabsorção dentária

Al-Qawasmi et al.² realizaram extrapolações da reabsorção radicular externa apical (EARR) associada à Ortodontia com os genes estudados na Osteólise Expansiva Familiar (FEO). Esta síndrome (FEO) constitui uma síndrome óssea deformante hereditária associada a reabsorções externas cervicais e por substituição. Entretanto, a reabsorção apical observada em movimentações ortodônticas é de natureza inflamatória e associada à morte dos cementoblastos.

Por outro lado, a reabsorção cervical externa encontrada nesta síndrome óssea (FEO) relaciona-se à morfologia da junção amelocementária, na qual observam-se micro-exposições de dentina como demonstraram Neuvald e Consolaro¹⁴, em 2000. A reabsorção cervical externa ocorre quando estas exposições dentinárias são colocadas em contato direto com o tecido conjuntivo gengival, pela saída de agentes clareadores internos ou em consequência de traumatismos.

A reabsorção cervical externa não ocorre e não se relaciona de nenhuma forma com reabsorção eventualmente promovida pelo movimento ortodôntico.

Por sua vez, a reabsorção por substituição observada na Doença Óssea de Paget (PDB), também mencionada por extrapolação em Al-Qawasmi et al.², ocorre apenas em casos com anquilose alveolodentária. Sendo uma evolução natural desta situação, especialmente em dentes traumatizados. A reabsorção dentária por substituição e a anquilose alveolodentária não apresentam nenhuma relação com a movimentação ortodôntica.

Ao investigar e extrapolar genes e mecanismos de doenças óssea sistêmicas raras com reabsorção cervical externa e reabsorção por substituição, Al-Qawasmi et al.² cometeram um erro na premissa de seu trabalho, demonstrando desconhecimento da etiopatogenia do tipo de reabsorção dentária possível durante o tratamento ortodôntico, que é apenas do tipo inflamatória.

3. Ponto de partida dos aspectos genéticos e hereditários

Do ponto de vista hereditário, os trabalhos bases foram Newman¹⁵ (1975), Harris, Kineret e Tolley⁸ (1997) e Al-Qawasmi et al.¹ (março, 2003) que apresentam importantes limitações metodológicas, como já analisado anteriormente em outros trabalhos (Também analisados neste fascículo).

Na revisão, justificou-se marcar o cromossomo 18 porque se encontraram genes alterados em duas doenças ósseas como a Osteólise Expansiva Familiar (FEO) e a doença de Paget (PDB) familiar. O osso não apresenta a mesma fisiologia dos tecidos dentários. Pesquisar alterações ósseas e seus fatores para correlacioná-los com as reabsorções pode levar a resultados equivocados. Se esta via de pensamento fosse válida, seria de se esperar que os pacientes pesquisados necessariamente apresentassem distúrbios graves no metabolismo ósseo e não apenas reabsorções dentárias, decorrentes tão somente de um tratamento ortodôntico.

A terapia ortodôntica eventualmente elimina cementoblastos e por consequência se as-

socia algumas vezes à reabsorção radicular. Na movimentação dentária promovem-se muitos fenômenos ósseos geneticamente regulados. Em outras palavras, deve-se pesquisar o que provocaria a morte dos cementoblastos, pois a reabsorção só acontece em função dela. Após a morte dos cementoblastos, os fenômenos na superfície dentária também apresentam natureza óssea, a partir de então, as células que reabsorvem o dente são de origem óssea.

Um trabalho sobre genética da reabsorção dentária, focado em sua verdadeira causa, deve concentrar-se nos cementoblastos, que são as células protetoras do fenômeno. Os mediadores, como estes autores procuram estudar, são múltiplos e participantes da biologia e fisiologia óssea; não da biologia dos tecidos dentários. O TNF, a fosfatase alcalina, o RANK e outros mediadores não atuam sobre as células cementoblásticas ou sobre a sua destruição. Para que esses mediadores atuem, estimulando a reabsorção dentária, os cementoblastos devem ser eliminados.

A eliminação dos cementoblastos da superfície radicular é um fenômeno típico dos traumatismos e da movimentação ortodôntica. Durante a movimentação ortodôntica a concentração de forças no ápice implica em maior destruição dos cementoblastos pela compressão dos vasos periodontais e das próprias células. O desencadeamento da reabsorção depende da destruição cementoblástica e da destruição celular; não depende de fatores genéticos.

Quando os cementoblastos morrem, os mediadores da reabsorção óssea atuam também na reabsorção dentária. Quando não há morte dos cementoblastos, o número de mediadores encontra-se aumentado naturalmente em função do estresse celular e da inflamação, induzidos pela força no ligamento periodontal estimulando a remodelação óssea e possibilitando o movimento dentário (Fig. 1). Isto pôde ser verificado no curto trabalho disponibilizado por Low, Khabanda, Zoellner e Darendeliler¹², em 2004, no qual compara-se a concentração de RANKL em dentes de ratos movimentados, ou não, ortodonticamente. Atualmente, também se pode detectar no fluido gengival um aumento dos níveis desses mediadores¹³. Esse fenômeno

não tem nada a ver com hereditariedade como implicitamente os autores do trabalho analisado procuram enfatizar em suas argumentações.

Os mediadores que Al-Qawasmi et al.² procuram ressaltar são: o TNF alfa, a fosfatase alcalina, o RANK e seus respectivos genes codificadores. Em seu trabalho anterior, em março de 2003¹, o mesmo autor principal procurou enfatizar a IL-1B. Restam as perguntas: Onde está o defeito genético com transmissão hereditária que justifica a maior reabsorção dentária ou não no tratamento ortodôntico? Em que gene? Ou seriam muitos genes? Em todo o trabalho, inclusive nas conclusões, os autores referem-se a genes candidatos e sugestões de genes candidatos. Em nenhum momento afirma-se de forma categórica que o gene responsável está em um determinado locus, em um determinado cromossomo. Mas, causa estranheza a linguagem taxativa, afirmativa e conclusiva do título do trabalho. Sem conhecimento prévio de genética e de biologia molecular, o clínico leitor pode ter a impressão equivocada de que o gene foi definitivamente determinado. No trabalho de março de 2003, Al-Qawasmi et al.¹ enfocaram genes candidatos no cromossomo 2. Entretanto neste trabalho de agosto de 2003² os mesmos autores chamaram atenção para genes candidatos no cromossomo 18.

Sobre o material e métodos

1. A amostra não foi homogênea

Um erro grave na seleção da amostra foi a falta de radiografias periapicais com diagnóstico definitivo de que os pacientes não tivessem EARR prévia. Muitas reabsorções observadas no tratamento ortodôntico, especialmente as mais graves, preexistiam, mas não foram diagnosticadas porque as documentações ortodônticas não incluíram radiografias periapicais.

Entre os pacientes escolhidos, possivelmente, muitos, tiveram traumatismo dentário prévio. Em várias casuísticas publicadas, mais de 50% das pessoas apresentam traumatismos dentários, especialmente na infância e adolescência. O traumatismo dentário representa uma das principais causas de reabsorção radicular.

Em estudos sobre a etiopatogenia das reab-

sorções dentárias, outros fatores interferem na sua ocorrência como bruxismos, vícios, onicofagia, trauma oclusal, etc. Os autores deste trabalho não consideraram a existência ou a ocorrência desses fatores na seleção de sua amostra. Possivelmente muitos dos seus casos de EARR decorreram de outras etiopatogenias, sem nenhum caráter hereditário e até mesmo, sem nenhuma relação primária com a movimentação ortodôntica. Faltou cuidado na seleção da amostra. O ideal seria a exclusão de pacientes com reabsorções ou com dentes submetidos a traumatismos e a fatores relacionados com outras causas de reabsorções radiculares. A falta da padronização da amostra reduz significativamente a credibilidade do trabalho.

Na própria introdução do trabalho apontam-se, entre os pontos de partida da pesquisa, os trabalhos de Sameshima e Sinclair^{17,18}. Estes trabalhos demonstraram evidências de forte atuação e correlação dos fatores locais da reabsorção, inclusive quanto à morfologia radicular, apical e a fatores inerentes à técnica ortodôntica. Mas Al-Qawasmi et al.² não mencionam em nenhum momento a análise realizada para descartar a influência da morfologia dentária e radicular nas reabsorções detectadas nas famílias e pares de irmãos estudados. Nem tampouco, discutem outros aspectos reconhecidamente relacionados à reabsorção durante o tratamento ortodôntico como: tipo de má oclusões, vícios, história dentária anterior, ocorrência de traumatismo, trauma oclusal, onicofagia, etc. Não houve o devido critério na seleção da amostra estudada, conforme explicitado pelos próprios autores em seu texto.

Não houve ao longo do trabalho a preocupação de analisar-se uma amostra semelhante, um grupo controle, em que os pares observados não fossem irmãos. Para avaliar os resultados necessitar-se-ia deste grupo controle de não familiares, com o mesmo padrão de má oclusão e história dentária. Também seria importante um grupo equivalente de famílias sem qualquer tratamento ortodôntico, aleatoriamente escolhido. Neste grupo controle negativo seriam analisados os mesmos genes, para observar se as ligações dos genes estudados não apresentam a mesma

distribuição em uma população normal e comparar se os achados encontrados na população ortodôntica não são coincidentes. Enfim não houve grupo controle qualquer da distribuição de genes na população normal, não ortodôntica e nem entre não irmãos. Um trabalho sem qualquer grupo controle apresenta sua credibilidade altamente comprometida.

O padrão de crescimento craniomandibular apresenta um fortíssimo componente hereditário. Desta forma, o tipo de má oclusão e o protocolo de tratamento ortodôntico de pais e irmãos são possivelmente semelhantes. Logo, a semelhança da intensidade de reabsorções radiculares apicais encontradas em indivíduos aparentados e com características comuns, provavelmente possui um forte componente decorrente do mesmo tipo de movimento, extensão de deslocamento de dentes, realização de extração, etc. Na amostra em nenhum momento aborda-se sobre o tipo de má oclusão, o tipo de tratamento ortodôntico, se houve ou não extração, o uso de elásticos intermaxilares, etc. Enfim não houve preocupação com a uniformização da amostra, tornando difícil concluir sobre a possibilidade de hereditariedade na etiopatogenia das reabsorções dentárias, especialmente durante o tratamento ortodôntico.

2. Medidas da reabsorção apical em radiografias panorâmicas e cefalogramas

O método utilizado para medir as reabsorções foi fundamentado no trabalho de Harris, Kineret e Tolley⁸ a partir de telerradiografias em norma lateral (cefalométricas) e panorâmicas. Assim textualizam os autores ao descreverem sua metodologia: *“Realizaram-se medidas nas raízes de três tipos de dentes no pré e pós-tratamento utilizando-se de telerradiografias (cefalométricas) em norma lateral e radiografias panorâmicas: dos incisivos centrais superiores com raízes longas, dos incisivos centrais inferiores com raízes longas e raízes distal e mesial de ambos os primeiros molares inferiores, como descrito previamente⁸. Para cada paciente a diferença entre o comprimento pré e pós-tratamento para os primeiros molares direito e esquerdo foi avaliada entre os dois lados para*

cada raiz. O examinador foi o mesmo (R.A.A.) para todas as medidas. Os dados para cada uma das quatro variáveis foram considerados separadamente para a análise genética.”

Entretanto, no próprio trabalho de Harris, Kineret e Tolley⁸ há uma expressa recomendação de que se realize o diagnóstico e o controle das reabsorções dentárias em Ortodontia em radiografias periapicais, reconhecendo explicitamente as limitações na mensuração de reabsorções dentárias em radiografias panorâmicas e em telerradiografias.

As telerradiografias e panorâmicas não conferem precisão na mensuração de reabsorções radiculares. Nas próprias ilustrações do trabalho em questão, os autores precisaram apontar com setas o término da raiz, pois é difícil ao leitor identificar com precisão a borda incisal e o término apical dos incisivos centrais superiores e mais ainda, avaliar as alterações reabsortivas de 2mm. (na figura 2 está apresentada a figura 1 do trabalho original de Al-Qawasmi et al.²). Coincidentemente apenas nos incisivos superiores houve significância de resultados, justamente no grupo de dentes onde as medidas em panorâmicas e telerradiografias são mais críticas quanto à precisão.

Considerando as limitações de diagnóstico das reabsorções dentárias em radiografias panorâmicas e telerradiografias em norma lateral, uma solução ou medida de redução destas limitações seria realizar a média de diagnósticos, a mensuração por diversos examinadores e a aplicação de testes estatísticos para verificar a validade e uniformidade dos resultados. No trabalho em questão apenas um dos autores realizou o diagnóstico.

Outro fator muito limitante deste estudo quanto às medidas de reabsorção foi o tipo dos dentes selecionados para o estudo: dentes com raízes longas. Se as raízes dos dentes de adolescentes são longas, a morfologia triangular deve ser prevalente, especialmente os ápices. Vários autores^{3,6,7,17,18,21} demonstraram que dentes com raízes triangulares apresentam maior índice de reabsorção. A raiz triangular constitui, portanto, um indicador de previsibilidade da ocorrência de reabsorção durante a movimentação ortodôntica.

Sobre a discussão dos resultados

Em sua discussão, os autores afirmam ter localizado o gene do mediador RANK, determinando maior suscetibilidade genética para o incisivo central superior. Para os demais dentes, esta suscetibilidade genética não existe quando aplicado o método utilizado por estes autores. Esta conclusão gera questionamentos como: haveria genes atuantes única e exclusivamente nos incisivos centrais superiores?

A promoção da reabsorção pelas células clásticas ocorre necessariamente pela atuação de um agente local, quer seja físico, biológico ou químico, removendo a camada de cementoblastos. A superfície radicular deve estar desnuda, expondo a porção mineralizada do cimento e dentina. A presença ou ausência do mediador RANK, influente na formação e ativação dos clastos na região do ligamento periodontal (assim como inúmeros outros mediadores também localizados no ligamento quando do estresse celular e inflamação), não determina o início de reabsorção radicular durante o tratamento ortodôntico (Fig. 1). Para que haja reabsorção, os cementoblastos devem ser lesados pela força aplicada sobre o dente. Ou seja, a reabsorção radicular é determinada pela ação de um agente local como, por exemplo, a força ortodôntica ou um traumatismo. A presença de clastos, de mediadores ou a função deles, não determina o início ou o grau de reabsorção radicular, sem que ocorra a lesão dos cementoblastos.

Se um pesquisador pretende estudar a suscetibilidade genética e hereditária das reabsorções dentárias em Ortodontia deve executá-lo estudando os cementoblastos e não concentrando esforços em mediadores da reabsorção óssea. Os mediadores atuam somente quando da eliminação dos cementoblastos por agentes locais. Deve-se procurar os defeitos e qualidades dos cementoblastos, como: o número de receptores, a sensibilidade maior ou menor ao estresse celular e a inflamação, etc. Mas para isto, os pesquisadores devem resgatar os estudos disponíveis sobre estas células e inteirar-se de que os cementoblastos são os “guardiões” da integridade da raiz dentária.

Da mesma forma, procurar genes ou cau-

sas hereditárias correlacionando as reabsorções dentárias com doenças ósseas, significa desconsiderar que o cemento, ligamento periodontal e o osso fasciculado possuem origem embriológica ectomesenquimal e o osso, origem mesenquimal. São tecidos diferentes e sem qualquer relação de origem embriológica, estrutural e funcional.

Os dentes não se relacionam com turnover ósseo, não participam como depósitos de reserva de sais minerais, ao contrário do osso. Não se pode misturar doenças próprias do osso, de origem mesenquimal com funções próprias deste tecido, com as doenças e alterações ectomesenquimais próprias dos tecidos dentários, especialmente: o cemento, o ligamento periodontal e o osso fasciculado. Desta forma, estabelecer paralelos de reabsorção dentária com doenças ósseas como a Osteólise Expansiva Familiar (FEO), a Doença Óssea de Paget (PDB) e hipofosfatase esquelética, quanto aos genes envolvidos, corresponde a compararmos também os genes da reabsorção dentária com os genes das doenças das unhas, mesmo considerando a origem ectodérmica deste anexo cutâneo. A característica comum entre osso e os tecidos odontogênicos corresponde ao fato de serem tecidos mineralizados, como as unhas também são.

Nos resultados e na discussão, repetidamente, Al-Qawasmí et al.² chamam os genes estudados de candidatos, não de “responsáveis”, não apresentam estes genes como provas ou como genes estabelecidos e relacionados de forma inequívoca com as reabsorções dentárias. Em seu texto os autores mencionam: *“Atualmente não existem marcadores confiáveis para prever quais pacientes desenvolverão EARR, nem prever sua severidade durante o movimento dentário ortodôntico. A associação de um alelo específico IL-1B e a EARR contribui para aproximadamente 15% do total de variação de EARR observado em pacientes ortodônticos e emerge como um marcador genético potencia² ou mais genes próximos ao do polimorfismo D18S64, talvez TNFRSF11A, parece influenciar a EARR, embora a sua extensão de envolvimento não seja conhecida. A sugestão de outros fatores genéticos indica que a natureza da susceptibilidade à*

EARR seja multigênica. Futuras estimativas de susceptibilidade individual para EARR provavelmente requererem a análise de um conjunto de genes.”

Os resultados estatísticos, apenas para os incisivos centrais superiores, são minimamente significantes, considerando o diagnóstico em panorâmicas e cefalogramas. Os autores estabelecem sugestões de marcador, mas jamais afirmam categoricamente, a não ser no título do trabalho. Quando da tentativa de relacionar os resultados com a clínica, utilizam-se das doenças ósseas deformantes e raras, que comumente, em função de turnover ósseo modificado, apresentam anquilose alveolodentária, conseqüente reabsorção por substituição e não inflamatória, além de apresentarem-se em toda a extensão da raiz; não apenas na região apical.

A reabsorção radicular de natureza ortodôntica é inflamatória e apical, tanto que em todo trabalho refere-se a EARR ou a reabsorção radicular externa apical. Nestas síndromes ósseas citadas, quando as reabsorções dentárias não são por substituição, são reabsorções externas cervicais e relacionam-se à junção amelocementária, sem qualquer associação com o objeto do estudo do trabalho em questão, que são as EARR ou reabsorções externas radiculares apicais. Utilizar estas síndromes ósseas como controle ou parâmetro de estudo genético para aprofundar o conhecimento sobre a reabsorção externa apical, decorrente dos movimentos ortodônticos, representa um erro de premissa para pesquisas desta natureza. As reabsorções externas cervicais e as por substituição apresentam etiopatogenias distintas das reabsorções radiculares em decorrência de tratamentos ortodônticos.

Infelizmente, na discussão sugere-se um gene candidato a ser ainda confirmado por futuros estudos. Seria, portanto, temerário inserir títulos que possam induzir a conclusões equivocadas, como se os resultados fossem definitivos e os dados apresentados irrefutáveis. Os autores relevam a fragilidade dos resultados e explicitam este aspecto, mas a forma incisiva do texto prevalece para os profissionais não familiarizados com o jargão de genética e hereditariedade. Logo, os que lêem o trabalho pelo título e passam os

olhos sem poderem aprofundar-se na metodologia de análise do DNA, como deve ocorrer com a maior parte dos profissionais, incluindo-se os ortodontistas, obtém a nítida impressão de que o gene da reabsorção radicular em Ortodontia foi encontrado. O trabalho analisado não se propõe a isto e nem demonstrou este resultado.

Ainda na discussão, a toda hora discorre-se sobre a importância dos genes candidatos e sugestivos, estudados pelos mesmos autores, influenciando na formação dos osteoclastos e em sua ativação. Simplesmente, ignoraram-se os cementoblastos, o ligamento periodontal e o osso fasciculado como de origem embriológica, estrutura totalmente diferente da linhagem clástica e óssea. Uma analogia apropriada seria comparar esta situação à de um engenheiro, que se propondo a pesquisar porque e como se corrói a parede, avalia as tintas, sua origem e forma, ignorando por completo o reboque ou o revestimento das paredes, como se a tinta fosse diretamente aplicada sobre os tijolos.

Quase no final da discussão admite-se que o marcador “anunciado” no título do trabalho não foi tão eficiente assim mesmo nos 15% dos pacientes ortodônticos com reabsorção dentária de origem genética, assim mencionado em seu trabalho anterior¹. A reabsorção radicular apical em Ortodontia seria então multigênica. Esta afirmação textualizada dos autores confirma que não foi encontrado o gene da reabsorção dentária. Em ambos os trabalhos, Al-Qawasmi et al.^{1,2} desprezaram os resultados obtidos dos demais dentes, pois não se apresentaram significantes. Destacaram-se apenas os resultados positivos nos incisivos centrais superiores com o diagnóstico realizado em radiografias panorâmicas e telerradiografias, no limite de reabsorção de 2mm. Os resultados ainda foram determinados em análises apenas de pais e pares de irmãos de três famílias. Os estudos desta natureza para outras doenças requerem dezenas de famílias e várias gerações para determinar seu caráter hereditário.

A reabsorção dentária em Ortodontia inicia-se por fatores locais, atuando sobre a raiz, mais especificamente sobre os cementoblastos. Depois de iniciada a reabsorção dentária, todos

os processos biológicos de atividade celular são geneticamente comandados. Nem por isso há conotação hereditária na reabsorção e/ou qualquer suscetibilidade. É necessário repetidamente ressaltar: o que é genético não necessariamente confere um caráter hereditário aos fenômenos observados. Em suma, o início da reabsorção radicular depende de fatores locais; uma vez iniciada, as células se mobilizam para promover a reabsorção radicular pela liberação de mediadores químicos. Um determinado fenômeno ocorre pela atuação de células e mediadores por meio da leitura de informações genéticas codificadas, armazenadas nos núcleos. Isso não torna a reabsorção radicular hereditária, muito menos tem a ver com um marcador de suscetibilidade à reabsorção previamente ao tratamento ortodôntico.

Sobre as figuras

Na parte A da figura 2 deste trabalho (que apresenta a figura 1 do trabalho original de Al-Qawasmi et al.²), os autores revelam os heredogramas de três famílias com pais e pares de irmãos afetados ou não. Na parte B, mostram as fitas de eletroforeses e as bandas respectivas a cada um dos genes pretensamente estudados. Na parte C, observam-se quatro segmentos de telerradiografias em norma lateral, incluindo os incisivos centrais superiores, nos quais apontam-se a borda incisal e o término apical. Nestas radiografias, provavelmente as melhores da amostra, fica difícil localizar com precisão o final do ápice e quantificar precisamente em milímetros a perda radicular por reabsorção dentária. Provavelmente, as setas foram utilizadas com a finalidade de orientar o leitor sobre os critérios utilizados, mas acabam revelando a fragilidade do método, das mensurações e dos resultados apresentados.

Na figura 2, apresentou-se um esquema sobre as hipóteses de atuação do mediador RANK e outros na patogenia das reabsorções ósseas e radiculares. Infelizmente o esquema e a legenda da figura não são compreensíveis ou fundamentados nos conhecimentos prévios da biologia óssea ou da etiopatogenia das reabsorções dentárias, nem de modo geral, nem quando especificamente voltados para o movimento ortodôntico.

Sobre as conclusões e considerações finais

Nas conclusões volta-se a afirmar explicitamente que os achados são preliminares e sugestivos, necessitando de confirmação em futuros estudos. Os resultados foram correlacionados, fundamentando-se em dados de outros trabalhos, associando síndromes ósseas com reabsorções por substituição e cervicais externas, não com as reabsorções radiculares externas apicais induzidas ortodonticamente como se propôs inicialmente no trabalho. No texto original se explicita da seguinte forma: "Concluindo, apresenta-se uma sugestiva ligação do marcador D18S64 com a EARR. Futuros estudos são necessários para confirmar os achados iniciais e melhor definir o polimorfismo genético responsável para a ligação observada. A força de ligação do marcador D18S64 com EARR e o relato de reabsorção radicular severa como parte da FEO, ESH e PDB familiar com mutações TNFRSF11A (Hughes et al., 2000; Whyte; Hughes, 2002) indicam que este gene é um importante candidato para futuros estudos."

Por fim: o gene da reabsorção radicular externa apical relacionada a tratamento ortodôntico não foi determinado até os dias de hoje e muito menos a sua natureza hereditária. Nem tampouco, a suscetibilidade à reabsorção radicular em Ortodontia foi detectada ou provada. O trabalho analisado e os demais relacionados com o tema (Trabalhos de Newman¹⁵ de 1975, Harris; Kineret; Tolley⁸ de 1997 e Al-Qawsmi et al.¹ de março de 2003; também analisados criticamente neste fascículo), não comprovaram suas hipóteses porque ignoraram que o primeiro passo para a reabsorção radicular externa é a destruição da camada cementoblástica, formada pelas células colonizadoras da superfície radicular. Isto ocorre apenas por meio da ação de fatores locais, como por exemplo, a ação da força ortodôntica sobre os vasos e células promovendo necrose e exposição de tecidos dentários duros. Assim, inicia-se o fenômeno da reabsorção radicular, que cessa quando a força é retirada, permitindo a reorganização dos cementoblastos recolonizando e protegendo a superfície dos tecidos dentários da ação das células clásticas.

Analisando criticamente, podemos afirmar que procurar o gene da reabsorção radicular e sua suscetibilidade, a partir de pesquisas em mediadores

e células clásticas demonstra a falta de conhecimento completo e amplo da etiopatogenia deste importante fenômeno biológico, imprescindível para o estabelecimento da premissa dos trabalhos.

O estabelecimento de uma natureza hereditária para as reabsorções radiculares e sua suscetibilidade eliminaria o seu caráter iatrogênico. Entretanto, todas as evidências, em qualquer nível, revelam que os fatores etiológicos das reabsorções

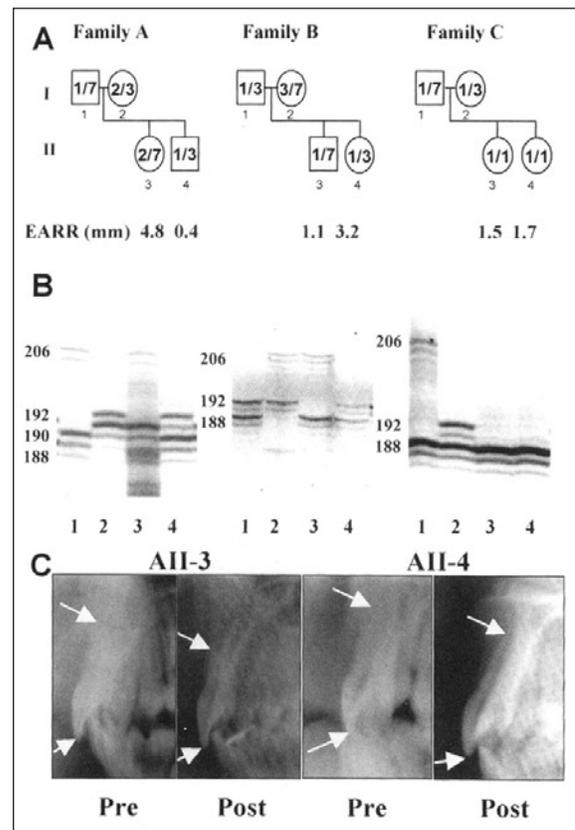


FIGURA 2 – Apresentação da figura de Al-Qawsmi et al.² na qual pode-se destacar a necessidade de se apontar os ápices dentários, em função da dificuldade de sua visualização. Na legenda original os autores assim referiram-se: "Transmissão dos alelos D18S64 em três famílias, cada uma com dois descendentes submetidos a tratamento ortodôntico (Painel A) Heredograma. Os círculos denotam fêmeas e os quadrados, machos, e 1, 2, 3 e 7 alelos dentro descendentes. Os números arábicos abaixo indicam o número individual. Apresentação dos valores em mm de reabsorção radicular externa apical (EARR) para os incisivos centrais superiores nos descendentes tratados. (Painel B) Eletroforese com gel de poliacrilamida dos produtos do PCR obtidos de todos os heredogramas individuais. Cada fita corresponde ao indivíduo no heredograma apresentado acima no Painel A. O tamanho das bandas em pares de bases (bp) está indicado à esquerda (188bp = alelo 1, 190bp = alelo 2, 192bp = alelo 3 e 206bp = alelo 7). (Painel C) Pré-tratamento (Pré) e pós-tratamento (Pós) Cefalogramas laterais de irmãos tratados (AII-3 e AII-4) em Família A. Os ápices radiculares dos incisivos centrais superiores e as bordas incisais estão indicados pelas setas superiores e inferiores, respectivamente."

dentárias são locais e dependem de anamnese, de uma avaliação prévia minuciosa das condições morfológicas ósseas e dentárias. Da mesma forma, requer-se um controle individualizado das forças e de outros aspectos inerentes à técnica ortodôntica. A frequência e o controle das reabsorções radiculares em Ortodontia revelam-se ao alcance do profissional e não dependem do fator sorte ou azar. A não ser que nos proponhamos a aceitar e acreditar em dogmas ou a ignorar o que não nos for favorável ou conveniente.

Ao final desta análise destaca-se uma pergunta: Por que os resultados dos incisivos centrais inferiores e dos primeiros molares inferiores não foram analisados? Considerando que dos três tipos dentários analisados, dois foram negativos para a marcação genética e potencial hereditário, os resultados revelam justamente que não há marcação genética da reabsorção radicular externa apical

associada a tratamento ortodôntico. Por que deveriam prevalecer unicamente os dados do dente com resultado positivo, ainda que no limite da significância, nos testes utilizados, enquanto os dois demais foram não significantes? Por que relevar estes dados detectados em apenas três famílias com apenas duas gerações, enquanto que para outras doenças exige-se dezenas de famílias e várias gerações? A resposta pode ser encontrada na procura equivocada de uma “justificativa” para aliviar os efeitos da força e de outras manobras planejadas para o tratamento ortodôntico. Devemos definitivamente nos conscientizar de que todo tratamento, não apenas o ortodôntico, possui um custo biológico. As reabsorções dentárias durante o movimento dentário são parte deste custo biológico, podendo ser reduzidas e controladas por uma prática ortodôntica baseada no conhecimento pleno de suas bases biológicas.

Hereditary and susceptibility to radicular resorption in Odontology do not base: methodological and interpretative repeatedly published mistakes can generate false truths. Critical analysis of Al-Qawasmi work about genetics predisposition to radicular reabsorption of orthodontic kind

Abstract

The study of Al-Qawasmi et al.² published in August 2003 on Journal of Dental Research, aimed to establish a candidate gene for heritability and genetic predisposition to external root resorption in orthodontic patients. This paper, however, presents and repeated some methodological faults and equivocated interpretation of the previous study¹ of March 2003, published on the American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. On its conclusions, Al-Qawasmi et al.², affirm having obtained data that are suggestive and preliminary yet in need of further studies to confirm their findings. The results are correlated based on studies related to some bone syndromes associated to resorption of dental structures by substitution, cervical external root resorption, but not associated with external apical root resorption (EARR) in orthodontics. The supposed gene of EARR was not determined nor its heritable nature. Not even a susceptibility to EARR was detected or proved. The analysed paper and related studies ignored that in order to occur any EARR, the cementoblastic layer must be destroyed and that is only possible under the action of local agents. A critical review of these studies related to the theme allows one to understand that trying to find the supposedly called “EARR gene” and its susceptibility through mediators and clastic cells demonstrates an incomplete knowledge of the specificities of the cementoblast and the etiopathogenic mechanisms of Root Resorption, which are indispensable to establish an hypothesis of study on the subject.

Key words: Dental resorption. Root resorption. Genetics. Susceptibility. Heritability. Induced tooth movement. Orthodontic movement.

REFERÊNCIAS

1. AL-QAWASMI et al. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: linkage of chromosome-18 marker. **J Dent Res**, Chicago, v. 82, no. 5, p. 356-60, Aug 2003.
2. AL-QAWASMI, R. A. et al. Genetic predisposition to external apical root resorption. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 123, no. 3, p. 242-252, Mar. 2003.
3. CHO, M. I.; LIN, W. L.; GARANT, P. R. Occurrence of epidermal growth-binding site during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of Young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. **Anat Rec**, Philadelphia, v. 231, p. 14-24, Sept. 1991.
4. CONSOLARO, A. et al. Partial anodontia: form and size of remaining teeth and orthodontics implications. In: ANNUAL SESSION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF ORTHODONTICS, 101., 2001, Toronto. **Anais...** Toronto: American Association of Orthodontics, 2001. p. 84.
5. CONSOLARO, A. **Reabsorções dentárias: nas especialidades clínicas**. Maringá: Dental Press International, 2002.
6. FURQUIM, L. Z. et al. Perfil endocrinológico de pacientes ortodônticos com e sem reabsorções dentárias: correlação com a morfologia radicular In: REUNIÃO ANUAL SBPQO, 19., 2002, Águas de Lindóia. **Pesquisa Odontológica Brasileira: Brazilian Oral Research**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2002. v.16.
7. FURQUIM, L. Z. **Perfil endocrinológico de pacientes ortodônticos com e sem reabsorções dentárias: correlação com a morfologia radicular e da crista óssea alveolar**. 2002. 122 p. Tese (Doutorado em Odontologia)–Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2002.
8. HARRIS, E. F.; KINERET, S. E.; TOLLEY, E. A. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 111, p. 301-319, 1997.
9. HUGHES et al. Genetic linkage of familial expansile osteolysis to chromosome 18q. **Hum Mol Genet**, Oxford, v. 3, p. 359-361, 1994.
10. HUGHES, A. E. et al. Mutations. In: TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. **Nat Genet**, New York, v. 24, p. 45-48, 2000.
11. LINDSKOG, S. et al. Comparative effects of parathyroid hormone on osteoblasts and cementoblasts. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 14, no.7, p. 386-389, Aug. 1987.
12. LOW, E.; KHABANDA, O.; ZOELLNER, H.; DARENDELILIER, A. Genetic expression of RANK-RANKL and OPG during root resorption following orthodontic tooth movement. Disponível em: <http://www.chs.usyd.edu.au/conf2002/minipost/av-low.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2004.
13. LOWNY, J. J. et al. Orthodontic forces increase tumor necrosis factor in the human gingival sulcus. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 108, p. 519-524, 1995.
14. NEUVALD, L.; CONSOLARO, A. Cementoenamel junction: microscopic analysis and external cervical resorption. **J Endod**, Chicago, v. 26, no. 9, p. 503-508, Sept. 2000.
15. NEWMAN, W. G. Possible etiologic factor in external root resorption. **Am J Orthod**, St. Louis, v. 67, p. 522-539, 1975.
16. RODAN, G. A.; MARTIN, T. J. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. **Calcif Tissue Int**, New York, v. 33, no. 4, p. 349-351, 1981.
17. SAMESHIMA, G. T.; SINCLAIR, P. M. Predicting and preventing root resorption: part I. diagnostic factors. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 119, no. 5, p. 505-510, May 2001.
18. SAMESHIMA, G. T.; SINCLAIR, P. M. Predicting and preventing root resorption: part II. treatment factors. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 119, no. 5, p. 511-515, May 2001.
19. TENORIO, T.; CRUCHLEY, A.; HUGHES, F. J. Immunocytochemical investigation of the rat cementoblast phenotype. **J Periodontol Res**, Copenhagen, v. 28, no. 6, p. 411-419, Nov. 1993.
20. TRACEY, K. J. The inflammatory reflex. **Nature**, London, v. 420, p. 853-59, Dec 2002.
21. VELLOSO, T. R. G. et al. Anodontia parcial: forma e tamanho dos dentes remanescentes e prováveis implicações clínicas In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA ODONTOLÓGICA - SBPQO, 18., 2001. Águas de Lindóia. **Pesquisa Odontológica Brasileira: Brazilian Oral Research**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2001. v.15. p.123 – 123.

Endereço para correspondência

Prof. Dr. Alberto Consolaro
Alameda Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 - Vila Universitária
CEP 17 012 – 901 - Bauru – SP
alberto@fob.usp.br