

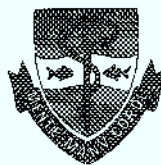


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluno(a): **RODRIGO GONÇALVES**



Ano de Conclusão do Curso: 2003

TCC 041



O EFEITO ANABÓLICO DO HORMÔNIO PARATIREÓIDEO HUMANO NA MATRIZ ÓSSEA.

Rodrigo Gonçalves.

ORIENTADORA: Prof. Dr^a. Silvana Pereira Barros.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Morfologia–Histologia da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba FOP-
UNICAMP.

Piracicaba

Estado de São Paulo – Brasil

Novembro de 2003



O EFEITO ANABÓLICO DO HORMÔNIO PARATIREÓIDEO HUMANO NA MATRIZ ÓSSEA.

Rodrigo Gonçalves.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Morfologia–Histologia da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba FOP-
UNICAMP.

Piracicaba

Estado de São Paulo – Brasil

Novembro de 2003

Dedicatória

Às pessoas que contribuíram para que este momento chegasse. Um abraço, sou muito grato por tudo que me fizeram.

Agradecimentos

Quero aqui expressar minha gratidão por todos que me ajudaram diretamente ou indiretamente neste momento fundamental para minha formação.

À minha orientadora Prof. Dr^a. Silvana Pereira Barros pela boa convivência e ensinamentos prestados .

A todos os professores que fizeram parte da minha vida e puderam tornar este momento possível para mim.

Aos meus pais pelo amor, felicidade e carinho dados ao longo da minha vida.

Aos meus irmãos pelo companheirismo, carinho e amizade

À minha namorada, Jamile, pela confiança depositada e alegria de sempre

Aos meus amigos da turma 44 pela amizade durante esse anos.

Aos amigos do Departamento de Histologia, principalmente o Marco(Taubaté) e o Marcelo pelo companheirismo e ajuda.

A todos os funcionários da Faculdade por promover um ambiente organizado para todos.

Aos meus amigos de infância pelos anos de alegria.

Especiais agradecimentos a minha avó Conceição, que muito me ajudou para a conclusão desse sonho, juntamente com meu avô Salvador, por acreditarem e investirem em mim.

Sumário

1 Introdução.....	6
2. Revisão da Literatura.....	10
2.1 Remodelação óssea	10
2.2 Erupção Dental.....	13
2.3 Hormônio Paratireóideo.....	15
3. Discussão.....	21
4. Referências Bibliográficas.....	23

Introdução

O Hormônio Paratireóideo é classicamente conhecido por ser um agente catabólico ósseo, entretanto quando experimentalmente administrado de forma intermitente, apresenta-se como fator anabólico tanto *in vivo* quanto *in vitro*.

A relação entre aposição e absorção determina a estabilidade entre degradação e crescimento dos ossos. Em adultos jovens a destruição e formação estão equilibradas e a massa óssea é mantida estável, podendo ser influenciada pela utilização mecânica (RODAN & MARTIN, 2000) e possivelmente pela homeostase central (DUCY e cols, 2000) ou fatores patológicos. Existe um grande número de doenças que resultam num desequilíbrio entre formação e destruição óssea. Nos humanos, após os 40 anos de idade, a destruição óssea começa a superar a formação óssea levando a uma perda local ou sistêmica, denominada osteoporose. A osteoporose é um dos principais problemas de saúde pública, e ocorre mais comumente nas mulheres como resultado da deficiência de estrógeno após a menopausa (RODAN & MARTIN, 2000). Uma outra condição patológica que freqüentemente também acomete idosos (e também jovens) é a doença periodontal, que do mesmo modo que a osteoporose, tem como principal característica a perda de tecido ósseo, entretanto necessita da presença de bactérias para que a doença se desencadeie e na manutenção de um processo inflamatório, essencial na evolução da doença (RODAN & MARTIN, 2000; ROSE e cols., 1989).

A periodontite, doença crônica inflamatória causada por bactérias, leva eventualmente a perda das estruturas de suporte do dente, incluindo o osso alveolar da mandíbula. Uma das mais prevalentes doenças ósseas humanas, é severa o suficiente para levar a perda do dente em 10 a 15% dos adultos (BROWN & LOE, 1993; PILOT & MIYAZAKI, 1991). Apesar dos fatores de virulência das bactérias, muitos dos danos da doença são na verdade resultados da resposta do hospedeiro à bactéria, e não os efeitos isolados da atividade bacteriana (BAKER, 2000).

A erupção dentária também é dependente do equilíbrio entre reabsorção e neoformação óssea, na qual os osteoclastos, formados a partir de um influxo de monócitos, irão reabsorver o osso periodontal formando um caminho para erupção do elemento dental em formação (CIELINSKI & MARKS, 1994; WISE & FAN, 1989).

Atualmente tem-se buscado incessantemente a utilização de um tratamento que atue estabilizando o sistema ósseo, inibindo a reabsorção decorrente do desequilíbrio entre aposição e absorção. Das drogas atualmente em desenvolvimento grande parte baseia-se em fatores ou fragmentos derivados do hormônio paratireóideo (PTH) (GRUBER e cols., 1995), não só por se apresentarem como excelentes inibidoras da reabsorção óssea como também por proporcionarem um potente efeito anabólico tanto em ossos corticais como trabeculares, quando administradas de forma intermitente (TAM *et al.*, 1982; MORLEY *et al.*, 1997).

Apesar do PTH ser conhecido como um agente catabólico do tecido ósseo, quando administrado intermitentemente e em doses baixas (que variam de 35µg/kg a 80 µg/kg), atua como um potente agente anabólico do tecido esquelético. Além disso, pesquisadores têm descoberto análogos menores, potencialmente anabólicos e patenteáveis, que são mais efetivos, e oferecem potencialmente menores efeitos colaterais (MORLEY et al., 1997) e investigam-se diversas formas de administração não-injetáveis (NEER et al., 2001).

O mecanismo catabólico ósseo do PTH é bem conhecido. Ele controla as concentrações extracelulares de íons cálcio e fosfato ao regular a absorção intestinal, a excreção renal e a troca desses íons entre o líquido extracelular e o osso (GUYTON & HALL, 2002).

Normalmente, os seres humanos têm quatro glândulas paratireóides que se localizam na parte posterior da tireóide – uma atrás de cada pólo superior e de cada pólo inferior da mesma, medindo cerca de 6 mm de comprimento, 3mm de largura e 2mm de espessura (GUYTON & HALL). A glândula contém, em grande parte, células principais que acreditam secretar todo ou a maior parte do PTH; e células oxífilas, ausentes em muitos animais e seres humanos, sem função estabelecida e que talvez sejam células principais modificadas ou que passaram por um processo de depleção e não secretam mais hormônio.

O PTH foi isolado em forma pura. É inicialmente sintetizado nos ribossomas, sob a forma de pré-pró-hormônio, uma cadeia peptídica de 110 aminoácidos. Essa cadeia é clivada inicialmente a um pró-hormônio de 90 aminoácidos e, a seguir, ao

próprio hormônio com 84 aminoácidos pelo retículo endoplasmático e aparelho de Golgi; finalmente o hormônio é acondicionado em grânulos de secreção no citoplasma das células. O hormônio final tem peso molecular de cerca de 9500. Compostos menores, com apenas 34 dos aminoácidos adjacentes à extremidade N-terminal da molécula, também foram isolados a partir das glândulas paratireóides. Esses compostos menores exibem toda a atividade do PTH. De fato, como os rins removem rapidamente o hormônio completo de 84 aminoácidos dentro de poucos minutos, mas não conseguem remover muitos dos fragmentos durante horas, grande parte da atividade hormonal deve-se aos fragmentos (GUYTON & HALL, 2002).

O fragmento PTH (1-34) compreende os primeiros 34 aminoácidos (a. a.) do PTH (84 a.a.), responsáveis pelos seus principais efeitos biológicos (NEER et al., 2001; GARDELLA & JÜPPNER, 2001). PTH (1-34) é considerado mais efetivo que outros análogos por aumentar a densidade óssea (MOHAN, 2000), e não produzir aumento na incidência de tumores, ou quaisquer outros efeitos colaterais (mutação, genotóxico) (NEER et al., 2001), o que está provado em um estudo envolvendo um total de quase 1000 pacientes, tratados com PTH por mais de três anos (HORWITZ et al., 2000).

Revisão da Literatura

REMODELAÇÃO ÓSSEA

O tecido ósseo, inclusive o osso alveolar, sofre continuamente remodelação por meio de um processo baseado no equilíbrio entre a reabsorção osteoclástica e a deposição osteoblástica (BAKER, 2000). O processo de remodelação óssea acontece em cerca de um a dois milhões de locais ao longo de todo esqueleto adulto. Os osteoclastos são células de origem hematopoiética responsáveis pela reabsorção do tecido, em um processo que dura cerca de três semanas por local, enquanto que os osteoblastos derivados do mesênquima respondem pelo processo de formação óssea, que leva cerca de três a quatro meses (RODAN & MARTIN, 2000). Portanto os osteoclastos reabsorvem o osso mais antigo e os osteoblastos depositam componentes da matriz óssea (colágeno I, proteoglicanas e glicoproteínas), conhecida como osteóide, que ao calcificar dá origem a um novo osso (MARIE, 1995).

Os osteoblastos e osteoclastos se diferenciam a partir de precursores, os quais se encontram, no caso dos osteoblastos, na superfície do osso em estado inativo (NAIR, 1996), ou, no caso dos osteoclastos, se originam de monócitos do sangue (ROODMAN, 1999).

Os osteoblastos controlam a atividade osteoclástica (MARTIN & NG, 1994), pois fatores como a Prostaglandina E2 e o PTH, que podem induzir a reabsorção óssea, atuam sobre os osteoblastos e células mesenquimais, fazendo com que estas células expressem moléculas conhecidas como receptor ativador do ligante de RANK. Uma vez expressado, o ligante RANK (RANKL) se liga ao RANK (o receptor de membrana das células precursoras de osteoclastos), estabelecendo um contato célula-célula (ROODMAN, 1999). Este processo desencadeia a diferenciação e união das células precursoras em células gigantes multinucleadas, os osteoclastos. PTH também estimula a diferenciação de células mesenquimais em pré-osteoblastos, e por meio de um processo indireto, dos monócitos em osteoclastos (BROWN, 1993).

Os osteoclastos para realizarem sua função necessitam que os osteoblastos liberem colagenase e removam colágeno da matriz osteóide, que recobre os ossos (NAIR, 1996). Mesmo prontos para efetuarem a reabsorção óssea, os osteoclastos precisam desse processo, quimiotático, e a exposição dos cristais da hidroxiapatita permite que, agora ativados, eles se fixem e formem suas características bordas em escova ao longo da superfície de adesão.

Aderidos á superfície óssea, os osteoclastos passam a produzir uma enzima conhecida como anidrase carbônica tipo II, enzima esta que promove geração de prótons que são transportados através da membrana da borda em escova por uma bomba próton/ATP. Ocorre uma diminuição do pH local devido a concentração desses prótons, resultando na dissolução da hidroxiapatita que recobre superfícies

e a remoção da matriz orgânica dos ossos é feita pelas enzimas lisosomais secretadas pelos osteoclastos (MUNDY, 1991 ; HALL & CHAMBERS, 1996).

Enquanto a fase de reabsorção dura cerca de dez dias, a ela se seguem muitos meses de formação óssea. Ao término de sua função, os osteoclastos são rapidamente substituídos por osteoblastos (MUNDY, 1991).

Os pré osteoblastos são atraídos por mediadores químicos que induzem sua proliferação e diferenciação em osteoblastos como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador β (TGF β), proteína morfogênica óssea (BMP), fator de crescimento fibroblástico (FGF) e fatores de crescimento ligados à insulina (IGF) I e II, dentre outros. Os pré-osteoblastos se diferenciam em osteoblastos, que depositam uma matriz proteica, conhecida como osteóide, composta de colágeno tipo I e substâncias não colágenas como os mediadores citados anteriormente, além de proteoglicanas, osteocalcina e osteopontina. Quando há reabsorção deste tecido pelos osteoclastos, esses componentes são liberados no meio fazendo com que o próprio processo de reabsorção determine automaticamente a reposição do tecido (MUNDY, 1991).

Quando ocorre a calcificação da matriz óssea formada e os osteoblastos, em lacunas, tornam-se osteócitos. Os osteoblastos podem ainda se transformar em uma célula inativa e recobrir as superfícies dos ossos (osteoblastos de superfície). Podem também se manter sob a forma de osteoblastos que ao receberem estímulos intra ou extracelulares liberam RANKL que acabam por ativar as células precursoras de osteoclastos, fazendo assim com que esse processo se

torne cíclico e dependente da atuação destes dois tipos celulares (MARTIN & NG, 1994).

Outros fatores reguladores da remodelação óssea são as citocinas (ação local). Contudo, independentemente de sua origem, a grande maioria dos fatores de modulação óssea atua sobre os osteoblastos, e estes por sua vez acabam por exercer controle sobre os osteoclastos (MARTIN & NG, 1994).

ERUPÇÃO DENTAL

Na erupção dental deve existir não só um mecanismo que seja responsável pela geração de forças de extrusão, mas também um processo em que estas forças promovam um movimento do elemento dentário através dos tecidos circunjacentes.

Inúmeras mudanças ocorrem tanto nos tecidos periodontais quanto no elemento dental em erupção, antes do seu aparecimento na cavidade oral (TEN CATE, 1971; GORSKI et al., 1988), e a dinâmica deste processo pode ser afetada por fatores ligados à resistência dos tecidos circundantes (BURN-MURDOCH, 1990). Acredita-se também que deva existir um processo no qual os movimentos eruptivos suportem o dente em sua nova posição além da remodelação dos tecidos periodontais para que seja mantida a integridade funcional de todo o sistema.

O folículo dental (incluindo o órgão do esmalte) representa um papel essencial no processo de erupção, não só na fase intra-óssea mas também na fase supra-óssea (GORSKI & MARKS, 1993). Drogas anti-reabsorção ou deficiências nos osteoclastos reduzem fortemente as taxas de erupção comprovando a importância da resistência dos tecidos (COTTON & GAINES, 1974). A presença da reabsorção do osso alveolar é indispensável para o processo de erupção dental e a resistência dos tecidos periodontais é um fator fundamental no controle de todo o processo (BURN-MURDOCH, 1990)

Além disso a diferenciação e ativação dos osteoclastos, influenciada dentre outros fatores pelo PTH, também vêm sendo relacionadas com a erupção dental (CIELINSKI & MARKS, 1994). Estes processos dependem da diferenciação e fusão das células mononucleares (precursoras de osteoclastos), que são devidas a ligação dos seus receptores de membrana (RANK) ao fator de diferenciação osteoclástica (RANKL), liberado pelos osteoblastos (YASUDA et al., 1998). O fator de inibição osteoclástica - uma glicoproteína - atua como um receptor para RANKL (YASUDA et al., 1998) e é liberado constantemente pelas células do folículo dental (WISE et al., 2000). Entretanto, seu nível de expressão é reduzido em momentos críticos da erupção, como durante o influxo de monócitos e formação de osteoclastos que irão determinar o caminho para a erupção (CIELINSKI & MARKS, 1994; WISE et al., 1989).

HORMÔNIO PARATIREÓIDEO

Diversas pesquisas foram realizadas com o objetivo de encontrar drogas que controlassem a estabilidade estrutural óssea, porém a maioria desses estudos se baseia em agentes inibidores da reabsorção óssea (MORLEY et al., 1997), e o que se busca realmente são substâncias que atuem não só inibindo a reabsorção, mas também promovendo a formação óssea. A produção aposição periosteal e endosteal, a redução das porosidades intracorticais, o aumento da quantidade e espessura de tecido trabecular e manutenção destas mudanças após o término da administração da droga estão entre os efeitos apontados como características dos agentes anabólicos ósseos (SEEMAN & DELMAS, 2001).

A partir da segunda metade da década passada ocorreu um aumento na busca de drogas com as características citadas, das quais grande parte se baseia em agentes derivados do fator de crescimento ligado à insulina (IGF-I) e, principalmente ao hormônio paratireóideo (PTH) (GRUBER et al., 1995).

O paratohormônio (PTH) é o maior controlador do metabolismo orgânico do cálcio e do fosfato e organiza por meio da remodelação óssea o fluxo destes minerais nos ossos e rins (GUYTON & HALL, 2002).

O PTH exerce dois efeitos sobre o osso, determinando a absorção do cálcio e do fosfato (efeitos catabólicos). Um deles consiste de uma fase rápida que começa dentro de poucos minutos e aumenta progressivamente por várias horas.

A segunda fase é muito mais lenta, levando vários dias ou, até mesmo, semanas para se desenvolver por completo (GUYTON & HALL, 2002).

Quando são injetadas grandes quantidades de PTH, a concentração de íons cálcio no sangue começa a elevar-se em minutos, a muito antes do desenvolvimento de qualquer nova célula. Estudos histológicos mostraram que o PTH causa a remoção dos sais ósseos de duas áreas: (1) da matriz óssea, na vizinhança dos osteócitos situados no interior do próprio osso; (2) na vizinhança dos osteoblastos, ao longo da superfície óssea. Estudos realizados mostraram que os osteoblastos e osteócitos formam um sistema de células interconectadas que se espalha por todo o osso, bem como superfícies ósseas, exceto nas pequenas áreas da superfície adjacentes aos osteoclastos. De fato, existem prolongamentos que se estendem de um osteócito para outro por toda a estrutura óssea e se conectam aos osteócitos e osteoblastos da superfície. Esse extenso sistema é denominado *sistema da membrana osteocítica* e acredita-se que forneça uma membrana para separar o próprio osso do líquido extracelular. Entre a membrana e o osso existe uma pequena quantidade de líquido ósseo. Experimentos sugerem que a membrana osteocítica bombeie cálcio no líquido ósseo que corresponde apenas a um terço da concentração existente no líquido extracelular. Quando a bomba de cálcio fica excessivamente ativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo cai ainda mais e ocorre absorção de fosfato de cálcio a partir do osso. Esse efeito, denominado *osteólise*, ocorre sem absorção da matriz fibrosa e do gel do osso. Quando a bomba é inativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo aumenta até um nível mais elevado, e os sais de fosfato de cálcio são depositados na matriz. O PTH se encaixa nesse quadro devido às membranas celulares dos

osteoblastos e osteócitos apresentarem proteínas receptoras para ligação do PTH e acredita-se que o PTH tem a capacidade de ativar fortemente a bomba de cálcio (GUYTON & HALL, 2002). Nestes tecidos PTH interage com um receptor de superfície celular específico, o PTH/PTHrP receptor (ou PTHR1) (CALVI et al., 2001), que pertence à família dos receptores de superfície associados à membrana que possui sete receptores transmembrana associado a proteínas G (JUPPNER et al., 1991). Acredita-se que o PTH estimule essa bomba aumentando a permeabilidade da membrana osteocítica ao cálcio, do lado voltado para o líquido ósseo, permitindo a difusão do cálcio do líquido ósseo para as membranas das células, a seguir, a bomba de cálcio do outro lado da membrana transfere íons cálcio para o líquido extracelular (GUYTON & HALL, 2002). Esse processo todo corresponde a fase rápida.

A fase lenta é um efeito muito mais conhecido do PTH e para o qual existem evidências muito mais claras, que consiste na ativação dos osteoclastos, embora não tenham proteínas receptoras para o PTH. Na verdade, acredita-se que os osteoblastos ativados e os osteócitos emitam um "sinal" secundário, porém desconhecido para os osteoclastos, fazendo com que iniciem sua tarefa habitual de englobar o osso, durante um período de várias semanas ou meses. O Hormônio Paratireóideo diminui a excreção de cálcio e aumenta a excreção de fosfato pelos rins. A perda rápida de fosfato na urina ocorre devido o efeito do hormônio de diminuir a reabsorção tubular proximal dos íons fosfato, ao mesmo tempo que aumenta a reabsorção tubular renal do cálcio, principalmente nos túbulos distais finais, túbulos coletores e ductos coletores iniciais, e possivelmente, em menor grau, no ramo ascendente da alça de Henle (GUYTON & HALL, 2002).

O nível normal de cálcio no plasma é de 8,6 a 12,6 mg/dL, (metade deste se encontra livre, ou ionizado e a outra metade ligado à albumina). Nesta condição existe uma pequena secreção de PTH. Do aumento de níveis plasmáticos de cálcio resulta a diminuição da síntese de pré-pró-PTH, o aumento da degradação do PTH e a redução das taxas de proliferação das células da tireóide. Por outro lado uma diminuição provoca aumento nos níveis de adenosina mono fosfato cíclica (cAMP) gerando liberação das vesículas de excreção, essas mudanças ocorrem segundos após as alterações dos níveis de cálcio livre. Além dos níveis de cálcio, a secreção do PTH é também controlada diretamente pela vitamina D e pelo magnésio, e indiretamente, pelo fosfato. Embora todos os efeitos do PTH dependam da vitamina D (1,25-(OH)₂-D₃) quando aumentada inibe a transcrição do gene para pré-pró-PTH, diminui a secreção de PTH e a proliferação das células da paratireóide. Embora com menor efetividade, o magnésio mimetiza os efeitos do cálcio, níveis elevados deste mineral inibem a secreção do PTH. Entretanto a presença crônica de níveis baixos de magnésio inibem tanto a síntese quanto a resposta do PTH nos tecidos alvos. Aumentados os níveis de fosfato diminuem os níveis de cálcio livre e também a produção de vitamina D, reduzindo a estimulação da liberação de PTH, mas , o fosfato não influencia diretamente a secreção de PTH. Outro fator a ser considerado é que qualquer sinal de elevação dos níveis de cAMP, epinefrina (através dos receptores β) ou inibidores de fosfodiesterase (cafeína), irá aumentar a secreção de PTH, inversamente a esses fatos sinais de diminuição, norepinefrina (através dos receptores α), funcionaram de maneira contrária.

PTH circula livre no plasma e possui um tempo curto de vida média (10 a 20 min), o que provoca mudanças rápidas nos níveis plasmáticos (GENUTH, 1998). Os ossos e rins são considerados locais de atuação primária do PTH (BROWN, 1993) e pequenas diminuições nos níveis plasmáticos de cálcio induzem sua secreção, gerando uma rápida resposta que resulta no aumento dos níveis séricos de cálcio por ação direta dos rins e ossos e indireta do intestino através da vitamina D que facilita a absorção de cálcio (POTTS et al., 1997).

Descobriu-se na década de 30, que injeções intermitentes de extratos da glândula paratireóide produziam ossos mais fortes em ratos. (SELYE, 1932). Apesar disto, em virtude da única dose de administração ser injetável, associada às dificuldades econômicas na obtenção de grandes quantidades deste peptídeo além da incapacidade das companhias farmacêuticas em patenteá-las, existiu um grande atraso no aparecimento de estudos que buscassem ampliar os conhecimentos e as utilizações das características anabólicas do PTH. Atualmente superados esses obstáculos, o PTH tem se tornado foco de atenção de diversas pesquisas farmacêuticas e acadêmicas envolvendo drogas anabólicas. Novas substâncias patenteáveis foram desenvolvidas, diversas delas compostas por fragmentos análogos ao PTH. Estes fragmentos apresentam-se mais efetivos, oferecem menores efeitos colaterais e podem ser administrados por outras formas que não a injetável (MORLEY et al., 1997).

Dos diversos análogos do PTH, o fragmento hPTH (1-34) se apresenta como o mais efetivo no aumento da densidade óssea, da força mecânica e diminuição da circunferência endosteal (MORLEY et al., 1997); o fragmento

compreende os primeiros 34 aminoácidos do hormônio e produz seus principais efeitos biológicos, sendo também considerado mais efetivo quando comparado com outros inibidores de reabsorção óssea como alendronato, residronato, etidronato e raloxifeno (NEER et al., 2001).

Foi relatado ainda que o PTH (1-34) não aumenta a incidência de tumores e não apresenta efeitos mutagênicos ou tóxicos (MORLEY et al., 1997; NEER et al., 2001) ou qualquer outro efeito colateral, dados estes confirmados por estudos envolvendo aproximadamente 1000 pacientes, tratados com PTH (1-34) por 3 anos (HORWITZ et al., 2000).

Entende-se que o PTH regula a formação e reabsorção óssea, podendo aumentar ou diminuir a massa óssea dependendo do modo como é administrado, onde a infusão contínua que aumenta a concentração sérica do PTH, provoca uma grande reabsorção óssea, difere do intermitente, que provoca apenas um aumento temporário da concentração de PTH no soro e resulta no aumento da massa óssea (TAM et al., 1982).

Discussão

Atualmente é atribuído ao hormônio paratireóideo o potencial de prevenir, suspender ou de reverter parcialmente o processo de reabsorção óssea, resultados obtidos a partir de experimentos clínicos e em animais (MORLEY *et al.*, 1997), nesses experimentos o fragmento 1-34 de paratormônio humano – hPTH (1-34) tem se mostrado o mais efetivo fragmento atuando no aumento da densidade óssea (MORLEY *et al.*, 1997; MOHAN *et al.*, 2002).

A importância de se investigar o PTH é que até o presente momento, existem poucos estudos em humanos onde o tratamento baseado no anabolismo induzido pelo PTH, é utilizado no reparo de fraturas ósseas onde os tecidos se encontram inflamados, e só recentemente foi publicado estudo(BARROS *et al.*, 2003) que relata o papel do PTH nos tecidos periodontais durante a evolução da periodontite, uma doença inflamatória desencadeada e estabelecida por um processo dependente da presença de bactérias (BROWN & LOE, 1993; PILOT & MIYAZAKI, 1991).

Em geral, o perfil de ativação do PTH em células ósseas leva à indução de diversos genes fatores de crescimento, incluindo IGF-1, IGF-2, e TGF- β . Em adição, IGFBP-1, -4, e -5 são induzidos pelo PTH, assim como IGFBP protease-3 e -5 (MORLEY *et al.*, 1997). Em um nível celular, PTH aumenta o recrutamento dos pre-osteoblastos do estroma da medula óssea e leva à maturação dos osteoblastos de revestimento, aumentando a síntese de colágeno. A expressão de

IGF-1 esquelético é aumentada marcadamente *in situ* por administração de PTH (LINKHART & MOHAN, 1989).

Não se opondo à essas observações, o fundamento fisiológico molecular a ser considerado sobre o verdadeiro efeito do PTH permanece desconhecido. Em adição, é incerto porque intermitentemente, baixas doses de PTH diferem tão drasticamente em seus efeitos nas células ósseas do tratamento crônico com PTH em seus efeitos catabólicos nas áreas corticais predominantemente (GOLTZMAN, 1999). Há evidências de que o PTH reduz a apoptose osteoblástica, prolonga a sobrevivência dos osteoblastos e possivelmente potencializa suas diferenciações na síntese de colágeno (JILKA et al., 1999). Além disso, os efeitos anabólicos do PTH recentemente têm sido demonstrados em testes clínicos e há a sugestão que a cinética de ativação/desativação pode determinar se a estimulação do receptor associado a proteína G é catabólica ou anabólica (CHEN et al., 2002).

Referências Bibliográficas

BAKER, P.J. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. Microbes and Infection, Paris, v.2, p.1181-1192, 2000.

BROWN, E.M. Mechanisms underlying the regulation of parathyroid hormone secretion in vivo and in vitro. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. Philadelphia, v.2, p.541-551, 1993.

BROWN, L.J.; LOE, H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. Periodontol 2000, Copenhagen, v.2, p.57-71, June 1993.

BURN-MURDOCH, R.A. The effect of cyclophosphamide on the eruption of the impeded and resected incisors in rats. Arch. Oral Biol. Oxford, v.35, p.801-806, 1990.

CALVI, L.M., et al. Activated parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. J Clin Invest, New Haven, v.107, p.277-86, 2001.

CHEN, H.L.; DEMIRALP, B.; SCHNEIDER, A.J.; KOH, A.J.; SILVE, C.; WANG, C.Y.; ET AL. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein exert both pro- and anti- apoptotic effects in mesenchymal cells. J Biol Chem, v.22, p.19374-19381, 2002.

CIELINSKI, M.J., MARKS, S.C. JR., Understanding bone cell biology requires an integrated approach: reliable opportunities to study osteoclast biology in vivo. J Cell Biochem, New York, v.56, n.3, p.315-322. Nov 1994.

COTTON, W.R.; GAINES, J.F. Unerrupted dentition secondary to congenital osteopetrosis in the Osborne-Mendel rat. Proc Soc Exp Biol Med, Malden v.146, p.554-561, 1974.

DUCY, P.; AMLING, M.; TAKEDA, S.; PRIMEL, M.; SCHILLING, A.F.; BEIL, F.T.; SHEN, J.; VINSON, C.; RUEGER, J.M.; KARSENTY, G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell, v.100(2), p.197-207, 2000

GARDELLA, T.J.; JUPPNER, H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. Trends Endocrinol Metab. V.12(5), p.210-7, 2001 Jul.

GENUTH, S.M. Endocrine regulation of calcium and phosphate metabolism. *In*:R.M. Berne and M.N. Levy, Physiology, St. Louis: Mosby, p.848-871, 1998.

GERLACH, R.F., et al. Alveolar bone remodelling pattern of the rat incisor under different functional conditions as shown by minocycline administration. Arch Oral Biol, Oxford, v.47, n.3, p.203-209, Mar 2002.

GOLTZMAN, D. Interactions of PTH and PTH/PTHrP receptor and downstream signaling pathways: exceptions that provide the rules. J Bone Miner Res, v.14, p. 173-177, 1999.

GORSKI, J.P., et al. Developmental changes in the extracellular matrix of dental follicle during tooth eruption. Connect Tissue Res, New York, v.18, n.3, p.175-190, 1988.

GORSKI, J.P.; MARKS, S.C. Jr. Current concepts of biology of tooth eruption. Crit Rev Oral Biol Med, Boca Raton, v.3, p.185-206, 1993.

GRUBER, H.E.; FARLEY, S.M.; BAYLINK, D.J. Predictions on future diagnosis and treatment of osteoporosis: results and discussion of a recent opinion poll. Calcif Tissue Int, Berlin, v.57, p.83-85, Aug 1995.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth. Textbook of Medical Physiology, 10th ed., c. 79, p. 899-915, 2000.

HALL, T.J., CHAMBERS, T.J. Molecular aspects of osteoclast function. Inflamm Res, Basel, v.45, n.1, p.1-9, Jan 1996.

HORWITZ, M; STEWART, A.; GREENSPAN, S.L. Sequential parathyroid hormone/alendronate therapy for osteoporosis—robbing Peter to pay Paul? J Clin Endocrinol Metab., v.85(6), p.2127-8, 2000 Jun.

JILKA, R.I.; WEINSTEIN, R.S.; BELLIDO, T.; ROBERSON, P.; PARFITT A.M.;
MANOLAGAS, S.C. Increased bone formation by prevention of osteoblast
apoptosis with PTH. J Clin Invest, v.104, p.439-446, 1999.

JÜPPNER, H et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and
parathyroid hormone-related peptide. Science, Washington, v.254, p.1024-
1026, 1991

LINKHART, T.A.; MOHAN, S. PTH stimulates release of IGF-I and IGF-II from
neonatal mouse calvariae. Endocrinology., v.125, p. 1484-1491, 1989.

MARIE, P.J. Human endosteal osteoblastic cells: relationship with bone formation.
Calcif Tissue Int, Berlin, v.56, p.13-16, 1995.

MARTIN, T.J.; NG, K.W. Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage
control osteoclas formation and activity. J Cell Biochem, New York, v.56, n.3,
p.357-366. Nov 1994.

MOHAN, S.; KUTILEK, S.; ZHANG, C.; SHEN, H.G.; KODAMA, Y.;
SRIVASATAVA, A.K.; WERGEDAL, J.E.; BEAMER, W.G.; BAYLINK, D.J.
Comparison of bone formation responses to parathyroid hormone(1-34), (1-
31), and (2-34) in mice. Bone, v.27(4), p.471-8, 2000 Oct.

MORLEY, P.; WHITFIELD, J.F.; WILLICK, G.E. Anabolic Effects of Parathyroid Hormone on Bone. Trends in Endocrinology and Metabolism, v.8, p.225-231, 1997.

MUNDY, G.R. Inflammatory mediators and destruction of bone. J Periodontal Res, Copenhagen, v.26, n.3 Pt2, p.213-217, May 1991. TAM, C.S., *et al.* Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. Endocrinology, Springfield, v.110, n.2, p.506-512, Feb 1982.

NAIR, S.P., Meghji, S, Wilson, M, et al. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immun, Bethesda, v.64, n.7, p.2371-2380, July 1996.

NEER, R.M.; ARNAUD, C.D.; ZANCHETTA, J.R.; PRINCE, R.; GAICH, G.A.; REGINSTER, J.Y.; HODSMAN A.B.; ERIKSEN, E.F.; ISH-SHALOM, S.; GENANT, H.K.; WANG, O.; MITLAK, B.H. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, v.344(19), p.1434-41, 2001.

PILOT, T.; MIYAZAKI, H. Periodontal conditions in Europe. J Clin Periodontol. V.18(6), p.353-7, 1991.

POTTS, J.T., et al. Structure based design of parathyroid hormone analogs. J Endocrinol, London, v.154, p.S15-S21, 1997.

RODAN, G.A., MARTIN, T.J. Therapeutic approaches to bone diseases. Science, v.289, p.1508-1514, 2000.

ROSE, L.F.; STEINBERG, B.J.; MINSK, L. The relationship between periodontal disease and systemic conditions. Compend Contin Educ Dent, v. 21(10A), p.870-7, quiz 878, 2000.

ROSEN, S.; STRAYER, M.; GLOCKER, W.; MARQUARD, J.; BECK, F.M. Effects of aging, diet restriction and microflora on oral health in humans and animals. Prog Clin Biol Res., v.287, p.75-85, 1989. _

ROODMAN G.D. Cell biology of the osteoclast. Exp Hematol, Copenhagen, v.27, n.8, p.1229-1241, Aug, 1999.

SEEMAN, E.; DELMAS, P.D. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. Trends in Endocrinology & Metabolism, New York, v.12, p.7, Sept 2001.

SELYE, H. On stimulation of new bone with parathyroid extract in irradiated ergosterol. Endocrinology, Springfield, v.16, p.547-558, 1932.

TEN CATE, A.R. Physiological resorption of connective tissue associated with tooth eruption, J Period Res, v.6, p.168-181, 1971.

WISE, G.E., et al. Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. J. Dent Res, Chicago, v.79, p.1937-1942, 2000.

WISE, G.E.; FAN, W. Changes in the tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bony crypts of rat molars during tooth eruption. J Dent Res, Chicago, v.68, n.2, p.150-156, Feb 1989.

YASUDA, H., et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory and is identical to TRANCE?RANKL. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Washington, v.95, p.3597-3602, 1998.