

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/01/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

CAMILA LOPES FERREIRA

**EFEITO CONCOMITANTE DA DOENÇA PERIODONTAL
INDUZIDA E MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA EM RATOS
SUBMETIDOS À INALAÇÃO DA FUMAÇA DE CIGARRO:
estudo histomorfométrico.**

2016

CAMILA LOPES FERREIRA

**EFEITO CONCOMITANTE DA DOENÇA PERIODONTAL INDUZIDA E
MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA EM RATOS SUBMETIDOS À
INALAÇÃO DA FUMAÇA DE CIGARRO: estudo histomorfométrico.**

Dissertação apresentada ao curso de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Microbiologia / Imunologia.

Orientadora: Prof^a Adj. Maria Aparecida Neves Jardimi

Co-orientador: Prof. Dr. Milton Santamaria Junior

São José dos Campos

2016

Apresentação gráfica e normatização de acordo com:
Alvarez S, Coelho DCAG, Couto RAO, Durante APM. Guia prático para
Normalização de Trabalhos Acadêmicos do ICT. Rev. São José dos
Campos: ICT/UNESP; 2016.

Ferreira, Camila Lopes

Efeito concomitante da doença periodontal induzida e movimentação
ortodôntica em ratos submetidos à inalação da fumaça de cigarro: estudo
histomorfométrico. / Camila Lopes Ferreira. - São José dos Campos :
[s.n.], 2016.

56 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em
Biopatologia Bucal - Instituto de Ciência e Tecnologia de São José
dos Campos, UNESP - Univ Estadual Paulista, 2016.

Orientadora: Maria Aparecida Neves Jardimi

Co-orientador: Milton Santamaria Junior.

1. Doenças periodontais. 2. Movimentação dentária. 3. Tabaco. I.
Jardini, Maria Aparecida Neves, orient. II. Santamaria Junior,
Milton, co-orient. III. Instituto de Ciência e Tecnologia de São
José dos Campos, UNESP - Univ Estadual Paulista. IV. Universidade
Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'. V. UNESP - Univ
Estadual Paulista. VI. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi e Seção Técnica de Informática,
ICMC/USP com adaptações - STATi e STI do ICT/UNESP. Dados fornecidos pelo autor.

AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer
meio convencional ou eletrônico, desde que citada a fonte.

São José dos Campos, 13 de janeiro de 2016
E-mail: camila.ferreira@ict.unesp.br

Assinatura: _____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Adjunta Maria Aparecida Neves Jardim (Orientadora)

Instituto de Ciência e Tecnologia
UNESP – Univ Estadual Paulista
Campus São José dos Campos

Profa. Dra. Cibelle Barbosa Lopes

Prof. Dr. Weber José da Silva Ursi

Instituto de Ciência e Tecnologia
UNESP – Univ Estadual Paulista
Campus São José dos Campos

São José dos Campos, 13 de janeiro de 2016.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,
Ana Lúcia Porto Lopes e Carlos Benedito Ferreira,
pelo amor, carinho, dedicação, exemplo e puxões de orelha.
Por terem me presenteado com a Vida.

Aos meus avós maternos e paternos,
presentes sempre em minha vida, seja fisicamente ou espiritualmente.

À minha irmã,
Samira Lopes Ferreira,
que me mantém atendida.
Se tivesse a chance de escolher uma irmã, escolheria você!

À minha tia,
Marta Porto Meleiro,
pelo xodó e
por ter me apresentado à sala de aula, de modo muito peculiar.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o Mauro Pedrine Santamaria por ter me dado uma ideia e apresentado um novo caminho. Pela participação da banca do EGQ.

À Prof^a Maria Aparecida Neves Jardini, minha orientadora, por acreditar no meu potencial e ter aceitado meu pedido de orientação, novamente.

Ao Prof^o Milton Santamaria Junior, meu co-orientador, por todo trabalho dispensado na execução do projeto e conhecimento compartilhado.

À UNESP, ao Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, ao Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, pela infraestrutura e serviços prestados aos alunos.

À CAPES pela concessão de bolsa.

À Prof^a Monica Fernandes Gomes por disponibilizar o CEBAPE e compor a banca do Exame Geral de Qualificação.

Aos funcionários do ICT/UNESP em seus diversos setores como triagem, esterilização, biblioteca, secretaria, informática, saúde, limpeza e portaria.

À Marcinha e Jaque por todo apoio prestado nas clínicas.

À Salete, Ana e Valter pela ajuda e conhecimento passado sobre processamento histológico.

Ao Sr. Toninho e André pelo convívio e aprendizado no biotério.

Às amigas Camila Magnoni Moretto Nunes e Daniela Vicensotto Bernardo por terem participado ativamente na execução deste trabalho, deixando a rotina mais alegre.

Aos amigos feitos durante esse período, em especial aos que compõem a Linha de Pesquisa: *“Estudos sobre microbiologia, imunologia e terapia em periodontia e implantodontia”*.

EPÍGRAFE

“Quando nos dedicamos a um trabalho que nos proporciona alegria de viver, tornamo-nos mais vigorosos quanto mais trabalhamos.”

Fonte: *Ai to Hikari to no Seikatsu*
Você é dono de potencialidade infinita
Masaharu Taniguchi
Kamino Kusumoto

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	09
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3 PROPOSIÇÃO.....	20
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1 Amostra.....	21
4.1.1 Distribuição da amostra.....	21
4.2 Inalação da fumaça de cigarro.....	23
4.3 Indução da doença periodontal.....	24
4.4 Instalação do dispositivo para a movimentação ortodôntica.....	25
4.5 Período experimental.....	26
4.6 Preparo e análise histomorfométrica.....	27
4.7 Medida macroscópica: movimentação dentária (mm).....	28
4.8 Morfometria em microscopia convencional.....	29
4.8.1 Área da perda óssea.....	30
4.8.2 Densidade óssea.....	33
4.9 Análise estatística.....	35
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Movimentação dentária.....	37
5.2 Perda óssea.....	39
5.3 Densidade óssea.....	40
6 DISCUSSÃO.....	42
7 CONCLUSÃO.....	48

8 REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO A.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem digital editada representando o mecanismo de exposição à fumaça.....	24
Figura 2 – Ligadura para a indução de doença periodontal.....	25
Figura 3 – Instalação do dispositivo ortodôntico.....	26
Figura 4 – Mensuração da movimentação dentária	29
Figura 5 – Calibração da medida.....	31
Figura 6 – Mensuração da área de furca.....	32
Figura 7 – Mensuração da densidade óssea.....	34
Figura 8 – Fotomicrografia da região de furca do 1º molar inferior....	37
Figura 9 – Médias e desvios-padrão da movimentação dentária.....	38
Figura 10 – Gráfico das médias e desvios-padrão para perda óssea na furca.....	40
Figura 11 – Médias e desvios-padrão da proporção de tecido ósseo, 1000 µm abaixo da crista óssea na região de furca.....	41

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Representação esquemática da amostra com os grupos experimentais.....	23
Quadro 2 – Linha do tempo do período experimental.....	27
Tabela 1 – Média e desvio-padrão para movimentação dentária.....	38
Tabela 2 – Média de desvio padrão da perda óssea.....	39
Tabela 3 – Média e desvio-padrão para densidade óssea.....	41

Ferreira CL. Efeito concomitante da doença periodontal induzida e movimentação ortodôntica em ratos submetidos à inalação da fumaça de cigarro: estudo histomorfométrico [dissertação]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2016

RESUMO

Este estudo avaliou as reações do tecido periodontal em ratos submetidos à inalação da fumaça de cigarro associado à doença periodontal e movimentação dentária induzida experimentalmente. Sessenta animais com 90 dias de idade e pesando em média 300g foram separados aleatoriamente nas condições fumantes (n=30) e não fumantes (n=30). Independente da condição sistêmica atribuída, 15 animais receberam na hemimandíbula direita a indução da doença periodontal juntamente com a movimentação ortodôntica (DP+O) e a hemimandíbula esquerda do mesmo animal foi induzida somente a doença periodontal (DP) por meio de ligadura. Outros 15 animais receberam na hemimandíbula direita somente a movimentação ortodôntica (O) e a hemimandíbula esquerda serviu como controle positivo (C+). A exposição à fumaça de cigarro foi iniciada dois meses antes e manteve-se por todo o período experimental até o sacrifício. Foi obtida medida macroscópica para a movimentação dentária imediatamente após o sacrifício. As lâminas foram confeccionadas e coradas em HE. Foi avaliada a área da perda óssea na região de furca do primeiro molar inferior e a densidade óssea, região considerada 1000 µm abaixo da crista óssea interradicular. Foi aplicado o teste de normalidade Shapiro-Wilk de igualdade de variâncias e utilizado o teste ANOVA de dois fatores com nível de significância de 5 %. Não houve diferença estatisticamente significativa entre fumante e não fumante. A perda óssea entre DP e DP+O não apresentou significância entre si, diferenciando-se ambas de O e C+. Na densidade óssea DP+O foi diferente apenas para o controle. Na movimentação dentária, DP+O foi maior e significativa que nas demais situações, porém não houve diferença entre DP+O e O na condição fumante. Portanto, concluímos que a inalação da fumaça de cigarro não teve influência nos grupos avaliados. Porém, a doença periodontal induzida, associada ou não a movimentação ortodôntica causou maior perda óssea em ambos os grupos.

Palavras-chave: Doenças periodontais. Movimentação dentária. Tabaco.

Ferreira CL. Concomitant effect of induced periodontal disease and orthodontic movement in rats exposed to inhalation of cigarette smoke: histomorphometric study [dissertation]. São José dos Campos (SP): Institute of Science and Technology, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2016

ABSTRACT

This study evaluated the reactions of periodontal tissue in rats exposed to inhalation of cigarette smoke associated with periodontal disease and tooth movement induced experimentally. Sixty animals at 90 days of age and weight approximately 300g were randomly separated in smokers (n= 30) and non-smokers (n = 30) conditions. Regardless of systemic condition, 15 animals received in the right hemimandible induction of periodontal disease with orthodontic movement (PD+O) and left hemimandible of the same animal was only induced periodontal disease (PD) by ligature. Another 15 animals received the right hemimandible only orthodontic movement (O) and left hemimandible served as positive control (C+). Exposure to cigarette smoke was started two months before and was kept throughout the trial period until the sacrifice. Immediately after sacrifice, a macroscopic measure was done, which was called tooth movement, realized by a caliper rule. The slices were prepared and stained with HE. Bone loss area was evaluated in the furcation region of the first molar and bone density, and it was considered 1000 µm below the of the interradicular bone crest. The Shapiro-Wilk normality test of equal variances was applied. So we used the ANOVA two factors with 5 % significance level. There was no statistically significant difference between smokers and nonsmokers. Bone loss between PD and PD+O showed no difference between themselves, but were different from O and C+, in both. The bone density was different DP+O only the control. On tooth movement measure, DP+O were higher and significant than in the others situations, but there was no difference between DP+O and O in smoker condition. Therefore, we conclude that inhalation of cigarette smoke did not influence the evaluation groups. But, the induced periodontal disease, with or without orthodontic tooth movement, caused increased bone loss in both groups.

Keywords: Periodontal diseases. Tooth movement. Tobacco.

1 INTRODUÇÃO

A movimentação dentária induzida é um processo biológico múltiplo caracterizado por reações sequenciais do tecido periodontal em resposta às forças biomecânicas. As modificações teciduais induzidas na movimentação dentária estão relacionadas à sua remodelação por ativação da reabsorção óssea alveolar no lado de pressão e consequente aposição óssea do lado de tensão. Os estímulos gerados em resposta ao estresse mecânico durante a movimentação dentária induzida medeiam alterações teciduais que em conjunto com a ativação dos mediadores químicos resultam em nova condição de homeostasia periodontal (Toms et al., 2000).

A inflamação é um importante requisito para a movimentação dentária induzida. A ativação de células inflamatórias e a consequente liberação de citocinas inflamatórias apresentam importante função sobre os tecidos mineralizados (Tønder, 1983; Lara et al., 2003). A fase inicial da movimentação dentária estimula a liberação de fatores químicos e elétricos das fibras nervosas sensoriais e desencadeiam resposta inflamatória que modifica a microcirculação, acompanhada por migração de leucócitos a partir dos capilares sanguíneos (Ogawa et al., 2002; Perinetti et al., 2002). Esses eventos produzem alterações no osso circunjacente, onde há processo contínuo de remodelação, constituído pelas etapas de ativação, reabsorção, fase reversa e formação. Todas controladas por mediadores químicos e citocinas pró-inflamatórias que são alteradas pela aplicação de forças ortodônticas (Heller, Nanda, 1979).

A doença periodontal é caracterizada pela inflamação dos tecidos gengival e periodontal induzida pelo biofilme bacteriano e que leva à destruição dos tecidos periodontais e perda dos elementos dentais.

Desta forma, a movimentação ortodôntica associada à doença periodontal pode ocasionar maior perda óssea do que somente a doença periodontal. Outros autores concluíram que a movimentação dentária pode aumentar o risco de perda óssea durante esse processo (Bensch et al., 2003).

Atualmente é cada vez maior o número de pacientes adultos que procuram terapia ortodôntica (Ren et al., 2014), sendo que essa terapia não é mais exclusividade de crianças e adolescentes. Isso faz com que cada vez mais, a terapia ortodôntica seja realizada em indivíduos adultos que frequentemente apresentam mais doença periodontal, o que poderia influenciar na movimentação ortodôntica como também a perda óssea. Além disso, muitos desses pacientes adultos são fumantes (Susin et al., 2004), o que poderia aumentar a quantidade de movimentação dentária, assim como, a perda óssea e ainda influenciar na densidade do tecido ósseo.

O cigarro é composto por uma grande variedade de substâncias tóxicas e causa diversos efeitos sistêmicos. Seu principal componente é a nicotina, conhecida por interagir com receptores acetilcolina nicotínicos em vários tipos celulares (Nociti et al., 2001 e 2002; Rothem et al., 2009). Também é um componente de dependência do tabaco, sendo um alcalóide altamente tóxico. E, tem sido o foco de diversos estudos avaliando a relação entre os componentes do cigarro e o metabolismo ósseo (Giorgetti et al., 2010). O tabaco está associado à perda óssea alveolar pelo fato de seu principal componente, a nicotina, atuar sobre a regulação da atividade da fosfatase alcalina e deposição de cálcio (Yuhara et al., 1999).

Estudos realizados por Cesar-Netto et al. (2003, 2005, 2006) mostraram que quando o uso da nicotina por si só, foi comparado à exposição a fumaça do cigarro, observou-se que o último foi mais prejudicial para o metabolismo ósseo sugerindo que os constituintes da fumaça de cigarro (por exemplo, metais pesados tóxicos, bifenilos

policlorados, dioxinas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), diferentes da nicotina, podem ser responsáveis pelo impacto negativo de fumar sobre o osso. Apesar disso, os mecanismos pelos quais o cigarro exerce seu efeito negativo sobre esse tecido ainda não são totalmente compreendidos.

O uso de nicotina acelera a movimentação ortodôntica e seu efeito é dose-dependente. Alterações no metabolismo ósseo, diminuição no calibre de vasos, indução de COX-2, relacionado à produção de PGE-2, aumento nas funções reabsortivas dos osteoclastos e produção de citocinas da reabsorção óssea, como IL-1 induzida pela presença de nicotina, podem ser responsáveis por essa observação (Sodagar et al., 2011). Outros autores revelaram que a exposição do organismo à nicotina afeta o metabolismo ósseo pela modulação da proliferação de osteoblastos e formação de citocinas de reabsorção óssea IL-1 e IL-6 em elevados níveis (Hapidin et al., 2007).

Porém, não há na literatura estudos que avaliem a ação concomitante da doença periodontal e da movimentação ortodôntica associada à inalação da fumaça de cigarro. Assim, o presente estudo tem a finalidade de avaliar essa hipótese.

7 CONCLUSÃO

Dentro dos limites deste estudo, concluímos que a inalação da fumaça de cigarro não teve influência nos grupos avaliados. Porém, a doença periodontal induzida, associada ou não a movimentação ortodôntica causou maior perda óssea em ambos os grupos.

8 REFERÊNCIAS*

Airila-Mansson S, Söder B, Klinge B. Bone height changes in individuals with periodontal disease: a 17-year prospective longitudinal study. *J Clin Periodontol*. 2005 Jul;32(7):822-7.

Alikhani M, Alyami B, Lee IS, Almoammar S, Vongthongleur T, Alansari S, et al. Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2015 Apr;18 (Suppl 1):8-17. doi: 10.1111/ocr.12090

Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes Infect*. 2000 Aug;2(10):1181-92.

Baljoon M, Natto S, Bergström J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol*. 2005 Jul;32(7):789–97.

Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):188-204.

Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P 3rd, Jones RT, Osman AL. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1983 Nov;34(5):604-11.

Bensch L, Braem M, Van Acker K, Willems G. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2003 Jan;123(1):74-8.

Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol*. 2000 Aug;71(8):1338-47

Bergström J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol*. 1991 Apr;62(4):242-6.

Borgerding M, Hubert K. Analysis of complex mixtures–cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol*. 2005 Jul;57(Suppl 1):43-73.

*Baseado em: International Committee of Medical journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References [internet]. Bethesda: US NLM;c2003 [atualizado 20 ago 2013; acesso em 25 out 2014]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cardaropoli D, Gaveglio L. The influence of orthodontic movement on periodontal tissues level. *Semin Orthod.* 2007 Dec;13(4):234-45.

Cendon SP, Battlehner C, Lorenzi-Filho G, Dohlnikoff M., Pereira PM, Conceição GMS, et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1997 Oct;30(10):1241-7.

César-Neto JB, de Souza, AP, Barbieri D, Moreno Junior H, Sallum E A, Nociti FH Jr. Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats. *J. Periodontol.* 2004;75(7):995-1000.

César-Neto JB, Benatti BB, Manzi FR, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FH. The influence of cigarette smoke inhalation on bone density. A radiographic study in rats. *Braz Oral Res.* 2005 Jan-Mar;19(1):47-51.

César-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontal Res.* 2006 Apr;41(2):118-23.

César-Neto JB, Duarte PM, Sallum EA, Barbieri D, Moreno H Jr, Nociti FH Jr. A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *J Periodontol.* 2003 Oct;74(10):1454-9.

Curvall M, Enzell CR. Monitoring absorption by means of determination of nicotine and cotinine. *Arch Toxicol Suppl.* 1986;9:88-102.

Dhar P. Measuring tobacco smoke exposure: quantifying nicotine/cotinine concentration in biological samples by colorimetry, chromatography and immunoassay methods. *J Pharm Biomed Anal.* 2004 Apr 1;35(1):155-68.

de Weerd S, Thomas CM, Kuster JE, Cikot RJ, Steegers EA. Variation of serum and urine cotinine in passive and active smokers and applicability in preconceptional smoking cessation counseling. *Environ Res.* 2002 Oct; 90(2):119-24.

Ericsson I, Thilander B. Orthodontic forces and recurrence of periodontal disease. An experimental study in the dog. *Am J Orthod.* 1978 Jul;74(1):41-50

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002 Nov 2;360(9343):1347-60.

Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S42414

Giorgetti AP, César Neto JB, Ruiz KG, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH Jr. Cigarette smoke inhalation modulates gene expression in sites of bone healing: a study in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Oct;110(4):447-52. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.029.

González YM, De Nardin A, Grossi SG, Machtei EE, Genco RJ, De Nardin E. Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *J Dent Res*. 1996 Feb;75(2):796-802.

Hapidin H, Othman F, Soelaiman IN, Shuid AN, Luke DA, Mohamed N. Negative effects of nicotine on bone-resorbing cytokines and bone histomorphometric parameters in male rats. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(2):93-8.

Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. An experimental study. *Am J Orthod*. 1979 Mar;75(3):239-58.

Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:615486. doi: 10.1155/2015/615486.

Holzhausen M, Rossa Júnior C, Marcantonio Júnior E, Nassar PO, Spolidório DM, Spolidório LC. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2002 Sep;73(9):1030-6.

Houston WJ. A new design of rat mouth prop. *J Dent Res*. 1964 May-Jun;43:458.

Ishikawa I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol* 2000. 2007;43:9-13.

Jansson L, Lavstedt S. Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss—a prospective study over 20years. *J Clin Periodontol*. 2002 Aug;29(8):750–6.

Kajiya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MP, Kawai T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *J Oral Microbiol.* 2010 Nov 8; 2. doi: 10.3402/jom.v2i0.5532

Klessler M. Interrelations between orthodontics and periodontics. *Am J Orthod.* 1976 Aug;70(2):154-72

Lara VS, Figueiredo F, da Silva TA, Cunha FQ. Dentin-induced in vivo inflammatory response and in vitro activation of murine macrophages. *J Dent Res.* 2003 Jun;82(6):460-5.

Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* 2012 Feb;91(2):142-9. doi: 10.1177/0022034511421200

Le Mesurier SM, Stewart BW, Lykke AW. Injury to type-2 pneumocytes in rats exposed to cigarette smoke. *Environ Res.* 1981 Feb;24(1):207-17

Melsen B, Agerbaek N, Erikson J, Terp S. New attachment through periodontal treatment and orthodontic intrusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988 Aug;94(2):104-16.

Nagaie M, Nishiura A, Honda Y, Fujiwara S, Matsumoto N. A comprehensive mixture of tobacco smoke components retards orthodontic tooth movement via the inhibition of osteoclastogenesis in a rat model. *Int J Mol Sci.* 2014 Oct;15(10):18610-22.

Nociti FH Jr, César NJ, Carvalho MD, Sallum EA. Bone density around titanium implants may be influenced by intermittent cigarette smoke inhalation: a histometric study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002 May-Jun;17(3):347-52.

Nociti FH Jr, Nogueira-Filho GR, Tramontina VA, Machado MAN, Barros SP, Sallum EA, et al. Histometric evaluation of the effect of nicotine administration on periodontal breakdown: an in vivo study. *J Periodontal Res.* 2001 Dec;36(6):361-6.

Ong MMA, Wang H. Periodontic and orthodontic treatment in adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 Oct;122(4):420-8

Ogawa T, Ishii N, Toda K, Soma K. Changes in response properties of periodontal mechanoreceptors during tooth movement in rats. *J Med Dent Sci.* 2002 Sep;49(3):95-101.

Okamoto A, Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Chiba N, Maeda A, et al. Reduction of orthodontic tooth movement by experimentally induced periodontal inflammation in mice. *Eur J Oral Sci.* 2009 Jun;117(3):238–47. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00625.x.

Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors-tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 2005;32 (Suppl 6):180-95.

Paulander J, Axelsson P, Lindhe J, Wennström JL. Intra-oral pattern of tooth and periodontal bone loss between the age of 50 and 60 years. A longitudinal prospective study. *Acta Odontol Scand.* 2004 Aug;62(4):214-22.

Pavone C, Nogueira AV, de Oliveira GJ, Scardueli CR, Cerri PS, Marcantonio E, et al. Treatment of periodontal disease with an Er,Cr:YSGG laser in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *Lasers Med Sci.* 2015 Nov;30(8):2095-103. doi: 10.1007/s10103-015-1731-8.

Perinetti G, Paolantonio M, D'Attilio M, D'Archivio D, Tripodi D, Femminella B, et al. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 Nov;122(5):548-56.

Ren Y, Jongsma MA, Mei J, van der Mei HC, Busscher HJ. Orthodontic treatment with fixed appliances and biofilm formation – a potencial public health threat? *Clin Oral Investig.* 2014 Sep;18(7):1771-8. doi: 10.1007/s00784-014-1240-3.

Rodini CO. Doença periodontal inflamatório induzida por ligadura: caracterização microscópica e estudo da presença de mastócitos e das enzimas óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e metaloproteinases -2 e -9 [dissertação]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru USP – Univ de São Paulo; 2005.

Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):555-61. doi: 10.1007/s00774-009-0075-5

Samet JM, Wipfli HL. Globe still in grip of addiction. *Nature.* 2010 Feb;463(7284):1020-1. doi: 10.1038/4631020a.

Santamaria Junior M. *Biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas: influência do gênero e dos bisfosfonatos*. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru USP - Univ de São Paulo; 2009.

Sella RC, Mendonça MR, Cuoghi OA, An TL. Histomorfometric evaluation of periodontal compression and tension sides during orthodontic tooth movement in rats. *Dental Press J Orthod*. 2012 May-Jun;17(3):108-17. doi: 10.1590/S2176-94512012000300021.

Shintcovsk RL, Knop L, Tanaka OM, Maruo H. Nicotine effect on bone remodeling during orthodontic tooth movement: histological study in rats. *Dental Press J Orthod*. 2014 Mar-Apr;19(2):96-107.

Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001 Oct;158(2):257-67.

Sodagar A, Donyavi Z, Arab S, Kharrazifard MJ. Effect of nicotine on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011 Mar;139(3):e261-5. doi: 10.1016/j.ajodo.2010.08.018.

Sokos D, Everts V, de Vries TJ. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review. *J Periodontal Res*. 2015 Apr;50(2):152-9.

Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in a urban Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2004 Nov;31(11):951-8.

Talhout R, Schulz T, Florek E, Van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Feb;8(2):613-28. doi: 10.3390/ijerph8020613.

Toms A, Gannon B, Carati C. The immunohistochemical response of the rat periodontal ligament endothelium to an inflammatory stimulus. *Aust Orthod J*. 2000 Jul;16(2):61-8.

Tønder KJ. Vascular reactions in the dental pulp during inflammation. *Acta Odontol Scand*. 1983 Aug;41(4):247-56.

Wennström JL, Stokland BL, Nyman S, Thilander B. Periodontal tissue response to orthodontic movement of teeth with infrabony pockets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1993 Apr;103(4):313-9.

Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2009 May;12(2):113-9. doi: 10.1111/j.1601-6343.2009.01444.x.

Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka E, Hirose S, Hagiwara H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol.* 1999 Nov;383(3):387-93.

Zachrisson BU, Alnaes L. Periodontal condition in orthodontically treated and untreated individuals I. Loss of attachment, gingival pocket depth and clinical crown height. *Angle Orthod.* 1973 Oct;43(4):402-11.