

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 14/03/2022.



UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL  
PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Camila Chierici Marcantonio

**Influência da obesidade na remodelação dos tecidos periodontais induzida  
pela força mecânica ortodôntica**

ARARAQUARA  
2018



UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL  
PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Camila Chierici Marcantonio

**Influência da obesidade na remodelação dos tecidos periodontais induzida  
pela força mecânica ortodôntica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para o título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli  
Co-orientador: Profa. Dra. Andressa Vilas Boas Nogueira

ARARAQUARA  
2018

Marcantonio, Camila Chierici

Influência da obesidade na remodelação dos tecidos periodontais induzida pela força mecânica ortodôntica / Camila Chierici Marcantonio. – Araraquara: [s.n.], 2018

52 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

Coorientadora: Andressa Vilas Boas Nogueira

1. Técnicas de movimentação dentária 2. Obesidade 3. Inflamação  
4. Adipocinas I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Cristina Jorge, CRB-8/5036  
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Camila Chierici Marcantonio

**Influência da obesidade na remodelação dos tecidos periodontais induzida  
pela força mecânica ortodôntica**

COMISSÃO JULGADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

**Presidente e Orientador:** Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli - UNESP/FOAr

**2º Examinador:** Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Junior – FOP/Unicamp

**3º Examinador:** Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga - UNESP/FOAr

Araraquara, 14 de Março de 2018.

## DADOS CURRICULARES

### **Camila Chierici Marcantonio**

<b>NASCIMENTO</b>	06 de outubro de 1992 – Araraquara, SP, Brasil
<b>FILIAÇÃO</b>	Elcio Marcantonio Junior  Rosemary Adriana Chierici Marcantonio
<b>2011/2015</b>	Curso de Graduação em Odontologia pela  Faculdade de Odontologia de Araraquara da  Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
<b>2016 /2018</b>	Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área  de Periodontia, Nível de Mestrado na Faculdade  de Odontologia pela Faculdade de Odontologia  de Araraquara da Universidade Paulista “Júlio de  Mesquita Filho”.

Dedico este trabalho aos meus pais **Elcio e Adriana**, que nunca mediram esforços para me ajudar e que são meus maiores exemplos de vida e profissão.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. **Joni Augusto Cirelli** pela oportunidade e confiança depositada em mim. Sempre paciente compartilhando comigo conselhos e conhecimento.

A co-orientadora **Andressa** pela atenção que sempre dedicou a mim. Por toda a amizade e auxílio durante meu Mestrado. Obrigada por ser minha companheira e por me ensinar tanto.

Aos demais orientados do Prof. Joni, em especial: **Rafael, Natália, Maria Eduarda e Renata** pela amizade, dedicação e contribuição para a realização desse trabalho.

Aos meus pais **Elcio** e **Adriana** por todo o amor, dedicação e suporte oferecidos incondicionalmente tanto no âmbito pessoal como profissional. Vocês são meus maiores orgulhos e exemplos.

Às minhas irmãs **Carolina, Luiza e Tatiana** por todo o apoio, companheirismo e amor imensurável entre nós. Aos meus cunhados **Eduardo** e **Felipe** por todo o carinho de sempre e aos meus sobrinhos **Lucca, Laura e Mateus** que me ensinam diariamente quão grande e sincero pode ser o amor.

À toda minha família pela enorme importância que possuem em minha vida, por todo amor existente entre nós e por comemorarem comigo todas minhas conquistas. Em especial aos meus avós **Rose, Wamberto, Elcio e Marilene** que sempre deixaram transparecer seu orgulho por mim e por serem sempre tão presentes em minha vida.

Ao meu namorado **Nader** pelo amor e companheirismo ao longo de todos esses anos juntos, sempre me apoiando e incentivando em minhas decisões.

A todos companheiros de Mestrado, em especial aos que estão comigo desde a Graduação: **Fernanda, Felipe e José Rodolfo** pela amizade sincera, companheirismo e convivência diária. Ter vocês comigo torna a rotina muito mais prazerosa e divertida. Muito obrigada por me socorrerem e ouvirem quando precisei e por todas as risadas e momentos que compartilhamos.

Aos demais colegas da pós-graduação pela convivência e por contribuírem com a transferência de conhecimentos e experiências. Em especial aos amigos **Guilherme Oliveira, Cássio Scardueli, Mauricio Tinajero e Monica Tinajero** por toda ajuda e carinho que sempre tiveram por mim.



Aos amigos de Araraquara e que fiz na Graduação por compreenderem minha ausência, sempre me apoiarem e pelos momentos de descontração.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Odontologia de Araraquara, na pessoa de sua diretora Profa. Dra. **Elaine Maria Sgavioli Massucato** e de seu vice-diretor Prof. Dr. **Edson Alves de Campos** pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia** da Faculdade de Odontologia de Araraquara por toda contribuição para a minha formação profissional.

Aos professores desta Faculdade e àqueles que lecionaram durante o curso de Pós-Graduação, em especial aos **professores da Disciplina de Periodontia** pela formação, orientação e convivência diária.

Aos funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia e da Disciplina de Periodontia, em especial: **Claudinha, Regina Lúcia, Isabela, Suleima, Luana, Toninho e Thelma**, sempre dispostos a ajudar. Obrigada por todo o carinho que sempre tiveram comigo.

Aos funcionários da Biblioteca pela atenção e ajuda na correção desta tese.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação por toda gentileza e cooperação de sempre.

Aos demais funcionários da Faculdade de Odontologia de Araraquara/UNESP.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da UNESP, em especial ao **Prof. Dr. Paulo Inácio da Costa**, por realizarem a análise bioquímica do perfil lipídico e níveis de glicemia.

À **Profa. Dra. Débora Simões de Almeida Colombari** da Disciplina de Fisiologia da FOAr/UNESP e sua aluna **Jéssica** pelos esclarecimentos e auxílio quanto à dieta hiperlipídica.

Ao **Prof. Dr. James Deschner** por disponibilizar seu laboratório e materiais para a realização do RT-qPCR.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo auxílio financeiro (Processo:2016/00732-0).

Marcantonio CC. Influência da obesidade na remodelação dos tecidos periodontais induzida pela força mecânica ortodôntica [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

## **Resumo**

Citocinas e adipocinas são moléculas que se encontram em concentrações elevadas em tecidos e no soro de pacientes obesos e pacientes que apresentam condições ou doenças inflamatórias. A movimentação ortodôntica desencadeia uma sequência de eventos celulares e moleculares nos tecidos periodontais, onde há a liberação local de diversos mediadores inflamatórios. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar in vivo o efeito da obesidade na remodelação dos tecidos periodontais de ratos induzida pela força mecânica ortodôntica. Um total de 32 animais foram aleatoriamente distribuídos em 4 grupos experimentais: C (controle), O (indução de obesidade), M (movimentação ortodôntica) e OM (indução de obesidade seguido de movimentação ortodôntica). Os animais submetidos à O receberam dieta hiperlipídica por 90 dias. A massa corporal dos animais foi registrada semanalmente. Após 15 dias de movimento ortodôntico (grupos M e OM), os animais de todos os grupos foram sacrificados e os tecidos adiposos (retroperitoneal, epididimal e mesentérico) foram removidos e pesados em balança de precisão. Além disso, foi feita análise sorológica para observar o perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL) e os níveis de glicemia. Análise microtomográfica realizada nas hemimaxilas para medir o percentual de volume ósseo alveolar (BVF), densidade óssea alveolar (BMD), análise linear de perda óssea e movimento dentário (nos grupos M e OM). Foi realizada também histometria para medir a perda óssea alveolar linear e estereometria para analisar a proporção dos seguintes componentes teciduais: fibras colágenas, fibroblastos, células inflamatórias e vasos sanguíneos. Além disso, a expressão de genes no tecido gengival dos animais relacionados à obesidade como visfatina, adiponectina, IL6, TNF $\alpha$  e IL1 foram avaliados por RT-qPCR. Análise estatística foi realizada utilizando ANOVA seguido do pós teste Tukey ( $p \leq 0.05$ ) e teste t-student (para análise da massa corporal dos animais e do movimento dentário -  $p \leq 0.05$ ). Um aumento significativo de massa corporal e peso dos tecidos adiposos foi observado nos grupos O e OM. O grupo O apresentou também aumento do perfil lipídico e glicose sanguínea. O grupo OM apresentou menor BVF e BMD em relação aos demais grupos, uma tendência de maior movimento dentário em relação ao grupo M e uma maior perda óssea alveolar linear quando comparado ao grupo O. Na estereometria, o grupo O apresentou maior quantidade de células inflamatórias quando comparado aos demais grupos, e em relação à quantidade de fibroblastos, o grupo M foi maior do que os demais. Os grupos O e OM apresentaram maior expressão gênica de Nampt quando comparados ao grupo C e menor quando comparados ao grupo M. O grupo C apresentou maior expressão de TNF $\alpha$  quando comparado ao grupo M.

**Palavras-chave:** Técnicas de movimentação dentária. Obesidade. Inflamação. Adipocinas.

Marcantonio CC. Influence of obesity on the periodontal tissues remodeling induced by orthodontic mechanical force. [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

## **Abstract**

Cytokines and adipokines are molecules presented in high levels in tissues and serum of patients with obesity or inflammatory diseases. Orthodontic movement triggers a sequence of cellular and molecular events, resulting in local liberation of inflammatory mediators. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of obesity on rat periodontal tissues remodeling induced by mechanical orthodontic force. A total of 32 rats were randomly distributed into 4 experimental groups: C (control), O (obesity induction), M (orthodontic movement induction), and OM (obesity induction followed by orthodontic movement). Animals from O group received a high-fat diet for 90 days. The body weight was recorded weekly. After 15 days of orthodontic movement (groups M and OM), the animals from all the groups were euthanized and the adipose tissues (retroperitoneal, epididymal and mesenteric) were removed and weighed in a precision scale. In addition, serological analysis was performed to evaluate lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL) and blood glucose levels. Microcomputerized tomography was performed to measure alveolar bone volume percentage (BVF), alveolar bone density (BMD), linear alveolar bone loss and tooth movement (on M and OM groups). Histological analysis was performed to evaluate linear alveolar bone loss and the proportion of tissue structures: collagens fibers, fibroblasts, inflammatory cells and blood vessels. In addition, gene expression on gingival tissue related to obesity like visfatin, adiponectin, IL6, TNF $\alpha$  and IL1 were evaluated by RT-qPCR. Statistical analysis was performed by ANOVA followed by post-test Tukey ( $p \leq 0.05$ ) and t-student test (for body weight and tooth movement -  $p \leq 0.05$ ). A significant increase of body weight and adipose tissues weight was observed in O and OM groups. O group showed an increase on lipid profile and blood glucose levels. OM group showed a decrease on BVF and BMD compared with all groups, a tendency of higher tooth movement when compared to group M and a higher alveolar bone loss when compared to O group. This group showed a higher quantity of inflammatory cells when compared to all groups, and M group showed a higher quantity of fibroblasts compared to all groups. O and OM groups showed higher Namp1 expression when compared to C group and lower when compared to M group. C group showed higher TNF $\alpha$  expression when compared to M group.

**Keywords:** Tooth movement. Obesity. Inflammation. Adipokines

## LISTA DE ABREVIATURAS

1M: 1º molar  
2M: 2º molar  
AC: área de compressão do ligamento periodontal  
AT: área de tensão do ligamento periodontal  
BMD: densidade óssea alveolar  
BV: volume de osso alveolar  
BVF: percentual de volume ósseo alveolar  
C: grupo controle sem nenhuma intervenção  
Cl: células inflamatórias  
COA: crista óssea alveolar  
CrNi: níquel-cromo  
D: dentina  
E: espaço do esmalte  
EDTA: ácido etilenodiaminotetracético  
F: furca  
FB: fibroblastos  
FC: fibras colágenas  
H/E: hematoxilina e eosina  
HDL: lipoproteína de alta densidade  
hPDL: células do ligamento periodontal  
IL1: interleucina 1-beta  
IL10: interleucina 10  
IL6: interleucina 6  
IMC: índice de massa corporal  
JCE: junção cimento-esmalte  
LDL: lipoproteína de baixa densidade  
LP: ligamento periodontal  
M: grupo submetido ao movimento ortodôntico  
micro-CT: microtomografia computadorizada  
NAMPT: *nicotinamide phosphoribosyltransferase*  
NHANES III: Nutrition Examination Survey

O: grupo submetido à indução de obesidade

OM: grupo submetido à indução de obesidade e ao movimento ortodôntico

P: polpa

PA: processo alveolar

PBEF: *pre-B-cell colony-enhancing factor 1*

RANKL: receptor ativador do fator nuclear kapa B

RELM: *Resistin-Like Molecules*

ROI: região de interesse

RT-qPCR: reverse transcription seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real

TNFa: fator de necrose tumoral alfa

TO: tecido ósseo

TV: volume tecidual

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Geral .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Específicas.....</b>	<b>13</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Obesidade e Inflamação .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Adipocinas .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3 Obesidade e Tecido Periodontal.....</b>	<b>16</b>
<b>3.4 Obesidade e Força Mecânica .....</b>	<b>17</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1 Desenho Experimental.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2 Indução da Obesidade .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3 Instalação do Aparelho Ortodôntico .....</b>	<b>21</b>
<b>4.4 Sacrifício dos Animais .....</b>	<b>22</b>
<b>4.5 Massa Corporal .....</b>	<b>23</b>
<b>4.6 Tecidos Adiposos .....</b>	<b>23</b>
<b>4.7 Análise Sorológica .....</b>	<b>23</b>
<b>4.8 Microtomografia Computadorizada (Micro-CT) .....</b>	<b>23</b>
<b>4.9 Análise Histológica .....</b>	<b>26</b>
<b>4.9.1 Histometria.....</b>	<b>26</b>
<b>4.9.2 Estereometria .....</b>	<b>27</b>
<b>4.10 RT-qPCR.....</b>	<b>28</b>
<b>4,11 Análise Estatística.....</b>	<b>29</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>43</b>

**REFERÊNCIAS ..... 44**

**ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA..... 51**

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo que resulta em impacto negativo sobre a saúde geral do indivíduo. Atualmente, com o aumento da prevalência da obesidade no mundo, que dobrou entre 1980 e 2014, essa condição sistêmica tornou-se um dos maiores problemas de saúde pública<sup>1</sup>.

Os tecidos adiposos produzem e liberam várias citocinas conhecidas como adipocinas, destacando-se dentre estas, visfatina, leptina, resistina e adiponectina, além de citocinas pró-inflamatórias consagradas como as interleucinas<sup>2</sup>. Essas adipocinas não só regulam a resistência à insulina e o gasto energético, como também os processos imunoinflamatórios e de cicatrização<sup>3</sup>. Enquanto a adiponectina exerce efeito anti-inflamatório, as demais adipocinas apresentam características pró-inflamatórias<sup>4</sup>. A inflamação sistêmica presente na obesidade pode ser a ligação patogênica entre a obesidade e outras doenças ou condições inflamatórias<sup>3</sup>. Os níveis séricos dessas adipocinas encontram-se elevados em pacientes obesos e em pacientes apresentando outras condições ou doenças inflamatórias<sup>5, 6, 7</sup>. Além disso, níveis elevados de visfatina tem sido detectado em fluido crevicular gengival e soro de pacientes com doença periodontal, sugerindo que a visfatina seja produzida no periodonto e seja regulada por processo inflamatório<sup>8, 9, 10</sup>. Em um estudo in vitro do nosso grupo foi demonstrado que as células do ligamento periodontal (hPDL) produzem visfatina e que essa produção está aumentada em resposta ao estímulo bacteriano por *Fusobacterium nucleatum* e reduzida pela força biomecânica<sup>11</sup>.

As forças mecânicas estão relacionadas diretamente com a condição óssea. Após a aplicação de carga mecânica ocorre a remodelação tecidual, que consiste em reabsorção e formação óssea, afetando a morfologia e massa óssea<sup>12</sup>. Baseado nesse conhecimento, a atividade física tem mostrado reduzir o risco de fratura em pacientes com osteoporose por aumentar a densidade mineral óssea<sup>13</sup>. Por outro lado, estudos têm demonstrado que forças mecânicas modulam as reações imunoinflamatórias em algumas doenças inflamatórias, como a aterosclerose, a artrite reumatóide, a osteoartrite e a lesão pulmonar induzida por ventilação<sup>14, 15, 16</sup>. Além disso, os efeitos benéficos ou maléficos das forças mecânicas parecem depender no tipo (compressão, tensão, tração) e magnitude (baixa, alta, fisiológica) da força.

Na Odontologia, as forças mecânicas são usadas no tratamento ortodôntico



para corrigir as más oclusões através do remodelamento dos tecidos periodontais. O movimento ortodôntico ocorre em resposta à aplicação de força mecânica externa a qual gera um desequilíbrio das forças fisiológicas que mantêm o dente em sua posição normal. Para isso, uma sequência de eventos celulares, moleculares e reações teciduais se iniciam. Esse processo é regulado por uma reação inflamatória aguda e asséptica caracterizada pela síntese e liberação local de diversos mediadores inflamatórios, destacando-se as citocinas inflamatórias, que induzem uma remodelação óssea coordenada consistindo na predominância de reabsorção óssea adjacente a áreas de compressão do ligamento periodontal (LP) e na predominância de neoformação óssea adjacente a áreas de tensão do LP, com subsequentes alterações adaptativas do LP, resultando no efeito clínico de movimento dentário<sup>17,18</sup>. A presença de inflamação exacerbada pode afetar o processo de remodelação periodontal ocorrido durante a movimentação ortodôntica. Nosso grupo de pesquisa verificou in vivo que quando o movimento ortodôntico é introduzido em dentes com doença periodontal, maior perda óssea alveolar é detectada comparada aos demais grupos experimentais<sup>19</sup>. Nossos resultados também revelam maior expressão de interleucina-1b (IL1), fator de necrose tumoral-alfa (TNFa) nesses grupos amostrais, revelando a participação dessas citocinas na reabsorção óssea.

Atualmente, tem-se notado um aumento no número de pacientes obesos, crianças e adultos, procurando por tratamento ortodôntico; porém, a influência da obesidade neste tratamento carece de estudos. De acordo com alguns trabalhos, sugere-se que os tecidos ósseos e moles de indivíduos obesos apresentam alteração no desenvolvimento e crescimento, podendo afetar o tratamento ortodôntico<sup>20</sup>. Além disso, foi demonstrada uma redução na concentração de leptina no fluido crevicular gengival de pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico, sugerindo que esse mediador também pode ser influenciado pela força mecânica<sup>21</sup>. Sabe-se, portanto, que a força mecânica modula a expressão de mediadores inflamatórios presentes na obesidade. Considerando a importância das células do ligamento periodontal no processo de reabsorção e aposição óssea durante a movimentação ortodôntica, estudos que avaliem o efeito da obesidade sobre os tecidos periodontais submetidos ao movimento ortodôntico permitirão uma melhor elucidação da possível influência desta doença sistêmica sobre o metabolismo ósseo.

## **7 CONCLUSÃO**

A dieta hiperlipídica foi eficaz na indução de obesidade nos animais que sofreram essa intervenção. A obesidade modulou a resposta dos tecidos periodontais à movimentação ortodôntica levando à maior perda do volume e densidade do osso alveolar devido à maior quantidade de células inflamatórias e aumento na expressão de citocinas inflamatórias.

## REFERÊNCIAS\*

1. World Health Organization. WHO. Obesity and overweight. 2017 [acesso em 2017 dez 20]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>
2. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11 Suppl 1): S64-73.
3. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 2013; 33(1): 2-13.
4. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F et al. Adipokines: biofactors from the white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors.* 2011; 37(6): 413-20.
5. Taskesen D, Kirel B, Us T. Serum visfatin level, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4(2): 76-8.
6. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27(6): 515-27.
7. Zhang LQ, Heruth DP, Ye SQ. Nicotinamide phosphoribosyltransferase in human diseases. *J Bioanal Biomed.* 2011; 3: 13-25.
8. Pradeep AR, Raghavendra NM, Prasad MV, Kathariya R, Patel SP, Sharma A. Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2011; 82(9): 1314-9.
9. Pradeep AR, Raghavendra NM, Sharma A, Patel SP, Raju A, Kathariya R et al. Association of serum and crevicular visfatin levels in periodontal health and disease with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2012; 83(5): 629-34.
10. Raghavendra NM, Pradeep AR, Kathariya R, Sharma A, Rao NS, Naik SB. Effect of non- surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease. *Dis Markers.* 2012; 32(6): 383-8.
11. Nogueira AV, Nokhbehshaim M, Eick S, Bourauel C, Jäger A, Jepsen S et al. Regulation of visfatin by microbial and biomechanical signals in PDL cells. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(1): 171-8.

---

\* De acordo com o manual da FOAr/UNESP, adaptado das normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006; 8: 455-98.
13. Morseth B, Emaus N, Jorgensen L. Physical activity and bone: the importance of the various mechanical stimuli for bone mineral density. A review. *Norsk Epidemiologi.* 2011; 20(2): 173-8.
14. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(25): 2379-93.
15. Ferretti M, Gassner R, Wang Z, Perera P, Deschner J, Sowa G et al. Biomechanical signals suppress proinflammatory responses in cartilage: early events in experimental antigen-induced arthritis. *J Immunol.* 2006; 177(12): 8757-66.
16. Lionetti V, Recchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(1): 82-6.
17. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129(4): 469 e1-32.
18. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2009; 88(7): 597-608.
19. Boas Nogueira AV, Chaves de Souza JA, Kim YJ, Damiao de Sousa-Neto M, Chan Cirelli C, Cirelli JA. Orthodontic force increases interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha expression and alveolar bone loss in periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84(9): 1319-26.
20. Mack KB, Phillips C, Jain N, Koroluk LD. Relationship between body mass index percentile and skeletal maturation and dental development in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013; 143(2): 228-34.
21. Dilsiz A, Kiliç N, Aydın T, Ates FN, Zihni M, Bulut C. Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2010; 80(3): 504-8.
22. Giuc, MR, Pasini M Tecco, S Marchetti E, Giannotti L, Marzo G. Skeletal maturation in obese patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 142(6): 774-9.
23. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *J Am Med Assoc.* 2005; 293(15):1868-74.
24. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol.* 2015; 86(6): 766-76.
25. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860-7.

26. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 415–45.
27. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007; 56, (4): 901–11.
28. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(4): E1118–28.
29. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145(5): 2273-82.
30. Deschner J, Eick S, Damanaki A, Nokhbehshaim M. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Mol Oral Microbiol.* 2014; 29(6): 258–69.
31. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995; 270(45): 26746-9.
32. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(3): 293-300.
33. Ju JH, Yoon HS, Park HJ, Kim MY, Shin HK, Park KY et al. Anti-obesity and antioxidative effects of purple sweet potato extract in 3 T3-L1 adipocytes in vitro. *J Med Food.* 2011; 14(10): 1097–106.
34. Iwayama T, Yanagita M, Mori K, Sawada K, Ozasa M, Kubota M et al. Adiponectin regulates functions of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2012; 47(5): 563–71.
35. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(4): 437– 42.
36. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(5): 365-83.
37. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2005; 309(1), 99–109.
38. Lee HW, Kim SY, Kim AY, Lee EJ, Choi JY, Kim, JB. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells.* 2009; 27(9): 2254–62.
39. Wu Y, Tu Q, Valverde P, Zhang J, Murray D, Dong LQ et al. Central adiponectin administration reveals new regulatory mechanisms of bone metabolism in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 306(12): E1418–30.

40. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)*. 2012; 11(1): 8-20.
41. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14(6): 561-6.
42. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708): 426-30.
43. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006; 49(4): 744-7.
44. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*. 2006; 55(10): 2871-5.
45. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/ visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114(4): 275-88.
46. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–32.
47. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol*. 2003; 24(4): 225-53.
48. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998; 394(6696): 897–901
49. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J*. 1998; 12(1): 57–65.
50. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001; 104(25): 3052–6
51. Leal VO, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*. 2013; 419: 87–94.
52. Vazquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res*. 2008; 39(8): 715–28.
53. Jagannathachary S, Kamaraj D. Obesity and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2010; 14(2): 96-100.
54. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(2): 502-6.

55. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 309(2): 286-90.
56. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(3): 622–32.
57. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977; 43(5): 707–19.
58. Saito, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*. 1998; 339(7): 482–3.
59. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010; 81(12): 1708-24.
60. Suvan J, D’Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*. 2011; 12(5): e381-404.
61. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto ALV, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH et al. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol*. 2011; 82(5): 676-82.
62. Nokhbehshaim M, Keser S, Nogueira AV, Cirelli JA, Jepsen S, Jager A et al. Beneficial effects of adiponectin on periodontal ligament cells under normal and regenerative conditions. *J Diabetes Res*. 2014; 2014: 796565.
63. Suresh S, Mahendra J, Singh G, Pradeep AR, Sundaravikram, Sekar H. Comparative analysis of GCF resistin levels in obese subjects with and without periodontal disease. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(5): ZC71-4.
64. Zhu J, Guo B, Gan X, Zhang L, He Y, Liu B et al. Association of circulating leptin and adiponectin with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2017; 17(1): 104.
65. Cavagni J, de Macedo IC, Gaio EJ, Souza A, de Molon RS, Cirelli AL et al. Obesity and hyperlipidemia modulate alveolar bone loss in wistar rats. *J Periodontol*. 2016; 87(2): e9-17.
66. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol*. 2003; 74(5): 610-5.
67. Leonard MB, Shults J, Wilson BA, Tershakovec AM, Zemel BS. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(2): 514-23.
68. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod*. 2006; 28(3): 221–40.

69. Grieve WG 3rd, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 105(4): 369–74
70. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001; 119(3): 307-12.
71. Lee KJ, Park YC, Yu HS, Choi SH, Yoo YJ. Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin 1b and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(2): 168–77.
72. Nunes L, Quintanilha L, Perinetti G, Capelli Junior J. Effect of orthodontic force on expression levels of ten cytokines in gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol.* 2017; 76: 70-5.
73. Yamamoto T, Kita M, Yamamoto K, Akamatsu Y, Oseko F, Kanamura N. Mechanical stress enhances production of cytokines in human periodontal ligament cells induced by *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol.* 2011; 56(3): 251–7.
74. Römer P, Köstler J, Koretsi V, Proff P. Endotoxins potentiate COX-2 and RANKL expression in compressed PDL cells. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(9): 2041-8.
75. Proff P, Reicheneder C, Faltermeier A, Kubein-Meesenburg D, Römer P. Effects of mechanical and bacterial stressors on cytokine and growth-factor expression in periodontal ligament cells. *J Orofac Orthop.* 2014; 75(3): 191–202.
76. Jayachandran T, Srinivasan B, Padmanabhan S. Salivary leptin levels in normal weight and overweight individuals and their correlation with orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2017; 87(5): 739-44.
77. Haugen S, Aasarød KM, Stunes AK, Mosti MP, Franzen T, Vandevska-Radunovic V et al. Adiponectin prevents orthodontic tooth movement in rats. *Arch Oral Biol.* 2017; 83: 304-11
78. Saloom HF, Papageorgiou SN, Carpenter GH, Cobourne MT. Impact of obesity on orthodontic tooth movement in adolescents: a prospective clinical cohort study. *J Dent Res.* 2017; 96(5): 547-54.
79. Nogueira AVB, de Molon RS, Nokhbehshaim M, Deschner J, Cirelli JA. Contribution of biomechanical forces to inflammation-induced bone resorption. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(1): 31-41.
80. Speretta GF, Rosante MC, Duarte FO, Leite RD, Lino AD, Andre RA et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics (São Paulo).* 2012; 67(12): 1469-77.
81. Speretta GF, Silva AA, Vendramini RC, Zanesco A, Delbin MA, Menani JV et al. Resistance training prevents the cardiovascular changes caused by high-fat diet. *Life Sci.* 2016; 146:154-62.



82. Duarte PM, Gonçalves P, Casati MZ, de Toledo S, Sallum EA, Nociti FH Jr. Estrogen and alendronate therapies may prevent the influence of estrogen deficiency on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontol Res.* 2006; 41(6): 541-6.
83. Kimura S, Nagai A, Onitsuka T, Koga T, Fujiwara T, Kaya H et al. Induction of experimental periodontitis in mice with *porphyromonas gingivalis*-adhered ligatures. *J Periodontol.* 2000; 71(7): 1167-73.
84. Pacheco CMF, Queiroz-Junior CM, Maltos KLM, Caliaro MV, Pacheco DF, Duarte IDG et al. Crucial role of peripheral  $\kappa$ -opioid receptors in a model of periodontal disease in rats. *J Periodontol Res.* 2008; 43(6): 730-6.
85. Ekuni D, Firth JD, Nayer T, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K et al. Lipopolysaccharide-induced epithelial monoamine oxidase mediates alveolar bone loss in rat chronic wound model. *Am J Pathol.* 2009; 175(4): 1398-409.
86. Odze RD, Marcial MA, Antonioli D. Gastric fundic gland polyps: a morphological study including mucin histochemistry, stereometry, and MIB-1 immunohistochemistry. *Hum Pathol.* 1996; 27(9): 896-903.
87. Johnson AR, Justin Milner J, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev.* 2012; 249(1): 218–38.
88. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2013; 35(5): 644-51.