

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 25/08/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Camila Chierici Marcantonio

**Avaliação dos tecidos periodontais de ratos submetidos a força mecânica
ortodôntica em condições de saúde ou doença sistêmica**

Araraquara
2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Camila Chierici Marcantonio

Avaliação dos tecidos periodontais de ratos submetidos a força mecânica ortodôntica em condições de saúde ou doença sistêmica

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Doutor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

Araraquara
2022

M313a

Marcantonio, Camila Chierici

Avaliacao dos tecidos periodontais de ratos submetidos a forca
mecanica ortodontica em condicoes de saude ou doenca sistematica
/ Camila Chierici Marcantonio. -- Araraquara, 2022

125 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Joni Augusto Cirelli

1. Técnicas de movimentação dentária. 2. Obesidade. 3.
Osteoporose. 4. Ovariectomia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Camila Chierici Marcantonio

Avaliação dos tecidos periodontais de ratos submetidos a força mecânica ortodôntica em condições de saúde ou doença sistêmica

Comissão Julgadora

**Tese para obtenção do grau de Doutor em
Odontologia**

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

2º Examinador: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili – UNESP/FOAr

3º Examinador: Prof Dr Enilson Antonio Sallum – UNICAMP/FOP

4º Examinador: Prof Dr Mauro Pedrine Santamaria - University of Kentucky

Araraquara, 25 de agosto de 2022.

DADOS CURRICULARES

Camila Chierici Marcantonio

NASCIMENTO: 06 de outubro de 1992, Araraquara, SP, Brasil

FILIAÇÃO: Elcio Marcantonio Júnior
Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

2011 –2015: Curso de Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

2016 – 2018: Curso de Pós-Graduação em Odontologia
Área de Concentração em Periodontia
Nível: Mestrado
Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

2017 – 2019:Curso de Especialização em Periodontia
Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

2019 – 2020:Estágio de Doutorado Sanduiche no Exterior (Capes-PROBRAL)
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, JGU, Alemanha

2021 – Atual: Curso de Especialização em Implantodontia
Faculdade de Odontologia da APCD

2018 – Atual: Curso de Pós-Graduação em Odontologia
Área de Concentração em Periodontia
Nível: Doutorado
Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

À **Deus**, que me concedeu forças e oportunidades para a realização deste trabalho e aos meus pais **Elcio** e **Adriana**, que nunca mediram esforços para me ajudar e que são meus maiores exemplos de vida e profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à **Deus**, por guiar o meu caminho, por me abençoar tanto com as oportunidades e pessoas que colocou em minha vida.

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

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

Às minhas irmãs **Ana Carolina Monachini Marcantonio**, **Luiza Monachini Marcantonio** e **Tatiana Chierici Marcantonio** por todo o apoio, companheirismo e amor imensurável entre nós e aos meus sobrinhos **Lucca Marcantonio Boeck**, **Laura Marcantonio Coletti**, **Mateus Marcantonio Coletti** e **Sofia Marcantonio Coletti** que me ensinam diariamente sobre o amor.

À toda minha família pela enorme importância que possuem em minha vida, por todo amor existente entre nós, por comemorarem comigo todas minhas conquistas e darem suporte nas horas difíceis. Em especial aos meus avós **Rosimary Resende Chierici**, **Marilene de Lima Marcantonio**, **Wamberto Chierici** (*in memoriam*) e **Elcio Marcantonio** (*in memoriam*) que sempre deixaram transparecer seu orgulho por mim, que não medem esforços para me ajudar e por serem sempre tão presentes em minha vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. **Joni Augusto Cirelli** pelo privilégio de ser sua orientada e por todas as oportunidades e ensinamentos compartilhados durante todos esses anos. Estando sempre disposto a me ensinar de maneira compreensiva e paciente. Agradeço a confiança depositada em mim, por me encorajar em vários momentos e pela amizade que construímos. Muito do que sou hoje devo à sua generosidade como pessoa, professor, orientador e colega. Minha eterna gratidão a você!

I would like to thank my foreign supervisor, Prof. Dr. **James Deschner**, for giving me the opportunity to work in his lab. It was a pleasure to work with you and your team.

À **Andressa Vilas Boas Nogueira** por toda a amizade, ensinamentos e auxílio durante todos esses anos. Obrigada por toda ajuda e carinho que sempre teve comigo, em especial na época em que morei na Alemanha, onde com você as coisas foram muito mais fáceis, leves e divertidas.

À minha companheira de pesquisa, **Maria Eduarda Scordamaia Lopes**. Agradeço por nossos caminhos terem se cruzado e por encontrar em você mais do que uma colega de trabalho, uma amiga que levarei para toda a vida.

Aos meus amigos de Pós-Graduação: **Fernanda Castanheira Gonçalves, Felipe Eduardo Pinotti, Ísis de Fátima Balderrama, Angélica Leticia Reis Pavanelli, Bruno Graciliano Silva, Julio Cesar Sánchez-Puetate, Victor Gonçalves, Carolina Mendonça de Almeida Malzoni, José Rodolfo Spin, Sâmmea Martins Vieira, Maurício Andres Tinajero Aroni e Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira** pela amizade e companheirismo. Ter vocês comigo torna a rotina mais leve e prazerosa. Muito obrigada por me socorrerem e ouvirem quando precisei e por todas as risadas e momentos que compartilhamos. Vocês são pessoas especiais que estarão para sempre em meu coração.

Às minhas companheiras de estágio no exterior: **Natália da Ponte Leguizamón e Thamiris Cirelli**, pelos conhecimentos e momentos vividos. Dividir com vocês essa experiência tornou tudo ainda mais especial.

Aos demais colegas da Pós-Graduação pela convivência e por contribuírem com a transferência de conhecimentos e experiências.

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

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia** da Faculdade de Odontologia de Araraquara, representado pelo coordenador Prof Dr **Paulo Sergio**

Cerri e pela vice-coordenadora Profa Dra **Morgana Rodrigues Guimarães Stabili** 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, convivência diária, carinho, oportunidades e confiança.

Aos funcionários e ex-funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, em especial: **Ana Claudia Gregolin Costa Miranda, Suleima Ferreira, Isabela Cristine Manzolli Rodrigues, Regina Lúcia da Silva, Antonio Medeiros Filho e Thelma Aparecida Gomes**, sempre dispostos a ajudar. Obrigada por todo o carinho que sempre tiveram comigo. Levo vocês em meu coração.

Aos alunos de Iniciação Científica **Gabriel Henrique Perles e Letícia de Freitas Carvalho** pela confiança, amizade e troca de experiências.

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

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

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

À **Profa. Dra. Débora Simões de Almeida Colombari**, da Disciplina de Fisiologia da FOAr/UNESP, e suas orientadas, pelos esclarecimentos e auxílio quanto à dieta hiperlipídica e à cirurgia de ovariectomia.

Ao Prof Dr **Francisco Humberto Nocitti-Junior**, pela utilização do aparelho de microdissecção a laser (LCM) da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp.

Ao **Centro de Facilidades de Apoio à Pesquisa – Universidade de São Paulo (CEFAP-USP)**, pela contribuição na análise de Espectrometria de Massas e Análise do Proteoma (Mass Spectrometry and Proteome Research - BIOMASS).

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e aos professores da Disciplina de Periodontia pela oportunidade em participar do **Estágio Supervisionado em Docência**, onde tive o privilégio de aprender e ensinar ao lado

de pessoas que são referências para mim. Uma experiência única que ficará marcada para sempre.

Aos integrantes da **Liga Acadêmica de Periodontia e Implantodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara (LAPIAr)**, pelo constante aprendizado. Sinto muito orgulho em fazer parte deste time.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** Processo nº 141587/2018-0 pelo apoio financeiro.

À **CAPES**: o presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** –Código de financiamento 001 e processo nº 8887.370725/2019-00.

À **FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** (Processo nº 2018/25811-5) pelo auxílio financeiro essencial para realização desse trabalho.

“Quando ensinamos, deixamos um pouco de nós em cada aluno e levamos um pedaço deles dentro de nós”

Elcio Marcantonio*

* Frase dita pelo meu avô Elcio Marcantonio - Professor Doutor da Faculdade de Odontologia da Unesp, Câmpus de Araraquara, SP.

Marcantonio CC. Avaliação dos tecidos periodontais de ratos submetidos a força mecânica ortodôntica em condições de saúde ou doença sistêmica [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar in vivo os efeitos de doenças sistêmicas (obesidade e osteoporose) na remodelação dos tecidos periodontais de molares de ratos sob força mecânica ortodôntica. No primeiro estudo, foi avaliado o efeito da obesidade no perfil proteômico do ligamento periodontal de ratos, sob força mecânica ortodôntica. Foram utilizados 10 ratos divididos em dois grupos (n=5): grupo M (movimentação ortodôntica), e grupo OM (indução de obesidade e movimentação ortodôntica). A obesidade foi induzida por meio de ração hiperlipídica durante todo o período experimental. Após 15 dias de M, os animais de todos os grupos foram eutanasiados e suas hemimaxilas foram processadas para realização de microdissecção a laser (LCM) do ligamento periodontal (LP) dos primeiros molares e imuno-histoquímica (IHC). Os tecidos microdissecados foram analisados por cromatografia líquida e espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS). Os dados estão disponíveis via ProteomeXchange (código XD033647). Dentre as 109 proteínas abundantemente expressas, 49 estavam em OM ($p \leq 0,05$, Test-t). A análise de *Gene Ontology* (GO) apresentou proteínas enriquecidas associadas a categoria de componente celular ($p \leq 0,05$, teste exato de Fisher seguido por Benjamini) no grupo OM. Dentre estas, proteínas que possuem associação com obesidade: Vinculina, Cathepsina D e Osteopontina (Spp1) foram selecionadas e avaliadas por IHC, que confirmou a presença e localização delas. Os resultados demonstraram diferenças no perfil proteômico do LP submetido à M e OM, permitindo uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nos processos de remodelação tecidual em situação de obesidade submetidos ao tratamento ortodôntico. No segundo estudo, foi avaliado o efeito do anticorpo monoclonal anti-esclerostina (Scl-Ab) nos tecidos periodontais de ratas ovariectomizadas sob movimentação ortodôntica. Foram utilizadas 48 ratas distribuídas em 6 grupos (n=8): C (controle – sem intervenção), OM (movimentação ortodôntica), OVX (ovariectomia), OVX+OM, OVX+Scl-Ab (ovariectomia e administração de Scl-Ab) e OVX+Scl-Ab+OM. Os animais foram submetidos a OVX ou cirurgia Sham. Após 30 dias (baseline), deu-se início à administração de Scl-Ab, mantida por todo o período experimental. 7 dias após o baseline, iniciou-se a OM e, após 15 dias, todos os animais foram eutanasiados (dia 21). A massa corporal dos animais foi registrada semanalmente e os úteros coletados na eutanásia. Foram avaliados volume (BV/TV) e densidade óssea (BMD) na tíbia e fêmur por microtomografia computadorizada (Micro-CT) previamente às cirurgias e no baseline. A movimentação dentária, BV/TV e BMD nas maxilas foi avaliada por Micro-CT. Foi avaliada a expressão gênica de Spp1, Il1b, TNF α e Rankl nos tecidos gengivais. A análise de colágeno birrefringente no LP foi realizada em três regiões da raiz distal em todos os grupos, nos lados de pressão e tensão. Os dados foram analisados estatisticamente por Shapiro-Wilk, seguido de ANOVA/Tukey ($p \leq 0,05$). Todos os animais submetidos à OVX apresentaram menor BMD e BV/TV na tíbia e fêmur 30 dias após a cirurgia, maior massa corporal e menor peso de útero. A expressão gênica de Tnfa foi significativamente maior no grupo OVX+OM em comparação com os grupos OVX e OVX+Scl-Ab+OM. No lado de pressão do LP, os animais dos grupos OM, OVX+OM e OVX+OM+Scl-Ab apresentaram uma redução no conteúdo de colágeno em comparação com os animais dos grupos não submetidos à movimentação dentária ortodôntica. Nas maxilas, os grupos OM e OVX+Scl-Ab+OM demonstraram maior tendência de movimento dentário comparados ao grupo OVX+OM. O grupo OVX+Scl-Ab+OM apresentou maior BMD e BV/TV que o grupo OVX+OM e menor que o grupo OVX+Scl-Ab. A administração de Scl-Ab reduziu os efeitos negativos da osteoporose nos tecidos periodontais submetidos à movimentação ortodôntica.

Palavras-chave: Técnicas de movimentação dentária. Obesidade. Osteoporose. Ovariectomia.

Marcantonio CC. Evaluation of periodontal tissues of rats submitted to orthodontic mechanical force under systemic health or disease [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate *in vivo* the effects of systemic diseases (obesity and osteoporosis) on the remodeling of periodontal tissues of rat molars under orthodontic mechanical force. In the first study, the effect of obesity on the remodeling of periodontal tissues in rats under orthodontic mechanical force was evaluated. Ten rats were divided into two groups (n=5): group M (orthodontic movement), and group OM (induction of obesity and orthodontic movement). Obesity was induced by hyperlipidic feed throughout the experimental period. After 15 days of orthodontic movement, animals in all groups were euthanized and their hemimaxillae were processed for laser microdissection (LCM) of the periodontal ligament (LP) of the first molars, and immunohistochemistry (IHC). The microdissected tissues were analyzed by high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS). The data are available via ProteomeXchange with ID PXD033647. Among the 109 differentially abundant proteins, 49 were in OM ($p \leq 0.05$, Test-t). Gene Ontology (GO) analysis showed enriched proteins associated with cellular component category ($p \leq 0.05$, Fisher's exact test followed by Benjamini) in the OM group. Among these, proteins that have association with obesity: Vinculin, Cathepsin D and Osteopontin (Spp1) were selected and evaluated by IHC, which confirmed their presence and localization. The results showed differences in the proteomic profile of the LP submitted to M and OM, allowing a better understanding of the mechanisms involved in the processes of tissue remodeling in obese patients undergoing orthodontic treatment. The second study was to evaluate the effect of the monoclonal anti-sclerostin antibody (Scl-Ab) in the periodontal tissues of ovariectomized rats submitted to orthodontic movement. Forty-eight rats were distributed into 6 groups (n=8): C (control - no intervention), OM (orthodontic movement), OVX (ovariectomy), OVX+OM, OVX+Scl-Ab (ovariectomy and Scl-Ab administration) and OVX+Scl-Ab+OM. Animals were submitted to OVX or Sham surgery. After 30 days (baseline), Scl-Ab administration started and maintained throughout the experimental period. Seven days after baseline, OM initiated, and after 15 days, all animals were euthanized (day 21). The body mass of all animals was recorded weekly, and the uterus were collected and weighted at euthanasia. Bone volume (BV/TV) and bone density (BMD) in the tibia and femur were assessed by micro-computed tomography (Micro-CT) prior to surgery and at baseline. Tooth movement, BV/TV and BMD in the jaws were evaluated by Micro-CT. Gene expression of Spp1, Il1b, TNFa, and Rankl in the gingival tissues was evaluated. The measurement of collagen content in the LP was performed in three regions of the distal root in all groups. Data were statistically analyzed by Shapiro-Wilk, followed by ANOVA/Tukey ($p \leq 0.05$). All animals subjected to OVX showed lower BMD and BV/TV in the tibia and femur 30 days after surgery, higher body mass and lower uterus weight. The gene expression of Tnfa was significantly higher in the OVX+OM group compared to OVX and OVX+Scl-Ab+OM groups. In the pressure side of the LP, animals from OM, OVX+OM, and OVX+OM+Scl-Ab groups presented a reduction in the collagen content compared to animals from the groups not submitted to orthodontic tooth movement. In the maxillae, the OM and OVX+Scl-Ab+OM groups showed a tendency to greater tooth movement compared to the OVX+OM group. The OVX+Scl-Ab+OM group showed higher BMD and BV/TV than the OVX+OM group and lower than the OVX+Scl-Ab group. The administration of Scl-Ab reduced the harmful effects of osteoporosis on periodontal tissues submitted to orthodontic movement.

Keywords: Tooth movement techniques. Obesity. Osteoporosis. Ovariectomy.

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 PROPOSIÇÃO | 17 |
| 3 PUBLICAÇÕES | 18 |
| 3.1 Publicação 1..... | 18 |
| 3.2 Publicação 2..... | 47 |
| 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 70 |
| REFERÊNCIAS | 71 |
| APÊNDICE A – SUPPLEMENTARY MATERIAL ESTUDO 1..... | 77 |
| APÊNDICE B – MATERIAL E MÉTODOS ESTUDO 1 | 102 |
| APÊNDICE C – MATERIAL E MÉTODOS ESTUDO 2 | 112 |
| ANEXO A – CAPA DO ARTIGO DO ESTUDO 1..... | 123 |
| ANEXO B – CEUA ESTUDO 1..... | 124 |
| ANEXO C – CEUA ESTUDO 2..... | 125 |

1 INTRODUÇÃO

Na Odontologia, o tratamento ortodôntico visa corrigir as más oclusões dentárias por meio da aplicação de forças mecânicas, que induzem um remodelamento dos tecidos periodontais, e consequente movimento dentário^{1,2}. Nesse processo, células do ligamento periodontal, como fibroblastos e osteoblastos, produzem sinais biológicos por meio de mediadores para que se inicie um processo inflamatório local, a fim de promover reabsorção óssea do lado de pressão (sentido em que vai ocorrer o movimento dentário) e aposição óssea no lado de tensão (sentido oposto em que vai ocorrer o movimento dentário)¹⁻⁴. Portanto, durante a movimentação ortodôntica, diversas citocinas pró- inflamatórias são liberadas, como a interleucina 1-beta (IL-1b), interleucina 6 (IL- 6) e fator de necrose tumoral alfa (TNFa)⁵⁻⁷. É importante ressaltar que apesar do processo inflamatório causado na movimentação dentária, essa inflamação não é decorrente de uma doença como no caso da doença periodontal, e sim de fatores externos, como a aplicação de uma força, para que ocorra o deslocamento dentário, sendo assim chamada por muitas vezes de processo de “inflamação aguda asséptica”². Dito isto, a presença de inflamação exacerbada, como a doença periodontal ou doenças sistêmicas inflamatórias, pode afetar o processo de remodelação tecidual ocorrido durante a movimentação ortodôntica, levando a um aumento na osteoclastogênese e maior destruição dos tecidos periodontais⁸⁻¹¹.

A obesidade é uma doença metabólica crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo, gerando impactos negativos na saúde¹². É definida quando o cálculo do índice de massa corporal (IMC) resulta em valor maior ou igual a 30 kg/m².¹³ Segundo os últimos dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2016, 13% da população mundial adulta apresentava obesidade. Já em 2019, 38,2 milhões de crianças abaixo de 5 anos apresentavam obesidade ou sobrepeso. Além disso, a OMS faz um alerta de que o sobrepeso e a obesidade estão em ascensão também nos países de baixa renda, principalmente em centros urbanos, e não mais somente nos países de alta renda¹⁴. A obesidade está associada a diversas patologias como a doença cardiovascular, a artrite reumatoide, a diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de cânceres¹⁵⁻¹⁷. O estímulo responsável por desencadear os processos inflamatórios na obesidade ainda não foi totalmente elucidado. Entretanto, uma das hipóteses seria que o excesso de nutrientes presentes nas células

metabólicas, como adipócitos, macrófagos e células T, promovem ativação de células imunes provocando um aumento na quantidade de citocinas e adipocinas^{18,19}. Além do aumento no número de adipócitos há também aumento no volume destes. Este aumento de volume determina a secreção de citocinas inflamatórias, TNF α , IL-6, IL-1b e causa hipóxia. Portanto, há um aumento na inflamação local e sistêmica^{20,21}.

Durante o movimento ortodôntico em pacientes com obesidade há um aumento nos níveis de concentração de leptina, uma adipocina pro-inflamatória, na saliva destes pacientes quando comparados a pacientes sem obesidade²². Além disso, foi demonstrado que a leptina aumenta a expressão de fatores pró-inflamatórios como IL-6 e ciclo-oxigenase-2 (COX-2) em células de ligamento periodontal submetidas à força mecânica²³. Além desta, outras adipocinas pró-inflamatórias, como a resistina, estão presentes no fluido crevicular gengival e em níveis séricos de pacientes obesos^{24,25}. Animais com obesidade submetidos ao movimento dentário ortodôntico apresentam maior perda óssea devido ao aumento da osteoclastogênese do que animais saudáveis sob tratamento ortodôntico²⁶. Em um estudo anterior recente do nosso grupo demonstramos que animais submetidos à indução de obesidade e ao movimento ortodôntico apresentaram redução nos parâmetros de volume e densidade óssea em comparação com animais não obesos submetidos à força ortodôntica²⁷. Além disso, animais e pacientes com obesidade possuem uma tendência a um movimento dentário mais rápido do que aqueles que não apresentam esta doença^{24, 27}.

A osteoporose pós-menopausa é uma doença ósteometabólica, de etiologia multifatorial de alta prevalência em mulheres^{28,29}. Esta é caracterizada pela redução de massa óssea em ossos longos e vértebras que ocorre devido à diminuição dos níveis de estrogênio³⁰. Essa condição faz com que haja um desequilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos, causando um aumento na reabsorção óssea desproporcional à formação óssea^{31,32}. A osteoporose é diagnosticada através do exame de densitometria óssea, onde é comparado o resultado com a média de adultos jovens do mesmo gênero e raça (população que apresenta pico de massa óssea). Esta comparação é chamada de T-score ou desvio padrão, e quando este apresenta valores 2,5 desvios padrão abaixo da média, a osteoporose é diagnosticada³³. Anualmente, 8,9 milhões de fraturas ósseas são causadas devido à osteoporose,

resultando em uma fratura a cada 3 segundos³⁴. Além disso, a osteoporose leva à perda da massa óssea não somente em ossos longos e na coluna vertebral, mas também no osso alveolar³⁵.

Mulheres em pós-menopausa apresentam aumento na severidade da doença periodontal, com maior perda clínica de inserção³⁶⁻³⁸. A intensidade de aplicação da força ortodôntica pode influenciar e causar danos ósseos, como colapso da microestrutura do osso trabecular, podendo levar a uma maior chance de perda dentária em situações de osteoporose pós-menopausa³⁹. Em ratas ovariectomizadas submetidas à movimentação ortodôntica há um aumento no número de osteoclastos no osso alveolar quando comparadas a ratas sem indução de osteoporose sob movimentação ortodôntica⁴⁰.

As drogas mais utilizadas para o tratamento da osteoporose pós- menopausa são os medicamentos anti-reabsortivos⁴¹⁻⁴⁴, com destaque para os bisfosfonatos. Estes atuam inibindo osteoclastos para que a perda óssea ocasionada por doenças metabólicas seja estabilizada⁴⁵. Além disso, também é demonstrado a sua ação direta em osteoblastos, impedindo a neoformação óssea^{46,47}. Os bisfosfonatos estão relacionados a efeitos adversos graves como a osteonecrose de maxilares, fraturas femorais atípicas e fibrilação atrial^{41,44}. Devido a estes efeitos, não é recomendado a realização de alguns procedimentos odontológicos em pacientes em uso de bisfosfonatos, pois podem levar a lesões ósseas necrosantes⁴⁸⁻⁵². Recentemente, um novo medicamento para o tratamento de osteoporose pós-menopausa foi aprovado (Romosozumabe), que consiste em um anticorpo monoclonal anti-esclerostina (Scl-Ab)⁵³. Este medicamento age promovendo aumento na atividade e no número de osteoblastos, resultando assim em aumento na formação óssea⁵⁴⁻⁵⁷. Segundo as recomendações da Sociedade de Endocrinologia, para que haja uma redução nos riscos de fraturas vertebrais e de quadris em mulheres com osteoporose pós-menopausa severa ou com histórico de múltiplas fraturas vertebrais, é recomendado receitar o uso de Romosozumabe por um ano^{58,59}.

A esclerostina é codificada pelo gene SOST e é produzida principalmente por osteócitos maduros⁶⁰. Esta proteína é antagonista da via de sinalização de Wnt – um dos elementos chave para formação óssea. Quando ativada, esta via inibe a reabsorção óssea por osteoclastos, induzindo a expressão de osteoprotegerina (OPG)

por osteoblastos e osteócitos^{61,62}. Além disso, a esclerostina estimula a expressão do ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) por osteócitos, regula negativamente a expressão de proteína morfogenética óssea (BMP) e impede a via de sinalização canônica de Wnt^{63,64}. Na movimentação ortodôntica, esta proteína promove reabsorção óssea e inibe a nova formação óssea^{65,66}. Além disso, a intensidade da expressão de esclerostina está relacionada a magnitude da força⁶⁷. No lado de tensão, há uma redução na expressão de esclerostina, anulando assim seus efeitos negativo sob a nova formação óssea⁶⁶.

A inibição de esclerostina favorece a osseointegração e a regeneração óssea ao redor de implantes demonstrando ser uma potencial terapia para redução do tempo de reparo após a instalação de implantes^{68,69}. O uso sistêmico de Scl-Ab promove regeneração óssea e de cimentos dentários em defeitos ósseos ao redor de dentes⁷⁰. Além disso, um estudo demonstrou aumento da formação óssea em um modelo de defeito femoral de tamanho crítico em ratos após administração de Scl-Ab⁷¹. Em modelos de periodontite experimental, a administração de Scl-Ab promoveu aumento do volume ósseo, da densidade mineral óssea e da altura do osso alveolar⁷². Durante a movimentação ortodôntica em animais SOST KO, a atividade osteoclástica no lado de pressão foi reduzida com deficiência nos níveis de esclerostina. Além disso, observaram nesses animais que as mudanças encontradas na atividade osteoclástica e na expressão de esclerostina eram similares, sugerindo um efeito direto da esclerostina na reabsorção óssea durante o movimento dentário⁷³.

Neste contexto e levando em consideração a procura de pacientes adultos para tratamento ortodôntico. Estudos que avaliem os efeitos de doenças sistêmicas na remodelação dos tecidos periodontais sob força mecânica ortodôntica são necessários para maior previsibilidade e escolha adequada de tratamento.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste estudo foi avaliar in vivo os efeitos de doenças sistêmicas (obesidade e osteoporose) na remodelação dos tecidos periodontais de molares de ratos sob força mecânica ortodôntica. De uma forma geral, as doenças sistêmicas e seu tratamento (no caso da publicação 2 – administração de Scl-Ab), afetaram a remodelação tecidual durante a movimentação ortodôntica.

Em relação à publicação 1, onde foi avaliado o efeito da obesidade no perfil proteômico do ligamento periodontal de ratos, sob força mecânica ortodôntica, identificou-se proteínas diferencialmente abundantes nos animais obesos submetidos à movimentação ortodôntica, em relação aos animais sistemicamente saudáveis submetidos à mesma movimentação ortodôntica. Essas proteínas estão relacionadas à obesidade e ao remodelamento tecidual. Além de promover novos dados e informações a respeito do mecanismo envolvido durante a movimentação dentária em obesos, nossos achados demonstraram que a obesidade promove alterações no mecanismo de remodelação tecidual durante o movimento ortodôntico.

Na publicação 2, teve-se como objetivo avaliar o efeito do anticorpo monoclonal anti-esclerostina (Scl-Ab) nos tecidos periodontais de ratas ovariectomizadas sob movimentação ortodôntica. Os resultados obtidos demonstraram que o tratamento para osteoporose à base de Scl-Ab, não influencia negativamente o remodelamento tecidual durante a movimentação ortodôntica. Pelo contrário, animais ovariectomizados que receberam Scl-Ab apresentaram qualidade óssea semelhante àqueles que não foram ovariectomizados. Portanto, a administração de Scl-Ab possui potencial de redução dos danos causados pela osteoporose em animais sob movimentação ortodôntica.

REFERÊNCIAS*

1. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129(4): 469 e1-32.
2. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2009; 88(7): 597- 608.
3. 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.
4. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006; 8: 455-98.
5. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001; 119(3): 307-12.
6. 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.
7. Lee KJ, Park YC, Yu HS, Choi SH, Yoo YJ. Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1beta and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(2): 168-77.
8. 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.
9. Proff P, Reicheneder C, Faltermeier A, Kubein-Meesenburg D, Romer 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.
10. Romer P, Kostler J, Koretsi V, Proff P. Endotoxins potentiate COX-2 and RANKL expression in compressed PDL cells. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(9): 2041-8.
11. 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.
12. Tchang BG, Saunders KH, Igel LI. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am.* 2021; 105(1): 149-74.

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

13. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11 Suppl 1): S64-73.
14. Organization WH. Obesity and overweight. 2021.
15. 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.
16. 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. *JAMA.* 2005; 293(15): 1868-74.
17. Taskesen D, Kirel B, Us T. Serum visfatin levels, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4(2): 76-81.
18. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 415-45.
19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860-7.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Schroder A, Meyer A, Spanier G, et al. Impact of leptin on periodontal ligament fibroblasts during mechanical strain. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 6847.
24. 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.
25. 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.
26. Luo H, Wu H, Tan X, Ye Y, Huang L, Dai H et al. Osteopenic effects of high-fat diet-induced obesity on mechanically induced alveolar bone remodeling. *Oral Dis.* 2021; 27(5): 1243-56.

27. Marcantonio CC, Nogueira AVB, Leguizamon NDP, de Molon RS, Lopes MES, Silva RCL et al. Effects of obesity on periodontal tissue remodeling during orthodontic movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021; 159(4): 480-90.
28. Kanis JA, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women-what is the current message for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(10): 538-40.
29. Paul TV, Thomas N, Seshadri MS, Oommen R, Jose A, Mahendri NV. Prevalence of osteoporosis in ambulatory postmenopausal women from a semiurban region in Southern India: relationship to calcium nutrition and vitamin D status. *Endocr Pract.* 2008; 14(6): 665-71.
30. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(3): 254-62.
31. Dempster DW, Birchman R, Xu R, Lindsay R, Shen V. Temporal changes in cancellous bone structure of rats immediately after ovariectomy. *Bone.* 1995; 16(1): 157-61.
32. Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2010; 21(12): 1993-2002.
33. FAO/WHO launch expert report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Available at: <https://www.who.int/news/item/23-04-2003-fao-who-launch-expert-report-on-diet-nutrition-and-prevention-of-chronic-diseases>. Accessed: 10-may, 2022.
34. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures. Available at: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures>. Accessed: 10-may, 2022.
35. Indrasari M KL, Koesmaningati H. Resorption level of edentulous alveolar bone in normal, osteopenia and osteoporosis Postmenopausal women. *International Journal of Clinical Preventive Dentistry.* 2012; 8: 6.
36. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 2002; 29: 7-10.
37. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontol 2000.* 1998; 16: 16-33.
38. Penoni DC, Fidalgo TK, Torres SR, Varela VM, Masterson D, Leão AT et al. Bone density and clinical periodontal attachment in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2017; 96(3): 261-9.
39. Xu Y, Zhao T, Xu W, Ding Y. Periodontal microstructure change and tooth movement pattern under different force magnitudes in ovariectomized rats: an in-vivo microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013; 143(6): 828-36.

40. Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res.* 2001; 80(9): 1858-61.
41. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296(24): 2927-38.
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick M, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3): 321-33.
43. Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health.* 2013; 103(9): 1583-8.
44. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013; 382(9886): 50-6.
45. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000; 88(12 Suppl): 2961-78.
46. Maruotti N, Corrado A, Neve A, Cantatore FP. Bisphosphonates: effects on osteoblast. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(7): 1013-8.
47. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 291(3): 680-6.
48. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, Garcia-Arranz M, Yebenes L, Burgueno M. Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42(6): 744-50.
49. Choi J, Baek SH, Lee JI, Chang YI. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 138(5): 548.e1-8; discussion 548-9.
50. de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Pirih FQ, Dry SM, Kostenuik P et al. OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9): 1627-40.
51. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136(6): 843-7.

52. Yanik S, Aras MH, Erkilic S, Bozdog Z, Demir T, Cetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Arch Oral Biol.* 2016; 65: 59-65.
53. Markham A. Romosozumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019; 79(4):471-6.
54. Galli C, Passeri G, Macaluso GM. Osteocytes and WNT: the mechanical control of bone formation. *J Dent Res.* 2010; 89(4): 331-43.
55. Lim SY, Bolster MB. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 1221-31.
56. Ominsky MS, Boyd SK, Varela A, Jolette J, Felix M, Doyle N et al. Romosozumab improves bone mass and strength while maintaining bone quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(4): 788-801.
57. van Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA, Hogendoorn PC, van der Wee-Pals L, Balemans W et al. Sclerostin in mineralized matrices and van Buchem disease. *J Dent Res.* 2009; 88(6): 569-74.
58. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3): dga048.
59. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022; 33(1): 1-12.
60. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M et al. Sclerostin is an osteocyte- expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med.* 2004; 199(6): 805-14.
61. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* 2005; 8(5): 751-64.
62. Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB et al. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol.* 2010; 30(12): 3071-85.
63. Galea GL, Lanyon LE, Price JS. Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading. *Bone.* 2017; 96: 38-44.
64. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One.* 2011; 6(10): e25900.

65. Morse A, McDonald MM, Kelly NH, Melville KM, Schindeler A, Kramer I et al. Mechanical load increases in bone formation via a sclerostin-independent pathway. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(11): 2456-67.
66. Odagaki N, Ishihara Y, Wang Z, Ei Hsu Hlaing E, Nakamura M, Hoshijima M et al. Role of osteocyte-PDL crosstalk in tooth movement via SOST/Sclerostin. *J Dent Res.* 2018; 97(12): 1374-82.
67. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem.* 2008; 283(9): 5866-75.
68. Viridi AS, Irish J, Sena K, Ke HZ, McNulty MA, Sumner DR. Sclerostin antibody treatment improves implant fixation in a model of severe osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97(2): 133-40.
69. Yu SH, Hao J, Fretwurst T, Liu M, Kostenuik P, Giannobile WV et al. Sclerostin-neutralizing antibody enhances bone regeneration around oral implants. *Tissue Eng Part A.* 2018; 24(21-22): 1672-9.
70. Yao Y, Kauffmann F, Maekawa S, Sarment LV, Sugai JV, Schmiedeler CA et al. Sclerostin antibody stimulates periodontal regeneration in large alveolar bone defects. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 16217.
71. Taut AD, Jin Q, Chung JH, Galindo-Moreno P, Yi ES, Sugai JV et al. Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(11): 2347-56.
72. Liu M, Kurimoto P, Zhang J, Niu QT, Stolina M, Dechow PC et al. Sclerostin and DKK1 inhibition preserves and augments alveolar bone volume and architecture in rats with alveolar bone loss. *J Dent Res.* 2018; 97(9): 1031-8.
73. Shu R, Bai D, Sheu T, He Y, Yang X, Xue C et al. Sclerostin promotes bone remodeling in the process of tooth movement. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0167312.