

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 25/03/2028.



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



Amanda Gonçalves Franco

Influência da obesidade e do tratamento periodontal nos níveis das beta-defensinas no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite

Araraquara

2026



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



Amanda Gonçalves Franco

Influência da obesidade e do tratamento periodontal nos níveis das beta-defensinas no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na área de Periodontia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Leal Zandim-Barcelos

Araraquara

2026

F825i	<p>Franco, Amanda Gonçalves</p> <p>Influência da obesidade e do tratamento periodontal nos níveis das beta-defensinas no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite / Amanda Gonçalves Franco. -- Araraquara, 2026</p> <p>64 p. : il., tabs.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara</p> <p>Orientador: Daniela Leal Zandim-Barcelos</p> <p>1. Periodontite. 2. Imunidade inata. 3. Peptídeos catiônicos antimicrobianos. 4. Obesidade. I. Título.</p>
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Amanda Gonçalves Franco

**Influência da obesidade e do tratamento periodontal nos níveis das beta-defensinas
no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e orientador: Prof^a. Dr^a. Daniela Leal Zandim Barcelos

2º Examinador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

3º Examinador: Prof. Dr. Rafael Paschoal Esteves Lima

Araraquara, 25 de março de 2026.

DADOS CURRICULARES

Amanda Gonçalves Franco

NASCIMENTO: 22 de maio de 2000, Itaúna, Minas Gerais

FILIAÇÃO: Fernando César Franco e Aline Batista Gonçalves Franco

2018 - 2022

Graduação em Odontologia.

Fundação Universidade de Itaúna, Itaúna, Minas Gerais, Brasil.

2022 - 2023

Aperfeiçoamento em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Centro de Especialização e Treinamento em Odontologia, CETRO BH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

2023 - 2023

Aperfeiçoamento em Implantodontia - Módulo Cirúrgico.

Núcleo de Especialização e Aperfeiçoamento em Odontologia, NÚCLEO BH, Belo Horizonte, Brasil.

2024 - 2024

Especialização em Patologia Oral e Maxilo Facial.

Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo, FAMEESP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

2024 - 2026 | Em andamento

Mestrado em Odontologia. Área de Periodontia.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brasil.

2025 - 2027 | Em andamento

Especialização em Periodontia.

Faculdade São Leopoldo Mandic, SLMandic, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Dedico este trabalho, com muito amor, aos meus pais e ao meu irmão, que sempre me apoiaram em todos os momentos da minha formação acadêmica, vivida com imensa gratidão durante o mestrado.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Aline, por ser presença constante em todos os momentos da minha vida. Agradeço por cada ensinamento, pelos conselhos sempre sábios e por sempre me ouvir e me orientar ao longo da minha trajetória. Seu exemplo e sua dedicação à profissão influenciaram profundamente minha formação e minha maneira de enxergar o que faço todos os dias. Sou imensamente grata por tudo o que aprendo com você.

Ao meu pai, Fernando, por sempre acreditar em mim em cada decisão tomada nesses dois anos. Agradeço pelas caronas para a rodoviária e pelas chamadas de vídeo nos domingos de manhã que, por estarmos à distância, tornaram meus fins de semana em Araraquara mais leves. Com você aprendi a sempre buscar compreender as coisas com curiosidade, lembrando que o conhecimento é infinito e que sempre há algo novo a aprender.

Ao meu irmão, Augusto, meu maior orgulho, pela dedicação que sempre demonstrou em tudo o que faz. Nossas conversas sempre sinceras e a proximidade que construímos ao longo da vida tornam minha admiração por você ainda maior. Sou muito grata por ter você ao meu lado.

À minha avó, Eunice Batista, professora por toda a vida, que despertou em mim a curiosidade e o amor pela área acadêmica. Seu exemplo de dedicação ao ensino, sua força e seu incentivo constante foram fundamentais para que eu seguisse acreditando no valor da educação e da ciência.

Ao Henrique, por todo amor e incentivo durante esses dois anos. Muito obrigada por conhecer cada cantinho de Araraquara ao meu lado, dos barzinhos às arquibancadas, onde juntos nos tornamos torcedores da Ferroviária.

Ao Prof. Dr. Bruno José de Oliveira, pelo incentivo a seguir a área acadêmica e por reconhecer em mim habilidades que foram decisivas para que eu trilhasse esse caminho.

Ao Prof. Dr. José Cláudio Faria Amorim, que compartilhou comigo ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento profissional e para o olhar mais sensível e criterioso diante da Periodontia.

Aos meus amigos do mestrado da Periodontia e Endodontia, pelas trocas de conhecimento e momentos de descontração no Bar do Meio, que ficarão para sempre na memória.

À minha orientadora, Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos, minha profunda gratidão. Obrigada pela confiança em mim depositada desde o início e por ter sido, muitas vezes, uma segunda mãe durante essa jornada tão desafiadora quanto gratificante. Agradeço pela convivência sempre agradável e por ser exemplo constante de paciência, sensibilidade e profissionalismo, contribuindo de forma essencial para meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos meus professores do Programa de Pós-Graduação, especialmente aos docentes Joni Augusto Cirelli, Morgana Rodrigues Guimarães Stabili, Camila Chierici Marcantonio e Carlos Rossa Junior, que estiveram mais diretamente presentes ao longo dessa trajetória. Agradeço pelos ensinamentos, pela disponibilidade e por contribuírem de forma significativa para a minha formação profissional e acadêmica.

À Lorena Gutierrez, pelo auxílio essencial nas análises laboratoriais, especialmente na execução dos ensaios de ELISA, sempre com paciência e generosidade.

Ao Fernando Afonso de Oliveira, pelo apoio constante e pela contribuição fundamental em diferentes etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Aos pacientes que participaram deste estudo clínico, pela confiança, disponibilidade e colaboração. A contribuição de cada um foi fundamental para a realização desta pesquisa e para o avanço do conhecimento científico na área.

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.

À

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2024/17215-4) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Franco AG. Influência da obesidade e do tratamento periodontal nos níveis das beta-defensinas no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

A periodontite é uma condição inflamatória crônica de natureza multifatorial caracterizada pela destruição dos tecidos de suporte dentário, mediada pela interação entre o biofilme bacteriano e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. Evidências apontam que fatores sistêmicos, em especial a obesidade, podem modular a resposta imune e influenciar a progressão da doença, devido à liberação contínua de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias que mantêm um estado de inflamação crônica subclínica. Diante desse cenário, o estudo de peptídeos antimicrobianos endógenos, como as beta-defensinas humanas (HBDs), constitui uma abordagem relevante para elucidar um possível mecanismo envolvido na interface entre obesidade, inflamação sistêmica e periodontite. Assim, o objetivo deste estudo foi: 1) avaliar e discutir a literatura atual que aborda os fundamentos biológicos do possível papel das HBDs na patogênese da doença periodontal, com enfoque em estudos clínicos; 2) avaliar a influência da obesidade e do tratamento periodontal não-cirúrgico (TPNC) sobre os níveis das HBD-1, 2 e 3 no fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes com periodontite. O primeiro estudo consistiu em uma revisão narrativa da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, realizada por meio de busca nas bases PubMed, SciELO e BVS, utilizando os descritores “Doença periodontal”, “Patogênese” e “Beta-defensinas”, incluindo artigos publicados entre 2000 e 2025 em português e inglês. A análise dos estudos indicou que as HBDs desempenham papel importante na fisiopatologia da doença periodontal, atuando tanto na defesa da mucosa oral quanto na modulação da resposta inflamatória, sendo seus níveis associados ao estado inflamatório periodontal e a fatores de risco sistêmicos. O segundo estudo correspondeu a um trabalho clínico prospectivo longitudinal com quarenta e quatro pacientes com periodontite estágio III ou IV, sendo vinte e dois obesos (IMC > 30 kg/m²) e vinte e dois não obesos. Foram avaliados parâmetros clínicos periodontais e realizadas coletas do FCG de sítios com e sem periodontite antes e um mês após o TPNC, com quantificação das HBDs por ELISA sanduíche. O TPNC promoveu melhora significativa dos parâmetros clínicos em ambos os grupos, embora com menor magnitude nos indivíduos obesos. Nos sítios com periodontite, a obesidade influenciou a resposta das HBDs após o tratamento: a HBD-1 não apresentou diferença basal entre os grupos, mas mostrou menor incremento nos obesos; a HBD-2 apresentou níveis basais mais baixos e menor aumento após o tratamento; e a HBD-3 apresentou níveis basais mais elevados e menor incremento nos indivíduos obesos. Nos sítios sem periodontite, não foram observadas diferenças significativas. Em conjunto, os achados sugerem que a obesidade interfere na regulação das beta-defensinas após o tratamento periodontal não cirúrgico e reforçam o papel desses peptídeos antimicrobianos na modulação da resposta imune local na doença periodontal.

Palavras-chave: Periodontite; Imunidade treinada; Peptídeos catiônicos antimicrobianos; Obesidade.

Franco AG. Influence of obesity and periodontal treatment on beta defensin levels in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory condition of multifactorial nature characterized by the destruction of the tooth-supporting tissues, mediated by the interaction between the bacterial biofilm and the host immunoinflammatory response. Evidence suggests that systemic factors, particularly obesity, may modulate the immune response and influence disease progression due to the continuous release of adipokines and pro-inflammatory cytokines that maintain a state of chronic subclinical inflammation. In this context, the study of endogenous antimicrobial peptides, such as human beta-defensins (HBDs), represents a relevant approach to elucidate a possible mechanism involved in the interface between obesity, systemic inflammation, and periodontitis. Thus, the objective of this study was: (1) to evaluate and discuss the current literature addressing the biological foundations of the possible role of HBDs in the pathogenesis of periodontal disease, with emphasis on clinical studies; and (2) to evaluate the influence of obesity and non-surgical periodontal treatment (NSPT) on the levels of HBD-1, HBD-2, and HBD-3 in the gingival crevicular fluid (GCF) of patients with periodontitis. The first study consisted of a narrative literature review, descriptive in nature and with a qualitative approach, carried out through a search in the PubMed, SciELO, and BVS databases using the descriptors "Periodontal disease," "Pathogenesis," and "Beta-defensins," including articles published between 2000 and 2025 in Portuguese and English. The analysis of the studies indicated that HBDs play an important role in the pathophysiology of periodontal disease, acting both in oral mucosal defense and in the modulation of the inflammatory response, with their levels being associated with the periodontal inflammatory status and systemic risk factors. The second study corresponded to a prospective longitudinal clinical study involving forty-four patients with stage III or IV periodontitis, including twenty-two obese individuals (BMI > 30 kg/m²) and twenty-two non-obese individuals. Periodontal clinical parameters were evaluated, and GCF samples were collected from sites with and without periodontitis before and one month after NSPT, with quantification of HBDs performed by sandwich ELISA. NSPT promoted a significant improvement in clinical parameters in both groups, although with a lower magnitude among obese individuals. At sites with periodontitis, obesity influenced the HBD response after treatment: HBD-1 showed no baseline difference between groups but presented a smaller increase in obese individuals; HBD-2 showed lower baseline levels and a smaller increase after treatment; and HBD-3 showed higher baseline levels and a lower increase in obese individuals. At sites without periodontitis, no significant differences were observed. Overall, the findings suggest that obesity interferes with the regulation of beta-defensins after non-surgical periodontal treatment and reinforce the role of these antimicrobial peptides in modulating the local immune response in periodontal disease.

Keywords: Periodontitis; Trained immunity; Antimicrobial cationic peptides; Obesity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3 PUBLICAÇÕES	17
3.1 Publicação 1	17
3.2 Publicação 2	29
4 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE.....	54
ANEXO	62

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição inflamatória crônica que compromete os tecidos de suporte dos dentes, sendo caracterizada pela formação de bolsas periodontais, pela reabsorção do osso alveolar e por recessão gengival^{1,2}. Estima-se que entre 20% e 50% da população mundial seja afetada por algum grau de comprometimento periodontal, independentemente do nível de desenvolvimento socioeconômico. Essa condição é observada em diferentes faixas etárias de adolescentes a idosos, o que evidencia sua ampla distribuição na população, configurando-a como um importante problema de saúde pública³. Em âmbito regional, estudos realizados na América Latina, indicam prevalência significativa da periodontite severa, variando de 5,8% a 49,7% em adultos e cerca de 15,3% em adolescentes, com tendência de aumento proporcional à idade⁴.

O desenvolvimento da periodontite é mediado pela interação entre o biofilme bacteriano subgengival e a resposta imunológica do hospedeiro. Nesse contexto, a imunidade inata desempenha papel essencial como primeira linha de defesa contra os microorganismos periodontopatogênicos, sendo os peptídeos antimicrobianos componentes fundamentais desse sistema⁵⁻⁸.

Os peptídeos antimicrobianos são pequenas proteínas com menos de 100 aminoácidos e com peso molecular variando entre 3,5 e 6,5 kDa⁹. Esses compostos exercem atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de fungos e vírus envelopados^{10,11}. A maioria dos peptídeos antimicrobianos atua promovendo a ruptura da membrana celular dos microorganismos, levando à sua morte. Alguns, entretanto, eliminam as bactérias sem causar lise detectável, penetrando na célula e interagindo com alvos intracelulares, como o DNA, inibindo a proliferação bacteriana¹².

Além de seu efeito antimicrobiano direto, os peptídeos podem conferir proteção por mecanismos indiretos. Eles atuam como potentes reguladores imunológicos, modulando a expressão gênica, funcionando como quimiocinas ou estimulando sua produção, inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias, promovendo a cicatrização tecidual e regulando a atividade de células dendríticas e células T da resposta imune adaptativa¹². Todas essas ações contribuem para a resolução das infecções, limitam os efeitos potencialmente prejudiciais da inflamação e complementam sua atividade antimicrobiana direta. Dessa forma, os peptídeos antimicrobianos funcionam como

uma ponte entre a imunidade inata e adaptativa^{12,13}. A catelicidina LL-37 e as defensinas (beta-defensinas - HBDs; alfa-defensinas - HNPs; delta-defensinas - HDs) são os peptídeos antimicrobianos mais conhecidos e estudados, sendo as defensinas os peptídeos predominantes em humanos¹². As HBDs são produzidas por células epiteliais e leucócitos, e podem ser encontradas em diversos tecidos e órgãos, incluindo pele, traquéia, sistema urogenital, fígado, pâncreas e outros. A HBD-1 é normalmente expressa de forma constitutiva no tecido epitelial, mantendo um estado de vigilância protetora. Por outro lado, a indução das HBD-2 e HBD-3 é fortemente influenciada por estímulos microbianos e citocinas inflamatórias, refletindo a ativação de mecanismos de defesa adicionais frente à agressão bacteriana^{9,12,13}.

Nos tecidos periodontais, as HBD-1, 2 e 3 estão expressas principalmente em queratinócitos⁹⁻¹¹, sendo estes peptídeos já identificados no fluido crevicular gengival (FCG) e na saliva⁹. Evidências indicam que a expressão de HBDs pode estar associada a parâmetros clínicos. A HBD-1 tende a apresentar-se mais abundante em sítios periodontalmente saudáveis, o que possivelmente reflete seu papel constitutivo na manutenção da homeostase oral¹⁴. Já a HBD-2 pode apresentar níveis mais elevados no FCG de indivíduos com periodontite quando comparados a indivíduos saudáveis, embora seus níveis séricos possam ser menores nesses pacientes, sugerindo uma possível regulação local diferenciada¹⁵. A HBD-3, por sua vez, tem sido relatada como potencialmente mais expressa em pacientes saudáveis, sendo descrita uma possível correlação inversa entre a gravidade da doença e a colonização por consórcios bacterianos com alto potencial periodontopatogênico¹⁶.

A regulação das HBDs nos tecidos periodontais reflete, portanto, um delicado equilíbrio entre defesa e inflamação. Enquanto a expressão adequada dessas moléculas é essencial para o controle microbiano e a homeostase tecidual, sua desregulação pode estar intimamente associada à patogênese e à progressão da doença periodontal^{17,18}. Entretanto, ainda não existe um consenso na literatura em relação a expressão gênica e os níveis proteicos destes peptídeos em indivíduos portadores da doença periodontal e indivíduos periodontalmente saudáveis¹⁸. A literatura também sugere que os peptídeos antimicrobianos poderiam ser considerados possíveis elo de ligação mecanicista entre a doença periodontal e seus fatores de risco¹⁹.

A obesidade configura-se como um importante fator de risco para a doença periodontal, assim como a diabetes e o tabagismo⁸. Sabe-se que a obesidade

promove um estado de inflamação crônica de baixo grau, que não se restringe ao tecido adiposo, estando associada a uma condição inflamatória sistêmica e a alterações no eixo da resposta imune-inflamatória^{8,20}. Li et al.⁸ sugerem que a relação entre doença periodontal e obesidade poderia ser explicada pelo desequilíbrio sistêmico na expressão de peptídeos antimicrobianos provocado pela obesidade, resultando em uma resposta inflamatória exacerbada e comprometendo o sistema imunológico inato. Esse desequilíbrio também poderia impactar a função ou a expressão desses peptídeos localmente nos tecidos periodontais, aumentando a suscetibilidade à doença^{8,20}.

Em um estudo com pacientes saudáveis do sexo masculino, níveis séricos diminuídos de HNPs foram correlacionados com valores mais altos de IMC e concentrações mais altas de colesterol, sugerindo uma possível influência da obesidade nos níveis sistêmicos de HNP1-3²¹. Por outro lado, um aumento na secreção sistêmica de outros peptídeos antimicrobianos, como a proteína de ligação a LPS, foi associada a elevados níveis de adipócitos^{22,23}. Uma queda nos níveis de HNP 1, 2 e 3 também foi observada na saliva de pacientes obesos portadores de doença periodontal²⁴. No entanto, a análise imunohistoquímica de biópsias do tecido gengival não evidenciou diferenças nos níveis dos peptídeos HBD-1 e 2 entre os pacientes obesos e não obesos, independente da presença de doença periodontal. Os níveis de HBD-2 foram ligeiramente menores no grupo de obesos com periodontite, porém sem diferença estatisticamente significativa²⁵.

Alterações nos níveis de peptídeos antimicrobianos também foram observadas no FCG de pacientes fumantes e diabéticos portadores de periodontite. Níveis reduzidos de LL-37 e HNP1-3 foram encontrados no FCG dos sítios doentes de pacientes fumantes com periodontite em relação aos sítios doentes de não-fumantes. Também foi observado que os pacientes fumantes apresentavam níveis reduzidos de HBD-1 e níveis aumentados de HBD-2 no FCG de sítios que apresentavam sinais clínicos de periodontite em comparação com os mesmos sítios de pacientes não fumantes²⁶. Em contraste, outro estudo detectou maiores níveis de LL-37 e HBD-2 no FCG de pacientes fumantes com periodontite em relação aos não-fumantes com periodontite²⁷.

Em pacientes diabéticos menores níveis de HBD-1 foram observados no FCG de pacientes portadores de periodontite em comparação com os pacientes periodontalmente saudáveis, que por sua vez apresentaram níveis reduzidos de HBD-

1 em relação aos pacientes sistemicamente saudáveis²⁸. Ertrugul et al.⁶, por sua vez, identificaram maiores níveis de HBD-1 e de HBD-3 no FCG de pacientes diabéticos portadores de periodontite em comparação a pacientes sistemicamente saudáveis.

Alguns estudos também mostraram alteração nos níveis dos peptídeos antimicrobianos após tratamento periodontal não-cirúrgico. Türkoglu et al.²⁹ observaram uma redução significativa nos níveis de LL-37 no FCG de pacientes com periodontite crônica após tratamento periodontal não-cirúrgico. Diminuições significativas na quantidade total de LL-37 foram observadas na primeira semana, um e três meses após o tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes não fumantes com periodontite crônica. Contudo, em pacientes fumantes, esta redução não foi verificada²⁹. Madruga et al.³⁰ também observaram uma redução nos níveis de LL-37 e IL-6, embora de forma não significativa, 4 a 6 semanas após o tratamento periodontal não-cirúrgico, tanto no grupo de pacientes com periodontite estágio I-II como no grupo de pacientes com estágio III-IV. Por outro lado, Dolińska et al.³¹ verificaram aumento significativo nos níveis de HNP 1-3 no FCG de pacientes com periodontite crônica após o término do tratamento periodontal com utilização coadjuvante de antibioticoterapia sistêmica (Amoxicilina + metronidazol).

Levando em consideração o importante papel dos peptídeos antimicrobianos na resposta imune do hospedeiro, as alterações observadas nos níveis destes peptídeos na presença de fatores risco para periodontite e o pequeno número de estudos encontrados na literatura avaliando a influência da obesidade e do tratamento periodontal na expressão dos peptídeos antimicrobianos na cavidade oral, propusemos o presente estudo que é de grande relevância à comunidade científica. A prevenção e o tratamento da doença periodontal podem depender de propriedades antibacterianas, imunomodulatórias e anti-inflamatórias dos peptídeos antimicrobianos. Entretanto, o conhecimento dos mecanismos de ação dos peptídeos antimicrobianos na etiopatogênese da doença periodontal ainda é muito limitado. Um melhor entendimento de como os peptídeos antimicrobianos são regulados nos tecidos periodontais poderá ajudar no desenvolvimento de novas estratégias preventivas, de diagnóstico e/ou terapêuticas para a doença periodontal.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a obesidade influenciou a regulação dos níveis das HBD-1, 2 e 3 no fluido crevicular gengival após o tratamento periodontal não cirúrgico, principalmente nos sítios com periodontite. Indivíduos obesos apresentaram resposta atenuada em comparação aos não obesos, sugerindo que o estado sistêmico pode interferir na resposta imunológica local frente à terapia periodontal. Além disso, as alterações observadas nos níveis basais da HBDs em pacientes obesos podem estar relacionadas a maior severidade e progressão da doença periodontal nestes indivíduos.

REFERÊNCIAS*

1. Lindhe J, Berglundh T, Giannobile WV, Lang NP, Sanz M. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2024.
2. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman & Carranza – Periodontia clínica. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020.
3. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(2): 72–80.
4. Carvajal P, Carrer FCA, Galante ML, Vernal R, Barboza Solis C. Prevalence of periodontal diseases: Latin America and the Caribbean Consensus. *Braz Oral Res*. 2024; 38(suppl 1): e116.
5. Türkoğlu O, Emingil G, Kütükçüler N, Atilla G. Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and Interleukin-18 in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009; 80(6): 969–76.
6. Ertugrul AS, Dikilitas A, Sahin H, Alpaslan N, Bozoglan A, Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensins 1 and 3 in subjects with periodontitis and/or type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2013; 48(4): 475–82.
7. Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan NZ, Bozoglan A, Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2014; 49(3): 282–9.
8. Li S, Schmalz G, Schmidt J, Krause F, Haak R, Ziebolz D. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2018; 53(2): 145–55.
9. Lu Q, Samaranayake LP, Darveau RP, Jin L. Expression of human beta-defensin-3 in gingival epithelia. *J Periodontal Res*. 2005; 40(6): 474-81.
10. Vankeerberghen A, Nuytten H, Dierickx K, Quirynen M, Cassiman JJ, Cuppens H. Differential induction of human beta-defensin expression by periodontal commensals and pathogens in periodontal pocket epithelial cells. *J Periodontol*. 2005; 76(8): 1293-303

* 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>

11. Li X, Duan D, Yang J, Wang P, Han B, Zhao L et al. The expression of human β -defensins (hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4) in gingival epithelia. *Arch Oral Biol.* 2016; 66: 15-21
12. Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009; 30(3): 131–41.
13. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol.* 2005; 6(6): 551-7.
14. Lu Q, Jin L, Darveau RP, Samaranayake LP. Expression of human β -defensins-1 and -2 peptides in unresolved chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2004; 39(4): 221–7.
15. Öztürk A, Kurt-Bayrakdar S, Avci B. Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral Dis.* 2021; 27(4): 993-1000.
16. Brancatisano FL, Maisetta G, Barsotti F, Esin S, Miceli M, Gabriele M et al. Reduced human beta defensin 3 in individuals with periodontal disease. *J Dent Res.* 2011; 90(2): 241–5.
17. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 203–1.
18. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014; 35(1): 3–11.
19. Li S, Schmalz G, Schmidt J, Krause F, Haak R, Ziebolz D. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: a systematic review. *J Periodontal Res.* 2018; 53(2): 145–55.
20. Karagiannides I, Pothoulakis C. Obesity, innate immunity and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(6): 661–6.
21. Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. Antimicrobial-sensing proteins in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(2): 335–41.
22. Magrone T, Jirillo E. Childhood obesity: immune response and nutritional approaches. *Front Immunol.* 2015; 24(6): 76.
23. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V et al. Increased levels of calprotectin in obesity are related to macrophage content: impact on inflammation and effect of weight loss. *Mol Med.* 2011; 17(11–12): 1157–6.
24. Rangé H, Léger T, Huchon C, Ciangura C, Diallo D, Poitou C et al. Salivary proteome modifications associated with periodontitis in obese patients. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(9): 799–806.

25. Al-Zahrani MS, Zawawi KH, Altaf FM. The effect of obesity and periodontitis on the expression of antimicrobial peptides in gingival tissues. *Saudi Med J*. 2013; 34(5): 525–30
26. Soldati KR, Toledo FA, Aquino SG, Rossa C, Deng D, Zandim-Barcelos DL. Smoking reduces cathelicidin LL-37 and human neutrophil peptide 1–3 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2021; 92(4): 562–70.
27. Soldati KR, Gutierrez LS, Anovazzi G, Scarel-Caminaga RM, Zandim-Barcelos DL. Impact of smoking on protein levels of beta-defensins in periodontal disease. *Braz Dent J*. 2022; 33(4): 79–86.
28. Yilmaz D, Caglayan F, Buber E, Könönen E, Aksoy Y, GURSOY UK et al. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-1 in type 2 diabetes mellitus and periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2018; 22: 2135–40.
29. Türkoğlu O, Eren G, Emingil G, Azarsız E, Kutukçuler N, Atilla G. Does smoking affect gingival crevicular fluid LL-37 levels following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis? *Arch Oral Biol*. 2016; 61: 98-105.
30. Madruga D, Garcia MM, Martino L, Hassan H, Elayat G, Ghali L et al. Positive correlational shift between crevicular antimicrobial peptide LL-37, pain and periodontal status following non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 335.
31. Dolińska E, Skurska A, Pietruska M, Dymicka-Piekarska V, Milewski R, Pietruski J, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on HNP1-3 level in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017; 65(4): 355-61.