UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

RAFAELA CAROLINA SOARES BONATO

Avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina durante movimentação ortodôntica em adolescentes obesos

BAURU
2019

RAFAELA CAROLINA SOARES BONATO

Avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina durante movimentação ortodôntica em adolescentes obesos

Tese apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração de Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Helena de Carvalho Sales Peres

Versão Corrigida

BAURU

2019

Bonato, Rafaela Carolina Soares
Avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina durante movimentação ortodôntica em adolescentes obesos/ Rafaela Carolina Soares Bonato. – Bauru, 2019.
99p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Helena de Carvalho Sales Peres

Nota: A versão original desta tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 2.112.083
Data: 09/06/2017

ERRATA

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Márcia e Pedro e a minha irmã Flávia, por me apoiarem e estarem sempre do meu lado em todos os meus sonhos

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser meu companheiro em todos os momentos da vida, estando sempre ao meu lado, iluminando todos meus pensamentos e ações. Sem Ele nada seria possível. Minha eterna gratidão.

Aos meu pais, Pedro e Márcia, por todo amor que me dedicam, sendo a minha principal inspiração nesta escola da vida. Agradeço a confiança que depositaram em mim, todas as palavras de incentivo e motivação. Esta minha graduação é uma conquista que foi possível graças a vocês, pelos ensinamentos, educação e valores éticos e morais que me passaram. Todas as palavras são poucas para demonstrar o quanto vocês são importantes para mim, por isso resumo em Eu amo vocês! Obrigada por tudo!

A minha irmã Flávia, por seus conselhos, carinho, amor e amizade que me faz muito feliz. Obrigada por ser essa pessoa que sempre me incentivou e principalmente que me faz feliz a cada dia.

Ao Dr. Pedro Donizete Bonato – cirurgião dentista, meu pai, que foi a minha fonte inspiradora pela escolha da minha profissão, que com sua conduta profissional, conhecimento, ética e amor aos seus pacientes despertou este sonho profissional e que hoje se torna realidade. Aquele dentista que sempre se doou a favor de uma vida saudável nas diferentes esferas de atendimento, das crianças aos idosos, passando por vários segmentos (escolas, centros de saúde e consultório particular).

A Profa. Sílvia Helena de Carvalho Sales Peres, minha professora, orientadora e amiga, pelos ensinamentos, confiança e oportunidades dadas desde o início da minha graduação, contribuindo para minha formação pessoal e profissional. Sempre torcendo pelo meu sucesso, me incentivando e acreditando em mim.

A Silmara Mantelo e Thamara Fernandes, as quais foram minhas auxiliares na clínica durante a realização desta pesquisa.

Ao Caio Terra, responsável pela estatística perfeita e pela realização das bioimpedâncias. Agradeço por toda atenção que teve com meu trabalho, pelas sugestões sempre pertinentes e por me ensinar as virtudes da paciência e aceitação necessárias tanto para o caminho da pós-graduação quanto para a vida. Muito obrigada Ms. Terra!

Ao Thiago, técnico de laboratório da FOB, que me orientou na realização do teste Luminex, sempre com muita paciência e com responsabilidade com cada etapa. Muito obrigada!

Aos meus amigos Fabiano Aznar, Ana Virgínia, Sílvia Alvarenga, Natália Pereira e Sabrina Rufino, agradeço pela amizade, carinho, conselhos e risos, que tornaram nossos dias melhores. Sentirei saudades de vocês. Obrigada minhas amigas!

A **CAPES** pelo apoio financeiro.

A FOB que foi minha casa e meu porto seguro, lugar que eu sempre sonhei estar. Muito Obrigada FOB!

“É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas. Dizem que são tão belas”

O Pequeno Príncipe

RESUMO

A movimentação dentária ortodôntica e a obesidade influenciam na produção de citocinas inflamatórias. O presente estudo de coorte prospectivo teve como objetivo avaliar Interleucina-1 beta (IL-1β), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-α) e leptina no fluido crevicular gengival (FCG), índice de irregularidade de Little e dor orofacial durante a movimentação dentária ortodôntica em adolescentes obesos. A amostra foi constituída por 60 adolescentes na faixa etária de 12 a 18 anos, sendo divididos em 2 grupos: G1- Obesos (n=30) e G2 - Eutróficos (n=30). Foram avaliados em 4 períodos: antes da colagem do aparelho fixo (T0), 1 horas (T1), 24 horas (T2) e 1 semana (T3) após a colagem do aparelho fixo. Em T0 foi realizado exame periodontal (profundidade de sondagem, índice de sangramento gengival e presença de cálculo), coleta de FCG e avaliação do índice de irregularidade de Little. Em T1 e T2 foi realizada a coleta do FCG e aplicação da Escala Visual Analógica (EVA) para dor. E em T3 foi avaliado o índice de irregularidade de Little, coleta do FCG e aplicação EVA para dor. A avaliação da IL-1β, TNF-α e da leptina foi realizada por meio do ensaio Luminex®. Para a comparação entre os dois grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney e teste “t” de Student, e para a comparação entre as fases (T0, T1, T2, T3) foi utilizado GEE e cluster ($p<0,05$). Obesos apresentaram maior prevalência de sangramento, cálculo e profundidade de sondagem de 4-5mm previamente a instalação do aparelho fixo ($p<0,05$). Os níveis de IL-1β, TNF-α e leptina foram maiores nos obesos em T0. A IL-1β alcançou seu pico em 24h nos obesos (20,1pg/ml) e nos eutróficos após uma semana (12,2pg/ml) da instalação do aparelho fixo, com diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$). Em relação ao TNF-α houve discreto aumento após 1h, seguido de diminuição gradativa em T2 e T3 ($p<0,05$) em ambos os grupos. Durante a movimentação dentária os níveis de leptina diminuíram em ambos os grupos em T1 e T2, retornando aos níveis iniciais em T3. O pico de dor foi em T2 em ambos os grupos, sendo maior nos obesos ($p<0,05$). A movimentação ortodôntica foi semelhante em ambos os grupos, após uma semana de tratamento ($p>0,05$). Conclui-se que os obesos apresentaram maior concentração de IL-1β, TNF-α e leptina antes e durante o tratamento ortodôntico, porém não houve influência na resultante da movimentação dentária. Em relação a dor orofacial, os obesos relataram maior desconforto em todos os tempos avaliados.

Palavras-chave: obesidade, movimentação dentária, inflamação, IL-1, TNF-α, leptina

ABSTRACT

Evaluation of IL-1β, TNF-α and leptin during orthodontic movement in obese adolescents

Orthodontic tooth movement and obesity influence the production of inflammatory cytokines. The present prospective Cohort study aimed to evaluate Interleukin-1 beta (IL-1β), Tumor Necrosis Factor- alpha (TNF-α) and leptin in gingival crevicular fluid (GCF), tooth movement and subjective assessment of orofacial pain during orthodontic. The sample consisted of 60 adolescents aged 12 to 18 years, divided into 2 groups: G1- Obese (n = 30) and G2 - Eutrophic (n = 30). It was evaluated in 4 time: before bonding the fixed appliance (T0), 1 hour (T1), 24 hours (T2) and 1 week (T3) after the bonding of the fixed appliance. In T0, periodontal examination (depth of probing, index of gingival bleeding and presence of calculus), collection of GCF and evaluation of Little's irregularity index were performed. In T1 and T2, the GCF was collected and the Visual Analogue Scale (VAS) was applied for pain. And in T3, Little's irregularity index, GCF collection and VAS application for pain were evaluated. The evaluation of IL-1β, TNF-α and leptin was performed using the Luminex® assay. The Mann-Whitney test and Student's t-test were used to compare the two groups, and for the comparison between the phases (T0, T1, T2, T3), GEE and cluster ($p < 0.05$). Obese had a higher prevalence of bleeding ($p < 0.05$), calculus and depth probing of 4-5 mm before to the installation of the fixed appliance. Levels of IL-1β, TNF-α and leptin were higher in obese subjects at T0. The IL-1β reached its peak in 24h in the obese (20.1pg / ml) and in the eutrophic after one week (12.2pg / mL) of the fixed appliance installation, with significant difference between groups ($p < 0.05$). TNF-α showed a slight increase after 1h, followed by a gradual decrease in T2 and T3 ($p < 0.05$) in both groups. During tooth movement, leptin levels decreased in both groups in T1 and T2, returning to baseline levels in T3. The peak of pain was in T2 in both groups, being higher in the obese ($p < 0.05$). Orthodontic tooth movement was similar in both groups after one week of treatment ($p > 0.05$). It was concluded that obese individuals had a higher concentration of IL-1β, TNF-α and leptin before and during orthodontic treatment, but there was no influence on tooth movement. Regarding orofacial pain, obese patients reported greater discomfort at all times.

Key words: obesity, movimentação dentária, inflamação, IL-1, TNF-α, leptina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Formação do fluido crevicular gengival 24

Figura 2 - Bioimpedanciômetro Tetrapolar Multifrequencial, modelo Inbody 230 da marca Biospace, utilizado para avaliação antropométrica e composição corporal 37

Figura 3 - Curva de crescimento de acordo com a idade no sexo feminino (WHO, 2007) 38

Figura 4 - Curva de crescimento de acordo com a idade no sexo masculino (WHO, 2007) 38

Figura 5 - Técnica de medição do Índice de Irregularidade de Little 42

Figura 6 - Índice de Irregularidade de Little (Little, 1975) 42

Figura 7 - Paquímetro digital Mitutoyo 43

Figura 8 - Procedimentos para coleta do fluido crevicular gengival..... 44

Figura 9 - Escala Visual Analógica (EVA)..... 44

Figura 10 - Equipamento MagPix com a placa posicionada (a) e durante a leitura (b) 46

Figura 11 - Médias das irregularidades iniciais e finais, com sua respectiva movimentação dentária (área sombeada), entre os grupos 51

Figura 12 - Média dos escores da EVA para dor, de acordo com os tempos avaliados 51

Figura 13 - Concentrações das citocinas de acordo com o tempo e grupo a) leptina; b) TNF-alfa; c) IL-1beta..... 53

Figura 14 - Variação das concentrações médias de leptina, IL-1 beta, TNF-alfa durante os tempos avaliados nos obesos (a) e eutróficos (b)..... 54

Figura 15 - Análise de cluster, considerando concentração das citocinas leptina, IL-1 beta, TNF-alfa; EVA e movimentação dentária..... 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pontos de corte do IMC para adolescentes em percentil (WHO, 2007) 39

Tabela 2 - Classificação do apinhamento anteroinferior segundo Little (1975) .. 42

Tabela 3 - Caracterização da amostra em relação à idade, medidas antropométricas e composição corporal por grupos 49

Tabela 4 - Comparação das médias dos valores da avaliação periodontal entre os grupos 50

Tabela 5 - Média da irregularidade de Little (mm) inicial (T0) e após uma semana de tratamento ortodôntico (T3) 50

Tabela 6 - Comparação das médias dos escores da EVA por grupo e por tempo 51

Tabela 7 - Média das concentrações de leptina, IL-1 beta e TNF-alfa, nos tempos avaliados, por grupos 52

Tabela 8 - Correlações entre as variáveis estudadas 55

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Il-6	Interleucina 6
IL-1β	Interleucina 1 beta
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
FCG	Fluido Crevicular Gengival
MPO	Mieloperoxidase
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
IMC	Índice de Massa Corpórea
PS	Profundidade de Sondagem
SG	Sangramento Gengival
CD	Cálculo Dentário
Kg	Kilograma
mm	milímetro
pg/ml	picograma por mililitro
rpm	rotação por minuto
cm	centímetro
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17

2 REVISÃO DE LITERATURA 21

3 PROPOSIÇÃO 31

4 MATERIAL E MÉTODOS 35

4.1 Delineamento do estudo 35
4.1.1 Aspectos Éticos 35
4.1.2 Composição da amostra 36
4.1.2.1 Critérios de inclusão e exclusão 36
4.1.3 Calibração da examinadora 36
4.1.4 Avaliação Antropométrica e Composição Corporal 37
4.1.5 Exames Clínicos 39
4.1.5.1 Exame Periodontal 40
4.1.5.2 Índice de Irregularidade de Little 41
4.1.5.3 Coleta do Fluido Crevicular Gengival (FCG) 43
4.1.5.4 Escala Visual Analógica (EVA) para Dor 44
4.1.6 Etapa Laboratorial 45
4.1.6.1 Ensaio Luminex® xMAP® 45
4.2 Análise Estatística 46

5 RESULTADOS 49

6 DISCUSSÃO 59

7 CONCLUSÕES 71

REFERÊNCIAS 75

APÊNDICES 87

ANEXOS 97

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso, que se caracterizam pelo excesso de gordura corporal, têm aumentado a sua prevalência em crianças e adolescentes nas últimas décadas (NG et al., 2014), se tornando um problema da saúde pública, pois está associada a um aumento no risco de desenvolver, na idade adulta, diversas doenças crônicas como: doenças cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas (DE ONIS & HABICHT, 1996). A adolescência é considerada um dos períodos críticos do desenvolvimento humano e mudanças fisiológicas típicas desta fase parecem aumentar o risco de desenvolvimento da obesidade e sua persistência futura (DIETZ & GORTMARKER, 1985).

O tecido adiposo em excesso, é responsável por uma inflamação crônica subclínica (HOTAMISLIGIL, 2006). Este fato pode ser explicado por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-6, IL-1, TNF- α), adipocinas (leptina) e inúmeras outras substâncias bioativas pelo tecido adiposo (YLOSTALO, et al., 2008). Ao se compararem indivíduos de peso normal aos obesos, estes apresentaram maiores níveis circulantes de fator de necrose tumoral-α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), as quais estão envolvidas na fisiopatologia da obesidade e da periodontite (RITCHIE, 2007; SAXLIN et al.,2011). De fato, existe um risco aumentado de periodontite crônica (Keller et al.,2015) e variação nos marcadores inflamatórios e metabólicos em indivíduos obesos em comparação com indivíduos com peso normal (PAPAGEORGIOU et al., 2015).

Portanto, a obesidade está relacionada à intensidade e à resposta para a resolução de inflamações em múltiplos tecidos, podendo incluir o periodonto (PIERPONT et al., 2014).

Os eventos que levam ao movimento dentário induzido pelo aparelho ortodôntico fixo são complexos e incluem interação entre as células do osso alveolar e do ligamento periodontal. O deslocamento dentário e a atividade de remodelação óssea são consequências de um processo inflamatório induzido por estímulo mecânico (ALHADLAQ, 2015). Durante o tratamento ortodôntico, a força exercida no dente, altera a matriz extracelular do ligamento periodontal, a forma celular e as configurações do citoesqueleto. Estas mudanças podem modificar o volume e a composição do fluido crevicular gengival (FCG) (KRISHNAN & DAVIDOVICH, 2006).

Durante condições inflamatórias, o exsudato do FCG aumenta em 5 vezes (KOWASHI, JACCARD & CIMASONI, 1980). A força ortodôntica produz um meio em que pode ser descrito como uma sequência contínua de inflamação e reparação estruturado para restaurar a integridade tecidual (MEIKLE, 2006). Tem-se demonstrado que o FCG reflete a reação inflamatória provocada pela movimentação ortodôntica (REN et al.,2007).

Um estudo realizado por Saloom et al. (2017), demonstrou que os níveis das adipocinas: leptina e resistina, do marcador inflamatório mieloperoxidase (MPO) e do RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B) que está relacionado a remodelação óssea, foram significativamente diferentes entre pacientes obesos e eutróficos e associados a diferentes taxas de movimentação dentária. Este estudo é o pioneiro demonstrando respostas diferentes durante a movimentação dentária ortodôntica em pacientes obesos e em eutróficos. Estas diferenças na resposta do tecido periodontal, frente às forças ortodônticas na presença da obesidade tem potencial implicações clínicas a curto e longo prazo.

Entretanto, apesar de conhecida a associação entre obesidade e mudanças na resposta inflamatória no tecido periodontal, não há evidências científicas claras quanto aos efeitos e a magnitude do aumento de citocinas pró-inflamátorias e adipocinas que já se encontram em níveis elevados devido à própria obesidade durante a resposta inflamatória provocada pela movimentação ortodôntica. É de importância clínica o conhecimento destas alterações, visto que o número de pacientes obesos em tratamento ortodôntico tem aumentado, assim como a incidência da obesidade no mundo (AFSHIN et al., 2017).

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

A adolescência é caracterizada pela transição entre a infância e a vida adulta, com profundas transformações somáticas e biopsicossociais (VITOLO, 2008). Hábitos adquiridos nessa fase podem perdurar por toda vida, e o início precoce de comportamentos prejudiciais representa risco para o surgimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (MULYE et al, 2009). Embora predominem em indivíduos adultos, as DCNT têm origem nos primeiros anos de vida e crescem de forma alarmante na infância e na adolescência (IBGE, 2010; BLOCH et al, 2016).

Dentre as DCNT encontra-se a obesidade, a qual aumentou em prevalência nos adolescentes tanto nos países desenvolvidos e em desenvolvimento quanto nos países mais pobres com problemas de insegurança alimentar e desnutrição (WHO, 2005).

Estudos epidemiológicos em diversos países reforçam o caráter epidêmico da obesidade no mundo (IBGE, 2010; OGDEN et al.,2010). No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), feita entre 2008 e 2009, evidenciaram que cerca de 20% dos adolescentes apresentam excesso de peso e aproximadamente 5% obesidade. Quando comparados aos valores obtidos em 1974 e 1975, observa-se que a prevalência de excesso de peso aumentou em quase três vezes no sexo feminino (IBGE,2010).

Dados recentes obtidos pelo Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), o primeiro estudo brasileiro com representatividade nacional a estimar a prevalência de hipertensão arterial aferida em adolescentes, conduzido entre 2013 e 2014 por várias universidades e financiado pelo Ministério da Saúde em que os pesquisadores avaliaram 73.399 adolescentes de escolas públicas e privadas de 124 municípios do Brasil com mais de 100 mil habitantes, encontraram uma prevalência de 25,5% de adolescentes com excesso de peso e 8,4% obesos. Em relação a hipertensão 9,6% eram hipertensos, a fração da prevalência de hipertensão arterial atribuível à obesidade mostrou que cerca de 1/5 dos hipertensos poderiam não ser hipertensos se não fossem obesos (BLOCH et al., 2016).

O crescente predomínio do sobrepeso e da obesidade em adolescentes tem sido atribuído não apenas a fatores genéticos e fisiológicos, mas principalmente a mudanças no estilo de vida, como a diminuição da prática de exercícios físicos, o

aumento do consumo de alimentos ricos em gorduras, sódio e açúcares e a redução do consumo de frutas, legumes e verduras (OLIVEIRA & FISBERG, 2003).

Adolescentes obesos possuem elevado risco de permanecerem obesos na vida adulta. A obesidade com início no período da adolescência é mais grave do que aquela que surge na idade adulta, pois decorre do aumento do número de células adiposas, ao contrário daquela do adulto, causada pelo aumento do volume e conteúdo gorduroso celular (NUNES & ABUCHAIM, 1998).

Por isso, para a prevenção dessa condição e dos riscos de doença associados, são de extrema importância intervenções eficazes e dirigidas a essa população (WANG et al., 2010). Esta nova realidade representa uma mudança serviços de cuidados da saúde, pois há uma conhecida associação entre o aumento do IMC e múltiplas doenças crônicas, incluindo diabetes (resistência à insulina), doenças cardiovasculares e câncer (DENG et al., 2016). A redução do peso está associada a normalização de parâmetros metabólicos, como marcadores inflamatórios, perfil lipídico, resistência à insulina e pressão arterial sanguínea (MASQUIO et al.,2015).

É reconhecido que a obesidade representa um estado de inflamação subclínica crônica mediado pelo excesso de tecido adiposo (HOTAMISLIGIL, 2006). O tecido adiposo é capaz de liberar até 50 moléculas bioativas conhecidas como adipocinas, as quais compreendem proteínas semelhantes a hormônios (adipocitocinas, adiponectina e leptina) e também citocinas clássicas (TNF-α, IL-6), as quais influenciam a função metabólica e a resposta inflamatória (OUCHIet al., 2011).

O efeito adverso da obesidade no periodonto pode ser mediado por citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-6, IL-1, TNF- α), adipocinas (leptina) e inúmeras outras substâncias bioativas que são produzidas através do tecido adiposo (YLOSTALO, et al., 2008). Ao se comparar indivíduos de peso normal aos obesos, estes possuem maiores níveis circulantes de TNF- α e IL-6, as quais são secretadas também pelo tecido adiposo e estão envolvidos na fisiopatologia da obesidade e da periodontite (RITCHIE, 2007; SAXLIN et al.,2008). Destaca-se também que os níveis séricos destas citocinas diminuem com a perda de peso (ZICCARDI et al.,2002).

Entretanto, apesar de conhecida a associação entre aumento do IMC e mudanças na resposta inflamatória no periodonto na doença periodontal, não há evidências científicas claras quanto aos efeitos e magnitude do aumento destas

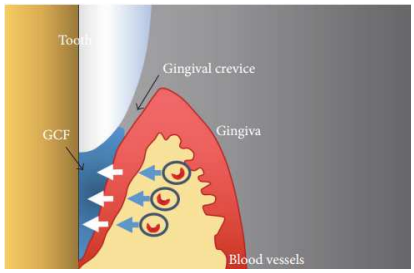
citocinas e adipocinas durante a resposta inflamatória provocada pela movimentação ortodôntica.

Os eventos que levam ao movimento dentário são complexos e incluem interação entre as células do osso alveolar e do ligamento periodontal. O deslocamento dentário e a atividade de remodelação óssea são consequências de um processo inflamatório induzido por estímulo mecânico. Pode-se identificar duas áreas distintas de interação do ligamento periodontal com o osso alveolar, sendo: uma área de pressão, em que o ligamento periodontal e o osso alveolar adjacente estão comprimidos e outra área em que estes tecidos estão sob tensão. Em resposta, há formação óssea na área de tensão e reabsorção óssea na área de pressão. O resultado final desta remodelação óssea, será a movimentação dentária (GARLET, et al., 2007; ZHANG et al., 2012).

Durante o tratamento ortodôntico, a força exercida no dente, altera a matriz extracelular do ligamento periodontal, a forma celular e as configurações do citoesqueleto. Estas mudanças podem modificar o volume e a composição do fluido crevicular gengival (KRISHNAN & DAVIDOVICH, 2006).

Os mediadores bioquímicos liberados, sequencialmente, em múltiplos estágios durante a movimentação dentária podem ser detectados no fluido crevicular gengival (FCG). O FCG é o único exsudato biológico que foi encontrado como um meio conveniente para estudar estes mediadores com razoável sensibilidade, a partir de uma coleta não invasiva (UITTO, 2003). O FCG é uma mistura de substâncias derivadas do soro, células inflamatórias do hospedeiro, células estruturais do periodonto, e bactérias orais. As substâncias do FCG derivadas do hospedeiro incluem: anticorpos, citocinas, enzimas e produtos de degradação do tecido (DELIMA & VAN DYKE, 2003). Durante condições inflamatórias, o exsudato do FCG aumenta em 5 vezes (KOWASHI, JACCARD & CIMASONI, 1980).

A força ortodôntica produz um meio em que pode ser descrito como uma sequência contínua de inflamação e reparação estruturado para restaurar a integridade tecidual (MEIKLE, 2006). Tem-se demonstrado que o FCG reflete a reação inflamatória provocada pela movimentação ortodôntica (REN et al.,2007).



Fonte: Aguiar, Perinetti & Capelli Jr. (2017)

Figura 1: Formação do fluido crevicular gengival.

A composição do FCG durante a movimentação dentária ortodôntica compreende: citocinas, neurotransmissores, metaloproteinases de matriz, fatores de crescimento e proteínas ósseas, incluindo TNF-α, RANKL, osteoprotegerina (OPG), IL-6, IL-1β, IL-10, prostaglandinas, osteocalcina, fator de crescimento endotelial vascular, fator estimulante de colônias de macrófago, osteopontina e colágeno 1. Alguns desses agentes são mediadores pró-inflamatórios gerando uma resposta inflamatória transicional, desencadeando o processo de remodelação tecidual. Portanto, um elemento inflamatório é essencial para o movimento dentário ortodôntico (GARLET et. al, 2007; KRISHNAM & DAVIDOVITCH, 2006).

A alteração nos níveis dos mediadores do FCG, são sugestivos de processos que estão ocorrendo proveniente da remodelação biológica subjacente, ou seja, nos tecidos ósseos e periodontais, que eventualmente leva a movimentação dentária. As forças empregadas para movimentação levam a um aumento inicial dos mediadores de reabsorção óssea, bem como dos receptores, entre eles estão: IL-1β, IL-8, RANKL e TNF-α. Sendo notada tal alteração logo após 1 minuto (DUDIC et al., 2006) ou 1hora (KARACAY et al., 2007) e o pico alcançado em 24h (DUDIC et al., 2006) após a aplicação da força nos dentes. Estes mediadores diminuem gradativamente nas horas subsequentes observadas, após 48h, 168h, 14 dias e 21 dias (KARACAY et al., 2007).

Na revisão sistemática realizado por Kapoor et al. (2014) sobre os efeitos da movimentação ortodôntica nos níveis de citocinas no fluido crevicular gengival, encontra-se evidências que o estresse mecânico induz alterações inflamatórias agudas, que levam a uma alteração microvascular, com liberação local dos mediadores IL-1β, TNF-α e expressão de quimiocinas que promovem a adesão e migração leucocitária. As citocinas IL-1β, TNF-α são as mais pesquisadas, demonstrado seu papel nas alterações inflamatórias associada ao movimento ortodôntico.

A IL-1β tem sido a mais potente citocina a estimular a atividade osteoclástica e atrair leucócitos e outros mediadores no processo de remodelação óssea. É o primeiro mediador polipeptídeo de função celular imune a regular a reabsorção e formação óssea provocado pelo estresse mecânico (DAVIDOVITCH et al., 1988). Além disso, a IL-1β é um dos mediadores químicos inflamatórios, o qual induz a secreção de substâncias que causam dor (DAVIDOVITCH et al., 1989). A IL-1β é produzida pelo ligamento periodontal em quantidade suficiente para difundir para o fluido crevicular gengival e tem sido identificado como um biomarcador na movimentação dentária ortodôntica (GRIEVE et al., 1994; UEMATSU et al., 1996).

O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória derivada dos monócitos/macrófagos que estimulam a síntese de enzimas proteolíticas e a atividade osteoclástica. É outra citocina pró-inflamatória quem tem sido investigada na movimentação dentária ortodôntica, envolvida na reabsorção óssea e na inflamação crônica e aguda. O TNF-α é produzido primariamente pelos monócitos e macrófagos ativos e pelos osteoblastos, células epiteliais e endoteliais (AGGARWAl, 2000). É também um fator apoptótico para osteócitos, o qual pode ser o sinal para o recrutamento de osteoclastos para reabsorver osso no lado que está ocorrendo pressão do ligamento periodontal, enquanto inibe simultaneamente os osteoblastos (AHUJA et al., 2003).

Dentre as adipocinas, os níveis de leptina encontram-se alterados em quadros inflamatórios, portanto durante a movimentação dentária os níveis de leptina também se alteram, como demonstrado no estudo de Saloom et al. (2017). A leptina é um hormônio peptídeo não-glicosado, sendo composta por 167 aminoácidos que tem sido reconhecido como uma citocina. Sua síntese é principalmente em adipócitos, placenta, células T, osteoblastos e no epitélio gástrico. A estrutura da leptina é similar ao da interleucina-6 (IL-6). Tem papel no controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central. Sua ação promove a redução na ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo ósseo, da glicose e de gorduras. (AY et al, 2012). Em adição, à essas funções bem conhecidas, a leptina também tem um papel importante na resposta imune e inflamatória, podendo ser considerada um elo entre o sistema neuroendócrino e imunológico, por causa da dupla natureza: é um hormônio e também uma citocina. O aumento da leptina que ocorre durante infecções e processos inflamatórios sugere fortemente que esta adipocina faça parte da rede de

citocinas que direciona a resposta inflamatória e o sistema imune do hospedeiro (DILSIZ et al., 2010).

Indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles encontrados em indivíduos magros (CONSIDINE et al., 1996). As mulheres possuem maior concentração plasmática de leptina que os homens (FRIEDMAN & HALAAS, 1998).

Recentemente, tem sido sugerido que a leptina tem um papel significante na formação óssea em virtude do seu efeito direto na proliferação e diferenciação dos osteoblastos e no prolongamento da vida destes pela inibição de apoptose (BOZKURT et al., 2006). A leptina também está envolvida no efeito antiosteogênico atuando centralmente no hipotálamo (WŁODARSKI & WŁODARSKI, 2009). Assim, a leptina em altas concentrações protege o hospedeiro da inflamação e infecção e mantem o nível ósseo. O processo de remodelação (reabsorção e aposição) domina nos tecidos periodontais após a aplicação forças ortodônticas, havendo influência da leptina neste processo (DILSIZ et al., 2010)

Um estudo realizado por Dilsiz et al. (2010) com paciente eutróficos (IMC adequado) demonstrou que a concentração de leptina diminuiu no FCG durante a movimentação dentária ortodôntica, e os resultados demonstraram que a leptina é um dos mediadores responsáveis pela movimentação dentária. Sendo assim é de interesse verificar o comportamento e os efeitos da leptina durante a movimentação dentária, principalmente em pacientes obesos que possuem níveis de leptina mais altos quando comparados com não-obesos.

Um estudo realizado por Yan et.al (2018) com ratos, avaliou a movimentação dentária induzida por meio de molas entre os molares superiores e os níveis de leptina. Em camundongos obesos, a taxa de movimentação dentária foi atenuada, e o número de osteoclastos diminuíram com o nível sérico aumentado de leptina. Este estudo demostrou que a leptina inibiu a osteoclastogênese e a expressão dos genes funcionais dos osteoclastos. Portanto, níveis elevados de leptina em ratos obesos foram capazes de inibir a osteoclastogênese e diminuir a movimentação dentária. A administração de leptina foi capaz de inibir movimento mesial de molares e possuía o potencial para ser um método de reforço de ancoragem clínica.

A relação entre obesidade e tecido ósseo tem sido tema de interesse, e estudos prévios têm demonstrado que a obesidade pode influenciar o metabolismo ósseo (EVANS et al., 2015). Estudos clínicos indicam que a obesidade é um fator

protetor para osteoporose e pode aumentar a massa óssea (PRIETO-ALHAMBRA, et al., 2012). Enquanto, a remodelação óssea alveolar é um processo biológico essencial para a movimentação dentária ortodôntica, durante a aplicação de uma força mecânica constante que induzirá a remodelação óssea. Os osteoclastos desempenham um papel importante no processo da movimentação dentária, a inibição da osteoclastogênese provavelmente afetará a movimentação (HOLLIDAY, et al., 2009). Por outro lado, há um crescente número de pacientes obesos e com sobrepeso encontrados na clínica ortodôntica, e existem poucos estudos na literatura que demonstraram que o IMC elevado pode alterar a movimentação dentária ortodôntica e os mecanismos ainda precisam ser elucidados (YAN, et al., 2018).

A obesidade também pode influenciar na maturação óssea, o estudo de Giuca et al. (2012), demonstrou uma avançada maturação craniofacial em jovens obesos, mensurado através da análise do carpo e da maturação da vértebra cervical. Portanto os autores indicam que a avaliação quanto a necessidade de tratamento ortodôntico deverá ser mais precoce em pacientes obesos comparados a pacientes eutróficos.

A leptina pode estar diretamente envolvida no crescimento esquelético, pois ela acelera a produção do hormônio liberador de gonadotrofina no hipotálamo, podendo afetar a adenohipófise, acelerando o desenvolvimento puberal. Pacientes obesos exibem níveis elevados de leptina que podem influenciar no início da má oclusão (GIUCA et al., 2013).

Além disso, observou-se que pacientes obesos demonstraram uma morfologia craniofacial diferente para crianças com peso normal, com aumento do tamanho maxilar e mandibular, maior prognatismo maxilar e mandibular, menor perfil convexo e menor altura facial anterior e posterior (SADEGHIANRIZI et al., 2005).

Assim, uma maturação esquelética precoce e a presença de valores cefalométricos anormais, comparados com os valores padronizados, poderia afetar a necessidade de tratamento ortodôntico em pacientes obesos jovens em fase de crescimento. Porém o estudo de Giuca et al. (2015), demonstrou que adolescentes obesos apresentaram uma necessidade semelhante de tratamento ortodôntico em comparação a pacientes com peso normal na mesma faixa etária. No entanto, em adolescentes do sexo feminino, a necessidade de tratamento ortodôntico foi ligeiramente maior em comparação aos pacientes com peso normal.

Durante o tratamento ortodôntico, foi encontrada diferenças em relação a dor orofacial relatada por pacientes obesos e eutróficos. Houve uma tendência no

aumento da dor e uma associação com o aumento no consumo de analgésicos em indivíduos obesos durante a primeira semana após a instalação do aparelho fixo (SALOOM et al., 2018).

A relação entre obesidade e o tratamento ortodôntico, especialmente em relação a movimentação dentária, ainda permanece sem explicação, devido à escassez de estudos nesta área. Portanto, ainda não se deve alterar os protocolos clínicos e atribuir casos de reabsorção dentária à obesidade, uma vez que dados científicos são insuficientes. Baseado no fato de que a maioria da população ocidental está acima do peso ou obesa, provou-se ser relevante ter *insights* para futuras pesquisas, de modo a determinar situações específicas ou cuidados necessários para ortodontia em indivíduos portadores de obesidade, considerando que a literatura apropriada sobre o assunto é insuficiente (CONSOLARO, 2017).

Este trabalho contribui com a literatura científica por investigar o impacto do excesso de peso na movimentação dentária ortodôntica levando em consideração as alterações em citocinas inflamatórias, principalmente àquelas que se encontram já alteradas devido a própria obesidade e a dor orofacial durante a primeira semana de tratamento ortodôntico.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

1. Verificar o efeito da obesidade na inflamação durante a movimentação dentária ortodôntica, por meio da avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina no fluido crevicular gengival.

3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a condição periodontal de adolescentes obesos e eutróficos previamente a instalação de aparelho ortodôntico fixo.
2. Avaliar a IL-1β, TNF-α e leptina no fluido crevicular em obesos e eutróficos antes e após: 1 hora, 24 horas e 1 semana da instalação do aparelho ortodôntico fixo.
3. Avaliar a movimentação dos dentária em obesos e eutróficos após 1 semana do tratamento ortodôntico.
4. Avaliar a dor orofacial em obesos e eutróficos, após 1 hora, 24 horas e 1 semana da instalação do aparelho ortodôntico fixo.

4-Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi formulado seguindo as normas do STROBE.

Trata-se de uma pesquisa observacional, longitudinal, de coorte prospectiva, na qual os dados foram coletados nos períodos: prévio e pós (1hora, 24 horas e 1 semana) instalação do aparelho ortodôntico fixo.

4.1 Delineamento do estudo

O delineamento do estudo baseou-se em: a) Aspectos Éticos; b) Composição da amostra; c) Calibração da examinadora para avaliação periodontal e da movimentação dentária; d) Avaliação antropométrica e composição corporal; e) Avaliação da condição periodontal (profundidade de sondagem, recessão/hiperplasia gengival, nível clínico de inserção, presença de cálculo e sangramento gengival à sondagem); f) Avaliação do índice de Irregularidade Little; g) Coleta do fluido crevicular gengival; h) Aplicação da escala visual analógica para a dor; i) Etapa laboratorial (avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina no fluido crevicular gengival).

4.1.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru- Universidade de São Paulo, respeitando a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional De Saúde. Foi aprovado no CEP (CAAE 68559617.8.0000.5417) conforme anexado ao projeto (ANEXO A). A participação nesta pesquisa foi condicionada após a leitura da Carta de Informação pelos adolescentes e os pais ou responsável pelo menor, sendo esclarecidos dos propósitos, riscos e benefícios. Os adolescentes que consentiram em participar da pesquisa receberam um Termo de Assentimento (APÊNDICE A) e os pais ou responsável receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B) sendo incluídos na pesquisa somente após a leitura e o aceite do mesmo.

4.1.2 Composição da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra foram utilizados o indicador de movimentação dentária em uma semana após o início do tratamento ortodôntico em adolescentes obesos, encontrando-se uma média de 0,08mm de movimentação por dia e desvio-padrão de 0,031 (SALOOM et al.,2017). Um total de 54 pacientes foram requeridos para detectar com teste “t” não pareado a hipótese de 30% de aumento (SCHULZ & GRIMES, 2005) na movimentação dentária, adotando-se o efeito de desenho de 5% e erro de 20%. Foram adicionados 6 pacientes para compensar possíveis perdas durante o estudo.

A casuística foi composta por 60 pacientes adolescentes na faixa etária de 12 a 18 anos, sendo 30 obesos e 30 eutróficos. A amostra foi constituída por pacientes que iriam começar tratamento ortodôntico na Faculdade de Odontologia de Bauru (FOBUSP).

Portanto os adolescentes foram divididos em 2 grupos:

- Grupo Obesos – G1 (n=30)
- Grupo Controle (eutróficos) – G2 (n=30)

4.1.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os adolescentes para serem incluídos no presente estudo deveriam apresentar: 1. Documentação ortodôntica com indicação de uso de aparelho ortodôntico fixo; 2. Ter entre 12 e 18 anos de idade para início do tratamento ortodôntico; 3. Dentição permanente; 4. Apresentar índice de irregularidade de Little de 3 a 12 mm.

Para exclusão deveriam: 1. Fazer uso de anti-inflamatórios regularmente; 2. Ter feito tratamento com antibiótico nos últimos 6 meses; 3. Ser fumante; 4. Estar grávida ou amamentando.

4.1.3 Calibração da examinadora

O processo de calibração da examinadora foi conduzido por um examinador *Gold Standard* (SHCSP), experiente em levantamentos epidemiológicos. O processo de padronização ocorreu para assegurar uniformidade na interpretação, compreensão

e aplicação dos critérios para as condições periodontais e da movimentação dentária, minimizando variações.

4.1.4 Avaliação Antropométrica e Composição Corporal

A avaliação antropométrica e a composição corporal (massa de gordura e massa muscular) dos adolescentes, foram realizadas através da bioimpedância. As medidas de massa corporal e de composição corporal foram realizadas utilizando um Bioimpedanciômetro Tetrapolar Multifrequencial, modelo Inbody 230 da marca Biospace (figura 2) com precisão de 100 gramas e capacidade máxima de 250kg. A estatura foi verificada através de um estadiômetro acoplado à parede com precisão de 0,1 cm. Para estas medidas os participantes foram orientados a seguir as seguintes recomendações: 24 horas sem realizar atividade física de moderada a intensa, jejum de 2-4 horas, não consumir cafeína por 24 horas, não consumir diuréticos por 7 dias e antes do início da avaliação, retirar os calçados e objetos metálicos que estivessem portando (HEYWARD et al., 2002). A partir deste, foi obtido o Índice de Massa Corpórea (IMC).

Figura 2 : Bioimpedanciômetro Tetrapolar Multifrequencial, modelo Inbody 230 da marca Biospace, utilizado para avaliação antropométrica e composição corporal

O diagnóstico do estado nutricional através do IMC será realizado através do percentil do IMC, sendo obtido através das curvas de crescimento WHO 2007, de acordo com o sexo e a idade (figuras 3 e 4), utilizando-se o *software WHO Anthro*

Plus. Por meio do percentil obtido no aplicativo, os escores serão classificados seguindo a Tabela 1.

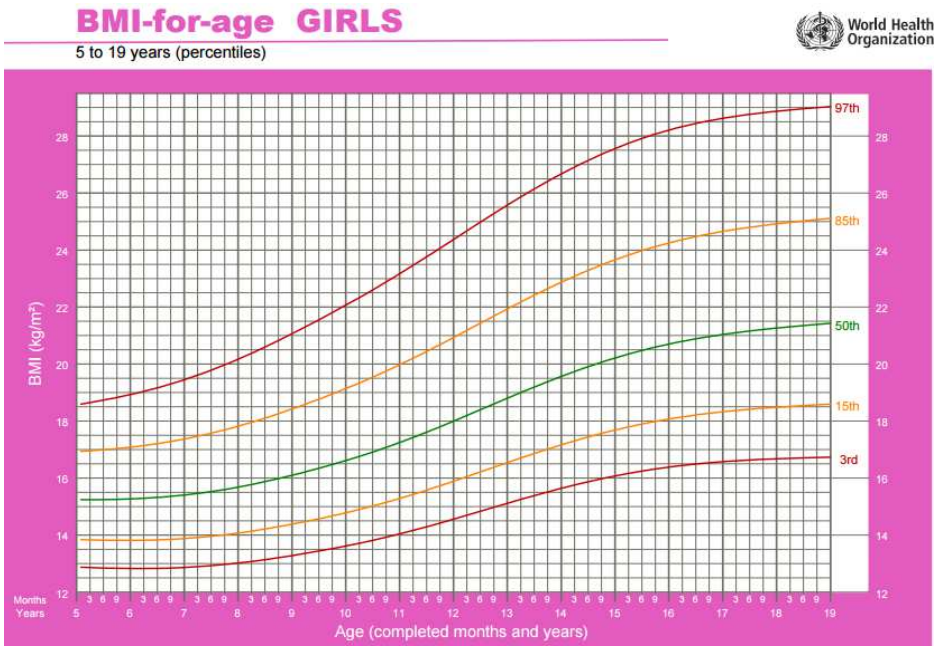


Figura 3: Curva de crescimento de acordo com a idade no sexo feminino (WHO, 2007).

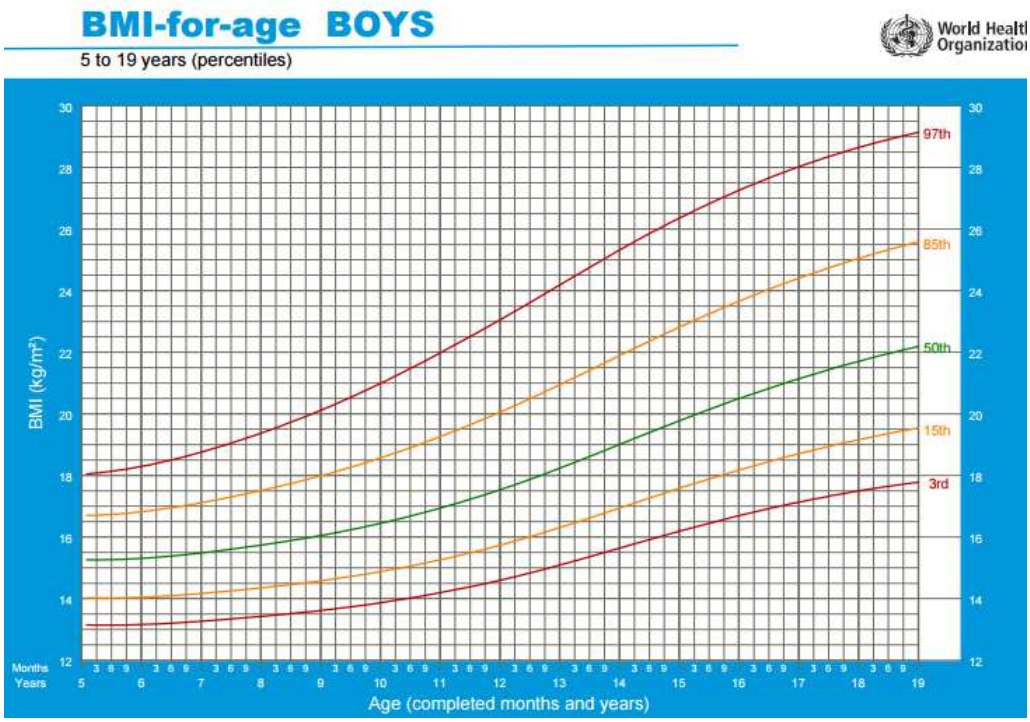


Figura 4: Curva de crescimento de acordo com a idade no sexo masculino (WHO,2007).

Tabela 1: Pontos de corte do IMC para adolescentes em percentil (WHO, 2007).

Valores críticos	*Diagnóstico Nutricional*
< Percentil 3	Baixo IMC
≥ Percentil 3 e < Percentil 85	IMC adequado ou Eutrófico
≥ Percentil 85 e < Percentil 97	Sobrepeso
≥ Percentil 97	Obesidade

4.1.5 Exames Clínicos

As avaliações foram feitas antes e após (1hora, 24 horas e 1 semana) a instalação do aparelho fixo. O aparelho utilizado padronizado, foram braquetes metálicos com canaleta de 0,022'' prescrição Roth (Morelli, Sorocaba, Brasil). Após a colagem com o sistema adesivo Transbond XT (3M,Unitek Orthodontic Products, Monrovia-CA, USA) , foi inserido o fio redondo 0,14'' confeccionado com a liga de níquel- titânio (Nitinol) e amarração com elásticos convencionais e com amarrilhos metálicos, quando necessários, de tal modo que o fio se encaixasse perfeitamente à canaleta do braquete, sendo feitas todas as avaliações e coleta de fluido crevicular gengival nestas condições. Os aparelhos foram colados pela pesquisadora RCSB (especialista em Ortodontia pela FOB-USP).

No esquema abaixo estão descritas as avaliações e o tempo em que foram realizadas**:**

T_{0-} Antes da instalação do aparelho fixo

- Exame periododntal
- Índice de Irregularidade de Little
- Coleta do Fluido Crevicular Gengival

T_1- 1 hora após a instalação do aparelho fixo

- Coleta do Fluido Crevicular Gengival
- Aplicação da Escala Visual Analógica para dor

T_{2-} 24 horas após a instalação do aparelho fixo

- Coleta do Fluido Crevicular Gengival
- Aplicação da Escala Visual Analógica para dor

T_3- 1semana após a instalação do aparelho fixo

- Índice de Irregularidade de Little
- Coleta do Fluido Crevicular Gengival
- Aplicação da Escala Visual Analógica para dor

4.1.5.1 Exame Periodontal

Os exames clínicos periodontais foram realizados na Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP) pela pesquisadora previamente calibrada. Os instrumentais utilizados para o exame clínico periodontal foram espelhos bucais planos n°5 (Duflex/SS White, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil), sondas periodontais Carolina do Norte (Quinelato, Schobell Ind. Ltda, Rio Claro, São Paulo, Brazil), previamente esterilizados conforme as normas de biossegurança (HAGUE & BAECHLE, 2008). Todos os dentes foram avaliados quanto a condição periodontal, exceto os terceiros molares. Os dados obtidos foram anotados em fichas padronizadas da área de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Bauru (APÊNDICE C). A avaliação periodontal foi realizada previamente a instalação do aparelho fixo.

A) Profundidade de sondagem (PS)

Para a avaliação da profundidade de sondagem foi considerada a distância da margem gengival ao ponto mais apical da bolsa gengival. A sonda periodontal foi introduzida com leve pressão, paralela ao longo do eixo do dente, sendo avaliados três sítios na face vestibular (mesial, centro e distal) e três sítios na face palatina/lingual (mesial, centro e distal) (DEVANOORKAR et al., 2012).

B) Sangramento gengival após à sondagem (SG)

Com relação à avaliação do sangramento gengival, após à sondagem adotou-se o índice proposto por Ainamo & Bay, (1975). Este índice refere-se à presença ou ausência de sangramento após a sondagem do sulco gengival com sonda periodontal, mesmo na ausência de características clínicas visíveis de alterações marginais. Foi considerado positivo quando ocorreu sangramento em até 10 segundos após a sondagem. O sangramento de cada sítio examinado (mesial, centro e distal, vestibular e palatina/lingual) foi registrado. O número de achados positivos foi expresso como uma percentagem do total de sítios sondados. Foi considerada a presença de gengivite quando, no mínimo, 30% dos sítios sondados apresentaram sangramento. Valores menores que 30% caracterizaram ausência de gengivite (CHAVES et al., 1993).

C) Cálculo dentário (CD)

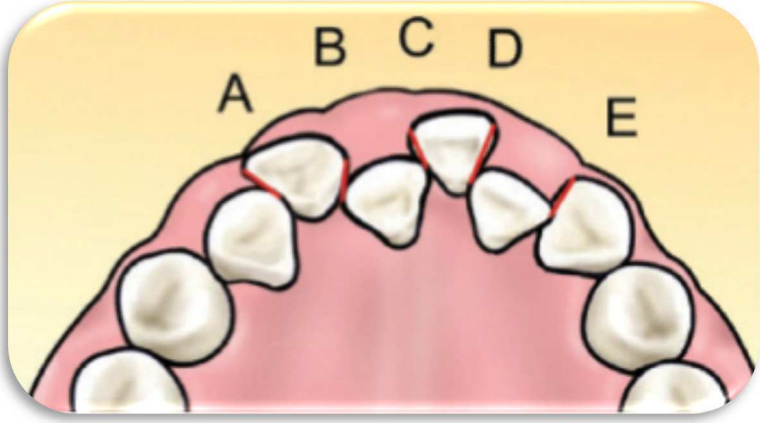
O cálculo dentário foi registrado para cada dente, independente da face em que se encontrava o cálculo. Adotou-se o escore “0” para ausência de cálculo dentário e “1” para presença de cálculo dentário. Os terceiros molares não foram avaliados. Foi obtida a prevalência de dentes (em porcentagem) com cálculo dentário.

4.1.5.2 Índice de Irregularidade de Little

Método quantitativo a fim de verificar a irregularidade dos dentes anteroinferiores. A técnica envolve a medição direta a partir do modelo do arco inferior com um paquímetro (calibrado até pelo menos em décimos de milímetro e possuindo pontas finas) mantido paralelamente ao plano oclusal (figura 5). É determinado o deslocamento linear dos pontos de contato anatômicos adjacentes aos incisivos inferiores, e a soma das cinco medições representa o valor do índice de irregularidade. Essa medida representa a distância para a qual os pontos de contato devem ser movidos para atingir um alinhamento (figura 6). Embora os pontos de contato possam variar no sentido vertical, a correção das discrepâncias verticais não afetará significativamente o comprimento anterior do arco, e pode ser desconsiderada. O

autor também recomenda que espaços mesio-distais sejam desconsiderados desde que os dentes em questão estejam alinhados apropriadamente (LITTLE, 1975).

Figura 5 : Técnica de medição do Índice de Irregularidade de Little (o paquímetro deve ser colocado paralelo ao plano oclusal, medindo apenas o apinhamento linear horizontal dos pontos de contato anatômicos).



Fonte: Castro et al., 2007
Figura 6- Índice de Irregularidade de Little (Little, 1975) – A+B+C+D+E

Segundo Little (LITTLE, 1975), o apinhamento anteroinferior será quantificado e classificado da seguinte maneira segundo o Índice de Irregularidade de Little (tabela 2).

Tabela 2: Classificação do apinhamento anteroinferior segundo Little (1975)

Classificação do apinhamento	*Quantidade de apinhamento*
Suave	1 a 3mm
Moderado	4 a 6mm
Severo	7 a 9 mm
Muito severo	Acima de 9mm

O Índice de Irregularidade foi calculado nos modelos de gesso inferiores, nos dois tempos pré-determinados (T0 e T3). Para esta medição foi utilizado um paquímetro digital da marca MITUTOYO (modelo/código 500-144B) (figura 7), com precisão de até 0,01 mm, posicionando paralelamente ao plano oclusal conforme descrito anteriormente.

Figura 7: Paquímetro digital Mitutoyo

4.1.5.3 Coleta do Fluido Crevicular Gengival (FCG)

O fluido crevicular gengival foi coletado com cones de papel absorventes estéril. A coleta foi realizada nos tempos determinados (T0, T1, T2, T3). Para a coleta foi realizada remoção da placa bacteriana supragengival (figura 8-a), seguido de isolamento com roletes de algodão e secagem coma seringa tríplice por 5 segundos.

Após preparação dos dentes, foi inserido cones de papel absorvente n^0 30 (Tanari, AM, Brasil) no sulco gengival a uma profundidade de 1mm por 30 segundos, na distal dos 6 dentes anteriores inferiores (incisivos centrais, incisivos laterais e caninos) (figura 8-b). Se houvesse contaminação das pontas de papel com sangue ou saliva estas foram descartadas.

Imediatamente após a coleta, os cones de papel foram transferidos para os tubos Eppendorf, (figura 8-c) contendo 200µL de solução salina tamponada (*PBS-phosphate buffered saline*) com 0,1% de solução Tween 20 (USB Corpo., Cleveland, OH, EUA) e 1µL de coquetel de inibidores de protease (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, EUA), sendo que estes ficavam armazenados refrigerados até o momento da coleta. Posteriormente à coleta, os tubos eram agitados por trinta minutos e centrifugados a 10.000 rpm por cinco minutos e armazenados a -80^{0}C para posterior análise laboratorial.

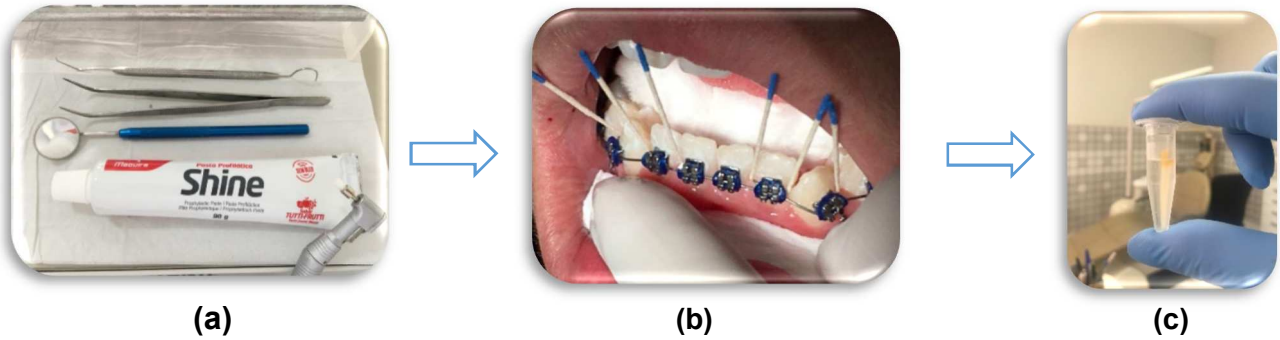


Figura 8: Procedimentos para coleta do fluido crevicular gengival (a) profilaxia, (b) isolamento relativo e coleta do fluido com pontas de papel absorvente (c) pontas de papel armazenadas no Eppendorf após a coleta.

4.1.5.4 Escala Visual Analógica (EVA) para Dor

A Escala Visual Analógica- EVA (LIM;LEW; TAY, 1995) consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente, é um instrumento importante para verificar a evolução da dor durante o tratamento, de maneira mais fidedigna. A escala de 10 cm na qual o paciente é orientado a marcar o ponto que corresponde à dor referida, lembrando que o início da escala (0) corresponde à ausência de dor e o término da escala (10) corresponde à pior dor já vivenciada (figura 9).

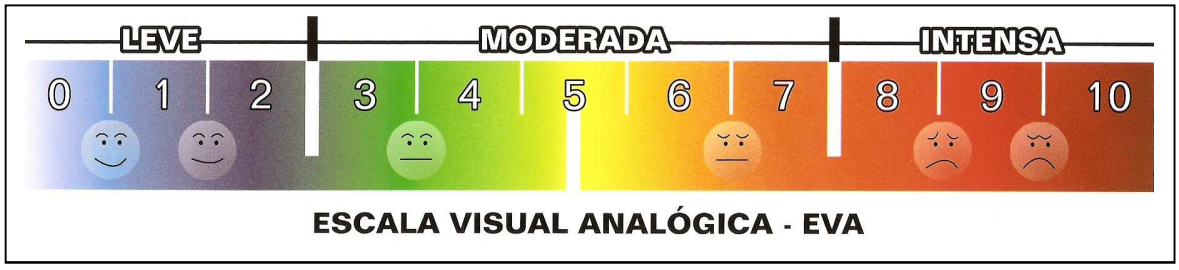


Figura 9 : Escala Visual Analógica

Foi avaliada a sensibilidade dolorosa após 1 hora, 24 horas e 1 semana após a instalação do aparelho (T_1, T_2, T_3), por meio da Escala Visual Analógica onde o paciente assinalou de 0 a 10, em consonância com a intensidade de dor experimentada em cada momento, conforme ficha anexa (APÊNDICE D). Os voluntários foram orientados a não utilizar nenhuma medicação analgésica no período de 1 semana após a instalação do aparelho.

Esta escala foi aplicada pela pesquisadora nos tempos pré determinados anteriormente, com as seguintes instruções fornecidas ao paciente:

1 - Avalie o grau de dor sendo que **0** significa **ausência total de dor** e **10** o nível de **dor máxima** suportável pelo paciente.
2- Você tem dor nos seus dentes?
3- Como você classifica sua dor sem o uso de medicação analgésica?

4.1.6 Etapa Laboratorial

A análise laboratorial das seguintes citocinas inflamatórias: IL-1 β, TNF-α e da leptina foi realizada no Laboratório de Farmacologia da FOB-USP. Para a análise das citocinas foi utilizado Luminex ® xMAP® para ensaios múltiplos, através do kit adequado (Cat.#HADK2MAG-61K) (Millipore Corporation, Billerica, MA, USA), com leitura das placas pelo equipamento MagPix (Luminex Corporation, Austin, Texas, USA), seguindo o protocolo indicado pelo fabricante.

4.1.6.1 Ensaio Luminex® xMAP®

O experimento foi realizado em placas de 96 poços. Inicialmente, os poços foram umedecidos/lavados com solução tampão, e posteriormente, aspirados e secos. As amostras dos pacientes foram adicionadas nos poços da placa, além dos respectivos padrões e controles em duplicata. Na sequência foram adicionadas microesferas magnéticas nos 96 poços da placa, seladas, protegidas da luminosidade, e incubadas por toda uma noite a temperatura de 2-4^{0}C.

Em seguida, a placa foi lavada, e anticorpos monoclonais específicos para cada citocina foram adicionados em todos os poços e incubados por 1 hora à temperatura ambiente, sob agitação, protegidos da luz. Os anticorpos secundários conjugados de estreptavidina+R- ficoeritrina foram adicionados e incubados por mais 30 minutos à temperatura ambiente. Após esta incubação, os poços foram novamente lavados e ressuspensos com Sheath Fluid, sob agitação contínua durante 5 minutos. As esferas (mínimo de 60 por citocina) foram analisadas no equipamento MagPix (Luminex Corporation, A ustin, Texas, USA) (figura 10), utilizando o *software* X-Ponent que captura simultaneamente propriedades espectrais das microesferas e a

intensidade da fluorescência emitida pela associação com a R-ficoeritrina. Os dados foram analisados através do *software* Analyst e convertidos em concentrações utilizando curva padrão.

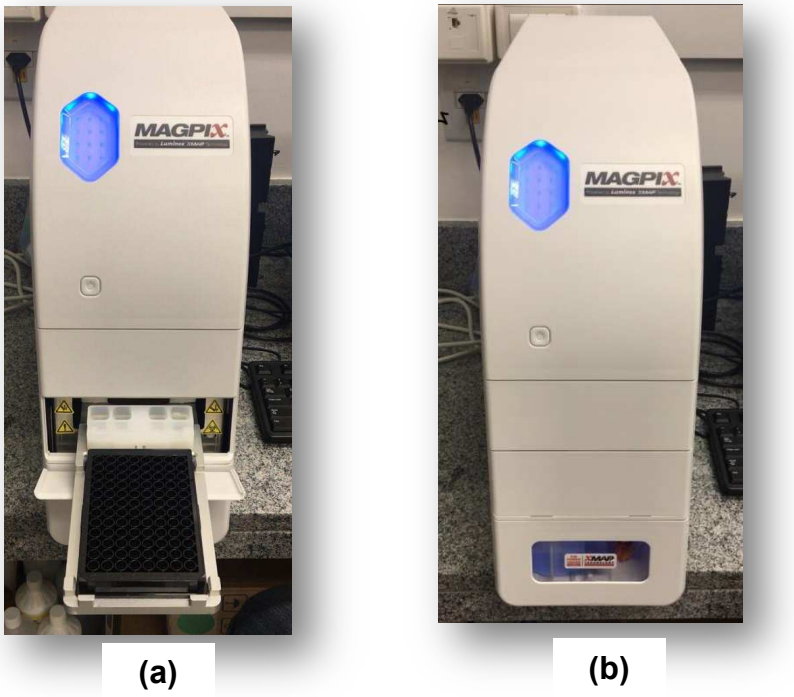


Figura 10: Equipamento MagPix com a placa posicionada (a) e durante a leitura (b)

4.2 Análise Estatística

As análises foram realizadas utilizando o software IBM SPSS 22.0. Inicialmente foi aplicado o teste de normalidade Kolmogorov- Smirnov e Shapiro-Wilk. Após os resultados da normalidade, as diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste “t” de Student para as variáveis normais e teste de Mann-Whitney para as variáveis não normais. Comparação entre grupos, tempo e interação foram verificadas utilizando *Generalized Estimating Equations* (GEE), com ajuste Bonferroni e post hoc. Para as correlações das variáveis foi utilizada Correlação de Pearson. Foi realizada a análise de cluster, para as variáveis dor orofacial, citocinas e irregularidade dentária. O nível de significância adotado foi de <0,050.

5 Resultados

5 RESULTADOS

No presente estudo, a amostra foi composta por 60 adolescentes na faixa etária de 12 a 18 anos, sendo divididos em dois grupos: G1- Adolescentes obesos (n=30), IMC médio 25,05kg/m^2, e média de 37,6% de gordura na composição corporal; G2- Eutróficos (n=30), IMC médio de 19,9 kg/m^2, e média de 20,17% de gordura na composição corporal. A idade média nos dois grupos foi semelhante, sem diferença estatisticamente significativa.

A tabela 3 caracteriza a amostra por grupos, em idade, medidas antropométricas e composição corporal.

Tabela 3: Caracterização da amostra em relação à idade, medidas antropométricas e composição corporal por grupos

	G1 **Média±dp (Min.-Máx.)**	**G2** **Média±dp (Min.-Máx.)**	**P**
Idade	14,06 ±2,24(12-18)	14,56 ±1,73 (12-18)	0,140
Peso	74,98 ±20,08 (47,9-127,4)	53,33 ±9,10 (40,5-76,6)	0,000*
Altura	1,63 ±9,13 (1,45-1,84)	1,65 ±8,30 (1,85-1,50)	0,830
IMC	25,05 ±3,13 (20,72-28,04)	19,90 ±2,00 (18,30-22,72)	0,000*
RCQ	0,93 ±0,07 (0,80-1,08)	0,81 ±0,04 (0,75-0,90)	0,000*
MME	26,35 ±7,22 (15,9-42,8)	23,94 ±5,28 (16,8-35,5)	0,190
Massa de Gordura	29,74 ±12,17 (10,8-59,0)	10,93 ±4,42 (10,8-23,0)	0,000*
% de Gordura Corporal	37, ±6,9 (15,6-52,3)	20,17 ±7,3 (7,8-33,8)	0,000*
Massa de Proteína	9,4 ±2,4 (6,0-14,9)	8,6 ±1,8 (6,2-12,5)	0,180
Massa Mineral	3,3 (2,1-5,0) ±0,8	3,0 (2,3-4,4) ±0,6	0,060
Total de Água Corporal	34,9 (22,1-54,5) ±8,9	32,0 (23,2-46,0) ±6,5	0,240

IMC: Índice de Massa Corpórea; RCQ: Relação Cintura Quadril; MME: Massa de Músculo Esquelético.
*estatisticamente significativo p<0,050

Na tabela 4, encontram-se as médias da avaliação periodontal em cada grupo. Pode-se observar que não houve diferença significativa na média de profundidade de sondagem entre os grupos, porém ao se verificar a prevalência de sítios com sondagem de 0-3mm, houve maior prevalência no grupo dos eutróficos, com diferença significativa (p=0,00). Já quando se observa a PS de 4-5mm, foi mais prevalente nos obesos (p=0,00), assim como a % de sítios com sangramento (p=0,00).

Tabela 4: Comparação das médias dos valores da avaliação periodontal entre os grupos

	G1 (n=30)	**G2 (n=30)**	**p**
PS (mm)	2,13 ±0,34	2,07 ±0,25	0,393
PS 0-3mm (% sítios)	97,44 ±4,35	98,05 ±3,45	0,000*
PS 4- 5mm (% sítios)	0,53 ±1,00	0,21 ±0,52	0,000*
% cálculo (dentes)	7,97 ±8,64	5,90 ±6,78	0,488
% sangramento (sítios)	11,27 ±5,92	6,50 ±3,76	0,001*

Na tabela 5, pode-se notar que a média do apinhamento inicial foi semelhante entre os grupos, não havendo diferença significativa. Após uma semana da instalação do aparelho fixo, o apinhamento diminuiu em ambos os grupos, com diferença significativa da irregularidade inicial (T0), porém não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 5: Média da irregularidade de Little (mm) inicial (T0) e após uma semana de tratamento ortodôntico (T3)

	T0	*T3*	*Grupo*	*Tempo*	*GXT*
G1	4,90[a] (4,01-5,79)	3,50[a] (2,67-4,33)	0,43	0,00*	0,72
G2	4,50[b] (3,75-5,25)	3,03[b] (2,38-3,68)			

*letras iguais, diferença significativa

Na figura 11 demonstra a média da movimentação dentária ocorrida em cada grupo, após 1 semana de tratamento ortodôntico, sendo que foram semelhantes, não havendo diferença significativa entre os grupos (p=0,860).

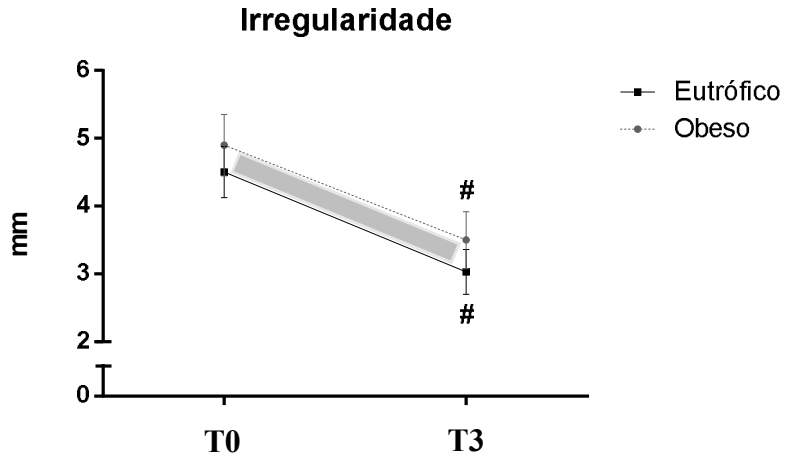
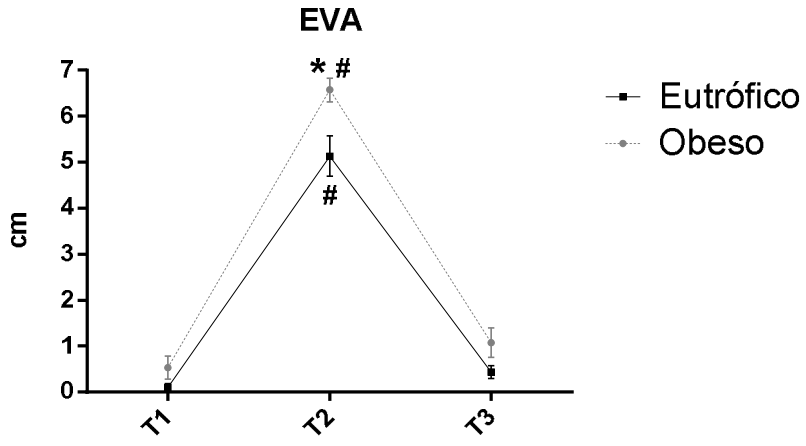


Figura 11: Médias das irregularidades iniciais e finais, com sua respectiva movimentação dentária (área sombeada), entre os grupos.

Em relação a avaliação subjetiva da dor, por meio da Escala Visual Analógica, o grupo dos obesos relatou sentir maior dor, 24 horas após a instalação do aparelho fixo, com média do escore de 6,57 (p=0,00) (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação das médias dos escores da EVA por grupo e por tempo

	G1 (n=30)	G2 (n=30)	P
T1 (1 hora)	0,53 ±0,25	0,10 ±0,98	0,110
T2 (24 horas)	6,57 ±0,26	5,13 ±0,44	0,006*
T3 (1 semana)	1,07 ±0,32	0,43 ±0,14	0,074



*diferença significativa entre grupos; # diferença significativa em relação ao baseline

Figura 12: Média dos escores da EVA para dor, de acordo com os tempos avaliados

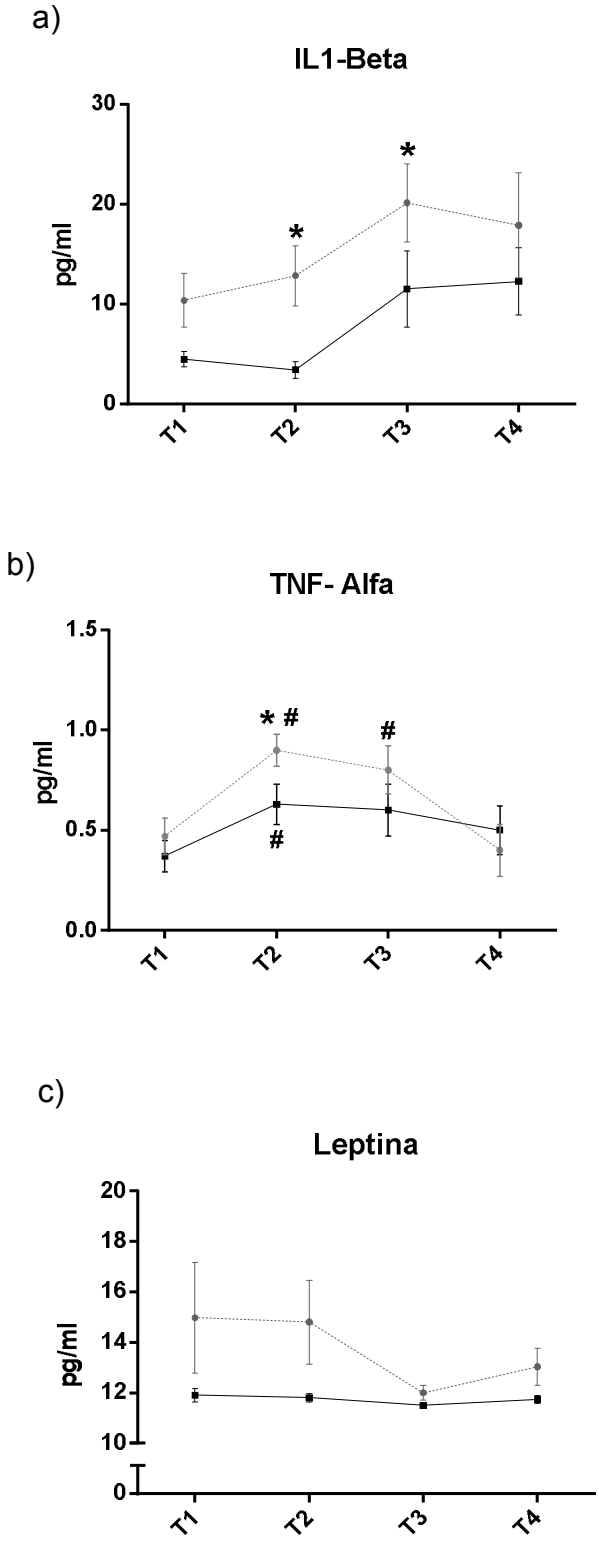
Na tabela 7, observa-se o comportamento das citocinas estudadas, durante os tempos avaliados. Em relação a IL-1 beta, a concentração foi maior nos obesos em todos os tempos avaliados, com diferença significativa em comparação com os eutróficos e com o tempo. A citocina TNF-alfa apresentou diferença significativa entre todos os tempos avaliados, porém não entre os grupos. A leptina mostrou-se em maior concentração nos obesos em todos os tempos estudados, porém não houve diferença significativa com os eutróficos.

Tabela 7: Média das concentrações de leptina, IL-1 beta e TNF-alfa, nos tempos avaliados, por grupos.

	T0	T1	T2	T3	Grupo	Tempo	GXT
IL-1 beta (pg/ml)							
G1	10,3 (5,0-15,6)[a]	12,8 (6,9-18,7)[b]	20,1 (12,4-27,7)	17,9 (7,5-28,2)	0,01*	0,00*	0,61
G2	4,47 (2,9-6,0)[a]	3,4 (1,7-5,0)[b]	11,5 (3,9-19,0)	12,2 (5,6-18,8)			
TNF-alfa (pg/ml)							
G1	0,47 (0,29-0,65)[d,e]	0,90 (0,73-1,07)[c,d]	0,80 (0,55-1,05)[e]	0,40(0,15-0,65)	0,28	0,00*	0,34
G2	0,37 (0,19-0,54)[f]	0,63 (0,44-0,83)[c,f]	0,60 (0,33-0,87)	0,50 (0,26-0,74)			
Leptina (pg/ml)							
G1	14,9 (10,6,-19,2)	14,8 (11,5-18,0)	12,0 (11,4-12,5)	13,0 (11,5-14,4)	0,08	0,30	0,41
G2	11,9 (11,3-12,4)	11,8 (11,4-12,1)	11,5 (11,3-11,7)	11,7 (11,4-12,0)			

*letras sobrescritas iguais, diferença significativa

Nas figuras 13 e 14, ilustram o comportamento das citocinas estudadas, antes e durante a movimentação dentária, de maneira individual comparando as concentrações intergrupos e intragrupos, respectivamente.



*diferença significativa entre grupos; # diferença significativa em relação ao baseline

Figura 13: Concentrações das citocinas de acordo com o tempo e grupo a) IL-1 beta b) TNF-alfa; c) leptina

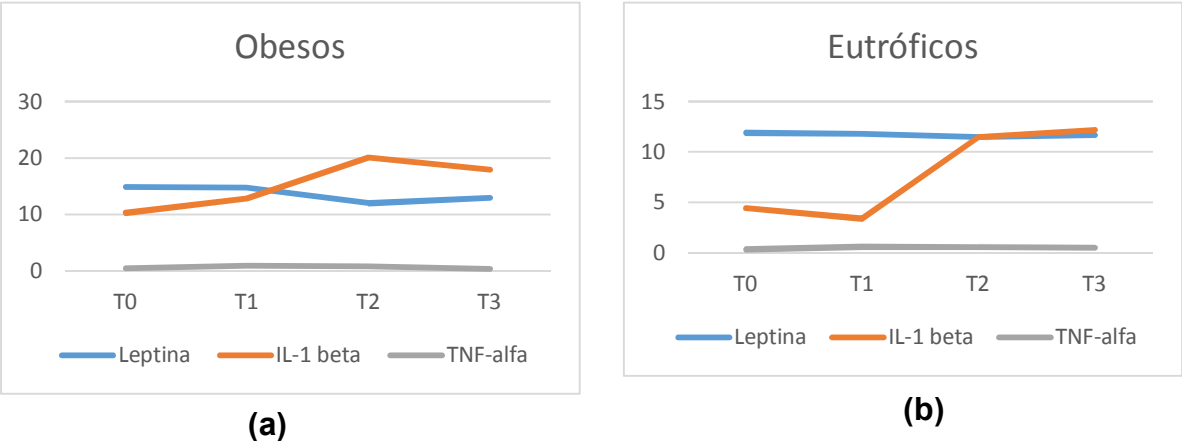
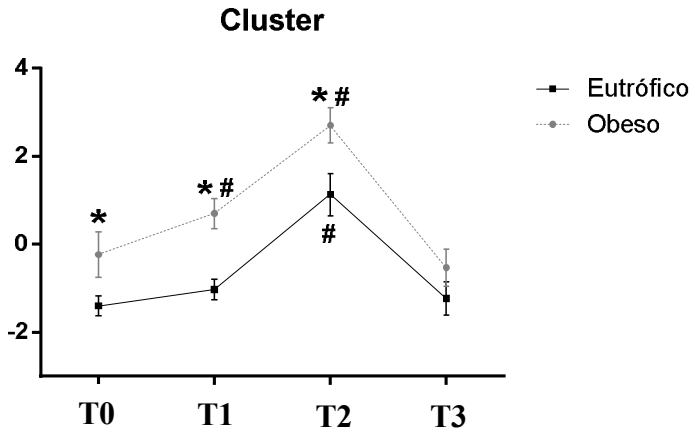


Figura 14: Variação das concentrações médias de leptina, IL-1 beta, TNF-alfa durante os tempos avaliados nos obesos (a) e eutróficos (b).

Na figura 15 demonstra a análise de cluster em que foi levado em consideração as variáveis: concentração de IL-1 beta, TNF- alfa e leptina; EVA e irregularidade dentária. De acordo com a análise pode-se dizer que houve impacto diferente entre os obesos e eutróficos nos tempos T0, T1 e T2. E houve impacto significativo em T1 e T2 nos obesos e em T2 nos eutróficos em relação ao baseline.



*diferença significativa entre grupos; # diferença significativa em relação ao baseline

Figura 15: Análise de cluster, considerando concentração das citocinas leptina, IL-1 beta, TNF-alfa; EVA e movimentação dentária.

Na tabela 8, encontra-se as correlações entre as variáveis estudadas. Pose-se verificar que houve correlação forte positiva entre sangramento e cálculo (0,99). Houve correlação positiva da dor orofacial com o peso, massa de gordura corporal (MGC) e relação cintura-quadril (RCQ).

Tabela 8: Correlações entre as variáveis estudadas

	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC	MME	MGC	%GC	RCQ	Massa Proteína	Massa Mineral	MAC Total	% Cálculo	% Sangramento	MD	EVA	Leptina	TNF-alfa	IL-1 Beta
Peso (Kg)	1,00	-0,05	0,64**	0,77**	**0,86****	**0,56****	**0,78****	**0,77****	**0,80****	**0,77****	0,12	0,13	-0,03	**0,30***	0,11	-0,00	0,03
Altura (cm)		1,00	-0,10	0,11	-0,08	-0,09	-0,11	0,12	0,09	0,11	-0,07	-0,07	0,02	-0,06	0,03	-0,09	0,05
IMC			1,00	0,36**	**0,65****	**0,59****	**0,55****	**0,36****	**0,41****	**0,35****	0,19	0,18	-0,09	0,20	0,09	0,16	0,10
MME				1,00	**0,41****	-0,01	**0,34***	**1,00****	**0,98****	**1,00****	0,00	0,01	-0,08	0,19	0,04	-0,07	-0,10
MGC					1,00	**0,87****	**0,91****	**0,41****	**0,46****	**0,41****	0,03	0,03	-0,04	**0,29***	0,12	0,012	0,12
% Gordura Corporal						1,00	**0,84****	-0,00	0,06	-0,01	0,04	0,04	0,00	0,26	0,13	0,07	0,20
RCQ							1,00	**0,34****	**0,40****	**0,34***	0,10	0,10	0,04	**0,32***	0,21	0,00	0,14
Massa Proteína								1,00	**0,98****	**0,99****	0,00	0,01	-0,08	0,19	0,04	-0,07	-0,10
Massa Mineral									1,00	**0,98****	0,00	0,00	-0,08	0,21	0,08	-0,02	-0,08
MAC Total										1,00	0,00	0,01	-0,08	0,19	0,04	-0,07	-0,10
% Cálculo											1,00	**0,99****	0,19	-0,13	-0,09	0,04	-0,08
% Sangramento												1,00	0,19	-0,13	-0,09	0,04	-0,08
MD													1,00	-0,25	0,03	-0,11	0,03
EVA														1,00	0,01	-0,08	-0,01
Leptina															1,00	0,25	-0,03
TNF-alfa																1,00	0,23
IL-1 beta																	1,00

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que durante o estágio inicial da terapia ortodôntica, após a instalação do aparelho ortodôntico, ocorre alteração nos níveis de citocinas inflamatórias, tanto em pacientes eutróficos como em obesos. Fato este, que contribui com os achados publicados na literatura, demonstrando a diferença significativa, durante a movimentação dentária ortodôntica. Os adolescentes obesos relaram sentir maior dor nas primeiras 24h da instalação do aparelho. Dessa forma, eles sentem maior desconforto no início do tratamento ortodôntico, o que sinaliza a necessidade do uso de analgésico para este paciente.

A simplicidade e o baixo custo do IMC, o tornou um indicador popular para identificar sobrepeso e obesidade na ciência e na prática clínica (MC CARTHY et al., 2006). No entanto, o IMC não distingue a massa aumentada, se na forma de gordura, tecido magro ou osso e, consequentemente, pode levar a erros de classificação significativos. Portanto, devido ao excesso de gordura ser uma patologia que define a obesidade, seria ideal também avaliar massa de gordura total (MC CARTHY et al., 2006).

No presente estudo foram avaliados o IMC e a composição corporal (massa de gordura, massa de músculo esquelético, água) por meio do exame de bioimpedância. O IMC médio do grupo dos adolescentes obesos foi 25,05kg/m^2, sendo significantemente maior que o valor médio do IMC do grupo dos eutróficos, que foi 19,90kg/m^2. Em relação a composição corporal, pode-se notar que a média de massa de gordura presente nos obesos foi de 29,74kg e nos eutróficos a média foi de 10,93kg, demostrando uma diferença significativa entre os grupos. Esses valores correspondem a uma média de 37,6% de gordura na composição corporal dos obesos e de 20,17% nos eutróficos. Quando se estuda a prevalência de excesso de peso e obesidade, é altamente recomendável avaliar não apenas IMC, mas também a porcentagem de massa de gordura (LÓPEZ-SÁNCHEZ et al., 2019). Para crianças e adolescentes, não há limites internacionais aceitos para excesso de gordura corporal, comumente relatada como porcentagem de gordura corporal. No entanto, vários estudos relataram que 30% de gordura corporal para meninas e 25% para meninos, estão associados à baixa densidade de lipoproteínas, níveis elevados de: triglicerídeos, colesterol total e pressão arterial (GOING et al., 2011). A maioria dos

adolescentes obesos avaliados no presente estudo encontravam-se acima dos valores considerados críticos.

Deve-se levar em consideração a faixa etária da amostra, visto que a média da idade foi semelhante entre os grupos, sendo que a média no grupo dos eutróficos foi de 14,56 anos e no grupo de obesos foi de 14,06 anos. Ao se analisar que adolescentes obesos tendem a ser adultos obesos, torna-se um ponto preocupante, já que a obesidade com início no período da adolescência decorre do aumento do número de células adiposas, ao contrário daquela do adulto, causada pelo aumento do volume e conteúdo gorduroso celular (NUNES & ABUCHAIM, 1998). Porém a rapidez com que a prevalência da obesidade na infância e adolescência vem aumentando demonstra que fatores ambientais, particularmente aqueles relacionados à dieta e atividade física, acabam sendo causas centrais da obesidade (RENNIE, 2005). Este fator demonstra a necessidade de maior investimento em programas de saúde desenvolvidos em escolas, com enfoque na alimentação saudável e nas práticas esportivas.

O efeito negativo da obesidade em crianças e adolescentes tem sido extensivamente estudado, e o seu impacto na doença periodontal tem atraído a atenção dos pesquisadores. A associação entre obesidade e doença periodontal é mais obscura entre crianças e adolescentes quando comparada aos adultos (LI, WONG & MC GRATH, 2018).

No presente estudo foi avaliada a condição periodontal dos adolescentes obesos e eutróficos, antes à instalação do aparelho ortodôntico. A média de profundidade de sondagem foi ligeiramente maior nos obesos. Analisando-se a prevalência de sítios saudáveis, ou seja, com profundidade de sondagem de 0-3mm, esta foi maior nos eutróficos (p=0,000), e em relação aos sítios que apresentavam bolsas de 4-5mm a foi maior nos obesos (p=0,000). Pode-se observar que há tendência de maior profundidade de sondagem dos adolescentes obesos, estando de acordo com uma revisão sistemática recente, que investigou a obesidade como um fator de risco para o desenvolvimento de periodontite em adolescentes (KHAN et al.,2018). Nessa revisão foi encontrada associação entre obesidade e periodontite (OR 1,1-4,5), com o aumento da profundidade de sondagem em adolescentes obesos.

No presente estudo, pode ser observado que os adolescentes obesos apresentaram maior prevalência de sítios com sangramento à sondagem, sendo uma média de 11,27%, e nos eutróficos foram 6,5% dos sítios (p=0,000). O sangramento

à sondagem tem sido amplamente utilizado como um sinal de inflamação gengival e de doença periodontal ativa, e é utilizado com a finalidade de determinar a saúde periodontal de um paciente (COSTA et. al, 2009). Os achados do presente estudo estão de acordo com o estudo de Modéer et al. (2010), o qual demonstrou que 32,1% dos obesos apresentaram prevalência maior que 25% dos sítios com sangramento à sondagem, enquanto que apenas 7,6% dos eutróficos apresentaram a mesma situação. Os autores demonstraram que a obesidade estava associada à redução de fluxo salivar total, aumento do índice de placa visual e consequentemente aumento do sangramento à sondagem, em adolescentes de 14 anos.

De acordo com de Castilhos et al (2012), o sangramento à sondagem de apenas um dente não esteve associado ao IMC, porém o risco de 2 ou mais dentes apresentarem sangramento à sondagem estava associado ao IMC. Neste estudo, todos os pacientes obesos apresentaram mais de um dente com sangramento à sondagem. Uma possível explicação para essa ocorrência se pauta na presença aumentada da proteína C-reativa, visto que pode ser um dos mediadores da associação entre sangramento e obesidade, a presença de uma inflamação sistêmica de menor grau, devido à obesidade pode desencadear resposta inflamatória local de estímulo externo, com a placa bacteriana. Esta hipótese está de acordo com os resultados encontrado por Wu et al (2000), que demonstraram que os níveis de proteína C-reativa estavam positivamente associados com a extensão de sangramento gengival. Indivíduos obesos apresentam níveis de proteína C-reativa aumentados que também estão associados à presença de gengivite como demonstrou Pitchika et al. (2017) em adolescentes de 15 anos.

No presente estudo pode-se observar uma correlação positiva forte (R=0,99, p=0,000) entre a presença de sangramento e cálculo nos obesos, os quais também apresentaram maior prevalência de dentes com cálculo. Este fato pode ser explicado pelo fato que uma das características do cálculo é promover o acúmulo de placa e sua manutenção, levando a uma inflamação gengival, com a presença de sangramento. Portanto, maior prevalência de cálculo em indivíduos obesos jovens pode ser um fator de risco para doença periodontal, como a periodontite (VAN DER VELDEN, 2006).

A condição periodontal pode ser agravada pela presença de apinhamentos dentários, devido à dificuldade de higienização, portanto é de extrema importância o tratamento ortodôntico. No presente estudo foram incluídos aqueles que necessitavam de tratamento ortodôntico devido à presença de apinhamento inferior,

independente da relação ântero-posterior das bases ósseas (maxila e mandíbula). A média de apinhamento ântero-inferior dos obesos foi de 4,9mm e nos eutróficos de 4,5mm (p=0,43), sendo similar entre os grupos. Estes resultados vão ao encontro dos achados por Giuca et al. (2015), em que não houve diferença significativa no apinhamento dentário superior e inferior em obesos e não-obesos, em adolescentes com 13 anos. De acordo com este estudo, obesos e eutróficos apresentam necessidades semelhantes ao tratamento ortodôntico.

No presente estudo foi avaliada a primeira semana de tratamento ortodôntico, sendo que a dor relatada foi uma das variáveis estudadas. Os voluntários foram questionados quanto à dor sentida: 1h, 24h e 1 semana após a instalação do aparelho fixo. Os obesos apresentaram maior dor em todos os tempos avaliados, porém o pico de dor foi em 24h, tanto nos obesos quanto nos eutróficos, sendo que nos obesos o escore de dor médio foi de 6,5 e nos eutróficos de 5,1 (p=0,00).

Estes resultados vão de encontro com o estudo de Saloom et. al (2018), em que utilizou o mesmo método do presente estudo para avaliação da dor orofacial, comparando adolescentes obesos e não-obesos, na primeira semana de tratamento ortodôntico. Foram avaliados em 4 tempos: 4h, 24h, 72 h e 1 semana após a instalação do aparelho fixo. Em todos os tempos os obesos apresentaram maior escore de dor, sendo que o pico de dor foi também em 24h horas, com escore médio de 7,4 nos obesos e de 6,6 nos não-obesos (p=0,15). Os autores também investigaram o consumo de analgésicos, sendo que entre os obesos o consumo da medicação foi maior (74%) que os eutróficos (57%). No presente estudo os voluntários foram orientados a não consumirem analgésicos e anti-inflamatórios, a fim de não influenciar as concentrações de citocinas pró-inflamatórias que estavam sendo estudadas e para não influenciar os escores de dor.

Os resultados desta investigação sugerem que existem diferenças na resposta à dor entre obesos e eutróficos durante o tratamento ortodôntico no curto prazo, com diferenças no consumo de analgésicos. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores, que relataram que a obesidade pode influenciar a percepção da dor periférica e ser um fator contribuinte para a diminuição dos limiares de dor (TORENSMA et al, 2016). As possíveis explicações para essa relação incluem, entre outros, fatores periféricos como espessura da pele e densidade de inervação (SHIR et al, 2001), uma possível modulação nociceptiva pela leptina (KUTLU et al, 2003) ou interação da grelina com mecanismos opióides centrais, o que parece ter um efeito

antinociceptivo sobre os opióides endógenos (GUNELI, GUMUSTEKIN & ATES, 2010). Em qualquer caso, a dor ortodôntica prolongada foi demonstrada ter potenciais consequências negativas no cumprimento e conclusão do tratamento (DOLL et al, 2000).

Durante o movimento dentário ortodôntico, a resposta precoce dos tecidos periodontais ao estresse mecânico é a reação inflamatória aguda, a qual causa a dor. Acredita-se que aparelhos ortodônticos induzam células no ligamento periodontal a produzir substâncias biologicamente ativas e também há aumento da permeabilidade vascular, aumentando a concentração de enzimas e citocinas, responsáveis pela remodelação do tecido conjuntivo e ósseo (ALHADLAQ, 2015). No presente estudo foram avaliadas as concentrações das citocinas pró-inflamatórias: IL-1 beta, TNF-alfa e a adipocina leptina, no fluido crevicular gengival em 4 tempos: antes da instalação do aparelho ortodôntico, 1h, 24h e 1 semana após a instalação do aparelho ortodôntico. Estas citocinas foram selecionadas para avaliação, tendo em vista que todas têm parte de sua síntese a partir do tecido adiposo (PRADO et al., 2009).

A IL-1 beta apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e entre os tempos avaliados. Em relação ao tempo, os obesos apresentaram a maior concentração de IL-1 beta 24h após a instalação do aparelho fixo, e os eutróficos após 7 dias. De acordo com uma revisão sistemática realizada por Kapoor et al. (2014), na maioria dos estudos avaliados, a IL-1 beta teve seu pico após 24h, por outro lado teve um estudo de Basaran et al. (2006), em que relataram que o pico foi alcançado em 7 dias.

Este aumento dos níveis de IL-1 beta em ambos os grupos, pode ser explicado por ser a mais potente citocina a estimular a atividade osteoclástica e atrair leucócitos e outros mediadores celulares no processo de remodelação óssea (DAVIDOVITCH et al., 1988). Entretanto, a IL-1 beta é um dos mediadores inflamatórios químicos que induz a secreção de substância que provocam a dor (DAVIDOVITCH et al., 1989). Fato este que pode ser comprovado, já que no presente estudo os obesos relataram o pico de dor após 24h, coincidindo com o pico de concentração de IL-1 beta.

Outro fator importante da IL-1 beta, se deve ao fato de ser produzida em quantidades suficientes para ser difundida no fluido crevicular gengival e ser identificada na literatura como um importante biomarcador da movimentação dentária ortodôntica (UEMATSU et al., 1996). Das três citocinas estudadas no presente estudo,

a IL-1 beta foi a que apresentou maior variabilidade de concentração, a partir da instalação do aparelho fixo.

As concentrações de IL-1 beta podem ser influenciadas pela força aplicada durante a movimentação dentária, de acordo com o estudo de Luppanapornlarp et. al (2010), quanto maior a força aplicada, maior a dor e maiores os níveis de IL-1 beta. Pórem, aplicando uma força de 150g e outra de 50g para retração de canino, não houve diferença significativa na movimentação dentária, apenas houve maior dor na força de 150g e maiores níveis de IL-1 beta. Podendo explicar a variabilidade das concentrações encontradas no presente estudo, pois a força aplicada variou de acordo com o apinhamento apresentado por cada indivíduo.

A outra citocina investigada no presente estudo foi o TNF-alfa, que se apresentou com os níveis mais baixos dentre as citocinas estudadas, em ambos os grupos. Em ambos os grupos houve aumento da concentração de TNF-alfa em T1 e T2 em relação ao baseline, com declínio no T3. Este comportamento segue o padrão descrito na revisão sistemática de Kapoor et al. (2014), em que todos os estudos avaliados apresentaram aumento nas primeiras 24h após a instalação do aparelho fixo da concentração de TNF-alfa, com declínio a partir de 1 semana.

Como encontrado no pressente estudo, a aplicação de forças ortodônticas causa um imediato aumento dos níveis de mediadores inflamatórios responsáveis pela reabsorção óssea (IL-1 beta e TNF-alfa), sendo já alterado em 1 hora após a aplicação da força ortodôntica, alcançando o pico em 24h, este fato suporta o papel da inflamação na movimentação dentária inicial (KAPOOR et al., 2014). Por outro lado, os níveis de leptina diminuíram na primeira semana, conforme demonstrado no presente estudo, a hipótese seria pelo fato da leptina inibir a reabsorção óssea, o que é desejável no início da movimentação dentária.

A leptina, teve maiores concentrações nos obesos, nos 4 tempos avaliados. Esta maior concentração nos obesos pode ser explicada pelo fato de que a leptina é sintetizada a partir do tecido adiposo (AHIMA & FLIER, 2000). Porém a diferença com os eutróficos não se mostrou estatisticamente significativa (p=0,08). Uma das hipóteses, seria uma possível adaptação com mudança na resposta dos obesos ao ambiente obesogênico, assim como tem sugerido o estudo de Tait et. al (2015), em que utilizaram ratos como modelos experimentais.

Segundo o estudo de Tait et. al (2015), na geração parental, os ratos foram submetidos a uma mudança alimentar, passando de dieta baseada em grãos para

dieta obesogênica, a fim de gerar um fenótipo adiposo na prole de primeira geração. O fenótipo de obesidade foi estável ao longo de gerações, quando mantido no ambiente de transição. Foi encontrado que os descendentes de segunda e terceira gerações tinham redução da gordura corporal para a proporção de massa magra e apetite reduzido em relação à prole de primeira geração. A trajetória dessa resposta é sugestiva de redução do risco de doenças crônicas através das gerações. Este foi um dos primeiros estudos a investigar resposta transgeracional após a transição parental para um ambiente obesogênico persistente, indicando que as gerações sucessivas responderam diferentemente a esta nova constante de meio ambiente. Porém, são necessários mais estudos, principalmente em humanos e um acompanhamento das gerações de pacientes obesos.

Desta maneira, caso seja comprovado os resultados de Tait et. al (2015) poderemos encontrar em humanos algumas mudanças nas próximas gerações. A leptina é responsável pela saciedade, e nos obeso encontra-se aumentada devido a "resistência" destes por esse hormônio (CONSIDINE et al., 1996). Uma das hipóteses seria que as gerações sucessoras dos obesos estejam se tornando menos resistentes a este hormônio, com diminuição de seus níveis, assim como foi indicado no presente estudo. Além de que, a amostra foi composta por adolescentes, o que corrobora ainda mais com esta hipótese. Um outro indício desta adaptação, seria o resultado do relatório anual da Vigitel, em que a prevalência de obesos adultos do ano de 2015 e 2016 foram as mesmas, sendo 18,9% da população, não havendo aumento como ocorreu nos anos anteriores (BRASIL, 2016). Estas hipóteses necessitam que estudos futuros investiguem as possíveis adaptações das gerações sucessivas de obesidade. Contudo os indícios aqui apresentados podem auxiliar o entendimento da não confirmação de hipóteses que os obesos apresentariam diferença significativa com os eutróficos, como previamente estabelecidas no presente estudo.

Quanto as concentrações de leptina de acordo com os tempos observados, houve diminuição em relação ao *baseline*, nos tempos T1 e T2, com discreto aumento no T3, em ambos os grupos (p=0,30). Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Dilsiz et al. (2010), porém nesse estudo a amostra foi composta apenas por indivíduos não-obesos. Os autores encontraram diminuição da concentração de leptina no fluido crevicular gengival, após 1h e 24h da instalação do aparelho fixo, sugerindo que a leptina pode ser um dos mediadores responsáveis pela movimentação dentária.

Uma possível explicação para essa diminuição dos níveis de leptina no início da movimentação dentária, seria pelo fato de que a leptina inibe a gênese e a ação dos osteoclastos (WANG et al., 2015). Para que ocorra a movimentação dentária é necessária a reabsorção do osso alveolar na área de compressão, para que o dente possa mudar de posição. Portanto, a hipótese de que os níveis de leptina devem diminuir para haver a movimentação dentária. Esta hipótese vai de encontro com os achados de Yan et al. (2018), que demonstraram que a aplicação no peritôneo de leptina em ratos, servia como reforço de ancoragem, durante a mesialização de molar. Portanto, a injeção de leptina, provocou diminuição da movimentação dentária.

No presente estudo foi avaliada a movimentação dentária em 1 semana, podendo observar que a movimentação ocorrida nos obesos foi menor (1,4mm) do que a ocorrida nos eutróficos (1,5mm), porém sem diferença significativa entre os grupos (p=0,86). Estes resultados corroboram com os estudos anteriores, em que níveis maiores de leptina, levam a menores movimentações dentárias. Reforçando os achados no presente estudo, Jayachandrana et al. (2017), avaliaram a leptina salivar e a movimentação dentária ortodôntica em indivíduos obesos e eutróficos, encontrando maiores concentrações de leptina salivar nos obesos, e correlação entre leptina salivar e taxa de movimentação dentária. Sendo que a movimentação foi menor em indivíduos obesos. Assim como o estudo realizado por Yan et al. (2018), porém em ratos, em que os ratos obesos, com concentração de leptina elevada, apresentaram menor movimentação dentária do que em ratos não-obesos, com baixas concentrações de leptina.

Estudos prévios (SALOOM et al, 2017; SALOOM, CARPENTER & COBOURNE, 2019) relacionaram a obesidade com as alterações na composição do fluido crevicular gengival durante a movimentação dentária. Os estudos citados, demonstraram que as concentrações de leptina, resistina, MPO, MMP9 e RANKL, foram significativamente diferentes entre obesos e não-obesos. E o tempo para alinhamento dos dentes foi discretamente menor no grupo dos obesos.

Apesar das limitações do presente estudo, este trabalho contribui com a literatura científica visto que são escassos os estudos que associam excesso de peso e movimentação dentária ortodôntica. Os estudos prévios nesse campo de atuação avaliaram outras citocinas, e no presente estudo foram escolhidas as citocinas que são sintetizadas pelo tecido adiposo, além de relacionar com a dor orofacial e a

movimentação dentária. Frente a isto, este estudo visa complementar os estudos anteriores, além de melhorar as evidências científicas nesse campo de investigação.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Os adolescentes obesos apresentaram maiores concentrações das citocinas pró-inflamatórias: IL-1 beta e TNF-alfa, e da adipocina leptina, antes e durante a movimentação dentária. Entretanto, não houve diferença na movimentação dentária entre obesos e eutróficos, durante a primeira semana de tratamento ortodôntico.

Para as demais propostas foram obtidas as seguintes conclusões:

- Adolescentes obesos apresentaram maior risco a doença periodontal
- Antes da instalação do aparelho ortodôntico fixo, os obesos apresentaram maior concentração de IL-1 beta, TNF-alfa e leptina.
- Após 1 hora da instalação do aparelho houve, aumento da concentração da IL-1 beta nos obesos e diminuição nos eutróficos. Em relação ao TNF-alfa houve aumento em ambos os grupos. Em relação a leptina houve declínio da concentração em ambos os grupos.
- Após 24 horas da instalação do aparelho fixo, houve aumento da concentração de IL-1 beta e declínio das concentrações de TNF-alfa e manteve-se declinando as concentrações de leptina, em ambos os grupos.
- Após 1 semana da instalação do aparelho fixo, houve declínio das citocinas IL-1 beta e TNF-alfa e aumento das concentrações de leptina em ambos os grupos.
- A movimentação dos dentes ântero-inferiores foi semelhante em ambos os grupos após 1 semana de tratamento ortodôntico.
- A dor orofacial relatada foi maior nos obesos em todos os tempos avaliados, sendo que o pico de dor foi 24 horas após a instalação do aparelho fixo.

Referências

REFERÊNCIAS

AFSHIN,A et al. *Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years*. N Engl J Med 2017; 377: 13-27.

AGGARWAL, BB. *Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-kappaB*. Ann Rheum Dis. 2000 Nov;59 Suppl 1:i6-16.

AGUIAR, MCS; PERINETTI,G; CAPELLI JR,J. *The Gingival Crevicular Fluid as a Source of Biomarkers to Enhance Efficiency of Orthodontic and Functional Treatment of Growing Patients.* BioMed Research International, vol. 2017, Article ID 3257235, 7 pages, 2017.

AHIMA, RS; FLIER, JS. *Leptin.* Annu Rev Physiol. 2000;62: 413–437

AHUJA, SS et al. *CD40 ligand blocks apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha, glucocorticoids, and etoposide in osteoblasts and the osteocyte-like cell line murine long bone osteocyte-Y4.* Endocrinology. 2003 May;144(5):1761- 9.

AINAMO, J; BAY, I. *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*. Int Dent J.V1975; 25(4):229-35

ALHADLAQ, AM. *Biomarkers of Orthodontic Tooth Movement in Gingival Crevicular Fluid: A Systematic Review.* J Contemp Dent Pract. 2015 Jul 1;16(7):578-87

AY, ZY, et al. *The gingival contains leptin and leptin receptor in health and disease*. Odontology. 2012; Jul;100(2):222-31

BASARAN,G et al. *Interleukine-1beta and tumor necrosis factor-alpha levels in the human gingival sulcus during orthodontic treatment*. Angle Orthod. 2006; 76(5):830–36

BLOCH, KV, et al. *ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros.* Rev Saúde Pública 2016; 50(1): 9s

BOZKURT, FY et al. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. J Periodontol. 2006;77: 634– 640

BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil.* Rio de Janeiro: IBGE; 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf >. Acesso em: 20 jan. 2018.

CASTILHOS, ED et al. *Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort.* JClin Periodontol 2012; 39: 717–724.

CONSIDINE, RV et al. *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med.1996; 334(5):292-5

CONSOLARO, A. *Obesity and orthodontic treatment: is there any direct relationship?* Dental Press J Orthod. 2017 May-Jun;22(3):21-25. doi: 10.1590/2177-6709.22.3.021-025.oin. Review

COSTA, FO et al. *Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research*. J Oral Sci, 2009 ; 51:199–206

DAVIDIVITCH, Z et al. Neurotransmitters, cytokines and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. Dental Clinics of North America, 1988, 32: 411–435

DAVIDOVITCH, Z et al. *First and second messenger interactions in stressed* connective tissues in vivo. In: Norton L A, Burstone C J. The biology of tooth movement CRC Press, Boca Raton, 1989 pp. 97–129

DELIMA, AJ; VAN DYKE, TE. *Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid* Periodontology 2000, vol. 31, pp. 55–76, 2003

DENG, T et al. *Obesity, Inflammation, and Cancer*. Annu Rev Pathol 11, 421-449. 2016

DE ONIS, M; HABITCH, JP. *Anthropometric reference data for international use: recommendatioons from a World Health Organization Expert Committee*. Am J Clin Nutr 1996;64:650-8

DEVANOORKAR, A. et al. *Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non surgical periodontal therapy on its levels.* Dis Markers, Chichester, v. 32, n. 5, p. 289–294, 2012.

DIETZ, WH; GORTMARKER, SL. *Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents.* Pediatrics, v.75, p. 807-812, 1985.

DILSIZ, A et al. *Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement.* Angle Orthod. 2010 May;80(3):504-8. doi: 10.2319/072109- 402.1

DOLL, GM et al. *Relationship between patient discomfort, appliance acceptance and compliance in orthodontic therapy*. Journal of Orofacial Orthopedics,2000 61, 398–413.

DUDIC, A et al. *Composition changes in gingival crevicular fuid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides.* Eur J Oral Sci. 2006 Oct;114(5):416-22

EVANS, AL et al. *Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood.* J Bone Miner Res 2015; 30: 920-928

FRIEDMAN, JM; HALAAS, JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature. 1998; 395(6704):763-70

GARLET, TP et al. *Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans.* European Journal of Oral Sciences, vol. 115, no. 5, pp. 355–362, 2007

GIUCA, MR et al. *Skeletal maturation in obese patients.* American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, vol. 142, no. 6, pp. 774–779, 2012.

GIUCA, MR et al. *Evaluation of cephalometric, hormonal and enzymatic parameters in young obese subjects*. European Journal of Paediatric Dentistry, 2013 vol. 14, no. 3, pp. 175–180.

GIUCA, MR et al. *Index of Orthodontic Treatment Need in Obese Adolescents*. Int J Dent. 2015;2015:876931. doi:10.1155/2015/876931.Epub2015Apr5

GOING, SB et al. *Percent body fat and chronic disease risk factors in U.S. children and youth.* Am J Prev Med. Elsevier Inc.; 2011; 41: S77–S86. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.07.006 PMID: 21961616

GRIEVE, WG et al. *Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1b (IL-1b) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 1994 105: 369–374

GUNELI, E; GUMUSTEKIN, M; ATES,M. Possible involvement of ghrelin on pain threshold in obesity. Medical Hypotheses,2010 74, 452–454.

HAGUE, AL; BAECHLE, M. *Advanced caries in a patient with a history of bariatric surgery*. J Dent Hyg. 2008; 82(2):22

HEYWARD, V. *Asep methods recommendation: body composition assessment*. J Exerc Physiol online. 2002;1971(1):1–10.

HOLLIDAY, LS et al. *Osteoclast polarization and orthodontic tooth movement.* Orthod Craniofac Res 2009; 12: 105-112.

HOTAMISLIGIL, GS. *Inflammation and metabolic disorders.* Nature, 2006; 44(7121): 860-867

JAYACHANDRAN,T; SRINIVASAN,B; PADMANABHAN,S. *Salivary leptin levels in normal movement.* Angle Orthod. 2017 Sep;87(5):739-744. doi: 10.2319/120216-869.1. Epub 2017 May 4.

KAPOOR, P et al. *Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review.* Progress in Orthodontics, vol. 15, article 65, 2014

KARACAY, S et al. *Tumor necrosis factor-alpha levels during two different canine distalization techniques*. Angle Orthod. 2007 Jan;77(1):142-7

KELLER, A et al. *Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review.* J Periodontol. 2015 Jun;86(6):766-76. doi: 10.1902/jop.2015.140589. Epub 2015 Feb 12

KHAN, S et al. *Is overweight/obesity a risk factor for periodontitis in young adults and adolescents?: a systematic review*. Obes Rev. 2018 Jun;19(6):852-883. doi: 10.1111/obr.12668. Epub 2018 Jan 19.

KOWASHI, Y; JACCARD, F; CIMASONI, G. *Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man.* J Periodontal Res. 1980 Mar;15(2):151-8

KRISHNAN, V; DAVIDOVITCH, Z. *Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force* American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, vol. 129, no. 4, pp. 469.e1–469.e32, 2006.

KUTLU, S et al. *Effects of central and peripheral administration of leptin on pain threshold in rats and mice.* Neuro Endocrinology Letters,2003 24, 193–196

LI, LW; WRONG, HM; MC GRAFTH, CP. *Longitudinal association between obesity and periodontal diseases among secondary school students in Hong Kong: a prospective cohort study.* BMC Oral Health. 2018 Nov 20;18(1):189. doi: 10.1186/s12903-018-0659-3.

LIM, HM; LEW, KKK; TAY, DKL. *A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain*. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1995;108(6):614- 22

LITTLE, RM. *The irregularity index: a quantitative score of mandibular anterior alignment.* Am. J. Orthod., St. Louis, v. 68, no. 5, p. 554-563, Nov. 1975

LÓPEZ-SÁNCHEZ, GF et al. *Body Composition in Children and Adolescents Residing in Southern Europe: Prevalence of Overweight and Obesity According to Different International References.* Front Physiol. 2019;10:130. Published 2019 Feb 19. doi:10.3389/fphys.2019.00130

LUPPANAPORNLARP, S et al. *Interleukin-1β levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force.* European Journal of Orthodontics, Volume 32, Issue 5, October 2010, Pages 596–601

MASQUIO, DC et al. *The role of multicomponent therapy in the metabolic syndrome, inflammation and cardiovascular risk in obese adolescents.* Br J Nutr. 2015;113(12):1920–1930

MCCARTHY, HD, et al. *Body fat reference curves for children.* Int. J. Obes., 2006 30, 598–602. doi: 10.1038/sj.ijo.0803 232

MEIKLE, MC. *The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt*. Eur J Orthod. 2006 Jun;28(3):221-40. Epub 2006 May 10

MODEER, T et al. *Association between obesity, flow rate of whole saliva, and dental caries in adolescents*. Obesity. 2010;18(12):2367–73

MULYE, TP et al..*Trends in adolescent and young adult health in the United States*. J Adolesc Health 2009; 45(1): 8-24

NG, M, et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):766-81

NUNES, AMA; ABUCHAIM, ALG. *Transtornos alimentares e obesidade*. Porto Alegre: Art Med,1998

OGDEN, CL et al. *Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008*. JAMA 2010; 303(3): 242-9

OLIVEIRA, C; FISBERG, M. *Obesidade na infância e adolescência - uma verdadeira epidemia.* Arq Bras Endocrinol Metab 2003; 47(2): 107-8.

OUCHI, N et al. *Adipokines in inflammation and metabolic disease*. Nat. Rev. Immunol, 2011, 11 (2) : 85-97

PAPAGEORGIOU, SN; XAVIER, GM; COBOURNE, MT. *Basic study design influences the results of orthodontic clinical investigations*. J Clin Epidemiol. 2015 Dec;68(12):1512-22. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.008. Epub 2015 Mar 27

PIERPONT, YN et al. *Obesity and Surgical Wound Healing: A Current Review, 2014*. ISRN Obes. 2014: 638936

PITCHIKA, V et al. *Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents.* J Clin Periodontol. 2017 Apr;44(4):372-381. doi: 10.1111/jcpe.12690. Epub 2017 Feb 11.

PRADO, WL et al. *Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício.* Rev Bras Med Esporte, Niterói , v. 15, n. 5, p. 378-383, Oct. 2009.

PRIETO-ALHAMBRA, D et al. *The association between fracture and obesity is site-dependent: a populationbased study in postmenopausal women.* J Bone Miner Res 2012; 27: 294-300

REN, Y et al. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. J Periodontol. 2007 Mar;78(3):453-8

RENNIE, KL; JOHNSON, L.; JEBB, SA. *Behavioural determinants of obesity*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 19, n. 3, p. 343-358, 2005

RITCHIE, CS. *Obesity and periodontal disease.* Periodontol 2000 2007;44:154-163

SADEGHIANRIZI, A et al. *Craniofacial development in obese adolescents.* European Journal of Orthodontics, vol. 27, no. 6, pp. 550–555, 2005.

SALOOM, HF et al. *Impact of Obesity on Orthodontic Tooth Movement in Adolescents: A Prospective Clinical Cohort Study*. J Dent Res. 2017 May;96(5):547-554

SALOOM, HF et al. *The effect of obesity on orofacial pain during early orthodontic treatment with fixed appliances: a prospective cohort study*. Eur J Orthod. 2018 Jul 27;40(4):343-349. doi: 10.1093/ejo/cjx064

SALOOM, HF; CARPENTER, GH; COBOURNE, MT. *A cross-sectional cohort study of gingival crevicular fluid biomarkers in normal-weight and obese subjects during orthodontic treatment with fixed appliances.* Angle Orthod. 2019 Mar 28. doi: 10.2319/100518-719.1

SCHULZ, KF; GRIMES, DA*. Sample size calculations in randomised trials: Mandatory and mystical*. Lancet, 2005. 365(9467):1348-1353

SHIR, Y et al*. Correlation of intact sensibility and neuropathic pain-related behaviors in eight inbred and outbred rat strains and selection lines*. Pain, 2001. 90, 75–8

SAXLIN, T, et al. *Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey*. J Clin Periodontol 2011

TAIT, AH et al. *Successive Generations in a Rat Model Respond Differently to a Constant Obesogenic Environment*. PloS one vol. 10,7 e0129779. 1 Jul. 2015, doi:10.1371/journal.pone.0129779

TORENSMA, B et al. *Pain experience and perception in the obese subject systematic review (revised version).* Obesity Surgery, 2016. 26, 631–639

UEMATSU, S, et al. *Interleukin-1beta, interleukin-6, tumor necrosis factoralpha, epidermal growth factor and beta-2/ microglobulin levels are elevated in gingivalcrevicular fluid during human orthodontic tooth movement*. Journal of Dental Research, 1996 75: 562–56

UITTO, VJ. *Gingival crevice fluid- an introduction*. Periodontol 2000. 2003; 31: 9-11

VAN DER VELDEN, U. *The significance of supragingival plaque accumulation in periodontal disease*. International Journal of Dental Hygiene 4 2006 (Suppl. 1), 11–14; discussion 50–2.

VITOLO, MR. *Nutrição: da gestação ao envelhecimento.* 3. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008

WANG LY, et al*. Long-term health and economic impact of preventing and reducing overweight and obesity in adolescence.* J Adolesc Health 2010; 46(5): 467-73.

WANG, Z et al. *Leptin inhibits the differentiation of RAW264.7 macrophages into osteoclasts via depressing the expression of PPARgamma.* Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi 2015; 31: 145-148.

WHO, WHO *discussion papers on adolescence. Nutrition in adolescence - issues and challenges for the health sector*. Geneva: WHO; 2005

WHO. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. WHO, 2007

WHO. Obesity and Overweight. Available, 2017 at: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

WLODARSKI, K; WLODARSKI, P. *Leptin as a modulator of osteogenesis*. Ortop Traumatol Rehabil. 2009;11:(1–6)

WU, T. et al. *Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen*. American Journal of Epidemiology, 2000, 151, 273–282

YAN, B et al. *Obesity attenuates force-induced tooth movement in mice with the elevation of leptin level: a preliminary translational study.* American journal of translational research vol. 10,12 4107-4118. 15 Dec. 2018

YLOSTALO, P et al. *Association between body weight and periodontal infection*. J Clin Periodontol. 2008; 35(4):297-304

ZHANG, P et al. *Osteogenic response of mesenchymal stem cells to continuous mechanical strain is dependent on ERK1/2-Runx2 signaling*, International Journal of Molecular Medicine, vol. 29, no. 6, pp. 1083–1089, 2012.

ZICCARDI, P et al. *Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year.*Circulation 2002;105:804-809

Apêndices

APÊNDICE A – Termo de Assentimento

TÍTULO DO ESTUDO: **Avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina durante movimentação ortodôntica em adolescentes obesos**
PESQUISADORAS RESPONSÁVEIS: Rafaela Carolina Soares Bonato e Profa. Dra. Silvia Helena de Carvalho Sales-Peres.

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar desta pesquisa que pretendemos investigar qual a relação que pode existir entre seu estado nutricional, avaliado por meio do peso e altura, com a movimentação dentária que irá ocorrer após a colocação do aparelho nos dentes. O motivo que nos leva a estudar este assunto é que existem poucas informações relacionando o movimento dentário durante o uso de aparelho fixo com o estado nutricional, podendo colaborar com métodos e técnicas específicas para cada paciente adolescente.

Para este estudo você será avaliado em 4 momentos: antes da colocação do aparelho, 1 hora, 24 horas e 1 semana após a instalação do mesmo. Sendo realizados os seguintes procedimentos:

Antes
- Avaliação nuticional: peso e altura
- Coleta do líquido entre o dente e a gengiva com cone de papel absorvente
- Exame bucal, com sonda milimetrada e espelho, inserindo a sonda entre o dente e a gengiva (não causa dor)

1 hora depois
- Coleta do líquido entre o dente e a gengiva com cone de papel absorvente
- Você irá dar nota da dor que está sentindo nos dentes de zero (0) a dez (10)

24 horas depois
- Coleta do líquido entre o dente e a gengiva com cone de papel absorvente
- Você irá dar nota da dor que está sentindo nos dentes de zero (0) a dez (10)

1 semana depois
- Coleta do líquido entre o dente e a gengiva com cone de papel absorvente
- Você irá dar nota da dor que está sentindo nos dentes de zero (0) a dez (10)
- Moldagem os dentes inferiores (igual feito na documentação ortodôntica inicial)

Todos estes procedimentos **não** causam dor e desconforto e serão realizados na Clínica de Ortodontia da Faculdade de Odontologia de Bauru, mesmo local em que você está fazendo o tratamento ortodôntico.

Rubrica do Participante da Pesquisa :

Rubrica do Pesquisador Responsável :

Para participar deste estudo, o pai/ a mãe ou o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento livre e esclarecido. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não comprometerá o tratamento recebido na Clínica de Ortodontia na Faculdade de Odontologia de Bauru.

Este estudo apresenta risco mínimo, isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como: conversar, ler, tomar banho, etc.

Os resultados estarão a sua disposição quando finalizada a pesquisa. Seu nome ou o material que identifique a sua participação não serão liberados sem a permissão do responsável por você. Você não será identificado em nenhuma publicação, todos dados coletados nos exames serão sigilosos.

Este de termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____,
portador (a) do documento de identidade _____ (se já tiver documento), fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar deste estudo. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

_____	_____
Assinatura do (a) menor participante da pesquisa	**Rafaela Carolina Soares Bonato**

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:
Horário e local de funcionamento:
Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **14hs às 17 horas**, em dias úteis.
Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75
Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901
Telefone/FAX(14)3235-8356
e-mail: cep@fob.usp.br

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TÍTULO DO ESTUDO: **Avaliação da IL-1β, TNF-α e leptina durante movimentação ortodôntica em adolescentes obesos**
PESQUISADORAS RESPONSÁVEIS: Rafaela Carolina Soares Bonato e Profa. Dra. Silvia Helena de Carvalho Sales-Peres.

1- JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS DO ESTUDO E BENEFÍCIO

O (A) seu filho (a) ou o (a) adolescente a qual o Sr. (a) é responsável está sendo convidado (a) a participar da pesquisa acima citada, ficando a sua escolha aceitar ou não fazer parte deste projeto. E esclarecendo que a não participação na pesquisa não prejudicará o atendimento fornecido pela Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB –USP) e todos os custos serão de responsabilidade dos pesquisadores.

Esta pesquisa tem o objetivo de avaliar substâncias inflamatórias presentes no líquido entre a gengiva e o dente (fluido gengival). Para esta avaliação serão utilizados cones de papel absorventes, que serão inseridos no espaço entre o dente e a gengiva, permanecendo por 30 segundos e removidos. Será feita esta coleta antes e após 1hora, 24 horas e 1 semana da instalação do aparelho ortodôntico fixo na Clínica de Ortodontia, no mesmo local em que está sendo feito o tratamento ortodôntico. Como avaliação complementar será realizado exame bucal antes da instalação do aparelho com espelho e sonda milimetrada, a qual será inserida entre o dente e a gengiva, sem causar dor, para verificar se há presença de doença nos tecidos que ficam ao redor do dente. Será aplicada uma escala em que o paciente voluntário dará nota de zero (0) a dez (10) para a dor que estiver sentindo após 1 hora, 24 horas e 1 semana da instalação do aparelho. E após 1 semana será realizada a moldagem do arco inferior, para verificar a movimentação dentária ocorrida durante este período. Estes procedimentos levarão em média 10 minutos para serem realizados e a pesquisadora estará à disposição para qualquer dúvida. Os pacientes voluntários serão avaliados a partir das medidas antropométricas, ou seja, será feita a pesagem em balança digital e mensuração da altura. Este exame total levará em média 12 minutos. Com o objetivo de verificar se existe alguma relação entre o estado nutricional e a movimentação dentária durante o tratamento ortodôntico.

Todos os participantes receberão instruções sobre os cuidados de higiene bucal durante o tratamento ortodôntico, hábitos alimentares e dietéticos. Todos os participantes receberão profilaxia (limpeza nos dentes) nos 4 momentos em que forem avaliados. O (A) adolescente também deverá concordar em participar da pesquisa, sendo assinado por ele um termo de assentimento, onde se detalha todos os procedimentos da pesquisa. As informações obtidas nos exames e nas avaliações antropométricas são sigilosas (confidencial) e utilizadas apenas para os objetivos desta pesquisa. Caso algum detalhe não esteja claro o (a) senhor (a) poderá solicitar maiores detalhes com os pesquisadores.

Rubrica do Pesquisador Responsável :

Rubrica do Participante da Pesquisa :

2- DESCONFORTO E RISCOS POSSÍVEIS

Os riscos para os pacientes que participam desta pesquisa são mínimos. Isto porque será realizada a coleta do líquido entre a gengiva e o dente, procedimento indolor, rápido e não invasivo. Além de ser realizado exame bucal, aplicação de questionário (escala para avaliação da dor) e avaliação antropométrica, considerados procedimentos também não invasivos e os resultados serão sigilosos.

3-MÉTODOS ALTERNATIVOS

Não existem métodos alternativos com a mesma precisão diagnóstica que as avaliações propostas.

Outras informações importantes

1. Há a garantia de receber respostas a quaisquer perguntas sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.
2. Há a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem que isto traga qualquer prejuízo à continuidade do tratamento odontológico na FOB.
3. Há a segurança de que não será identificado nesta pesquisa e que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. Há a garantia de que caso haja gastos adicionais relacionados à participação na pesquisa serão devolvidos (ressarcidos) pelos pesquisadores.

Todo participante receberá uma cópia deste documento (**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)** que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d. e poderão ter acesso ao resultado final da pesquisa caso assim deseje. Também é garantido ao paciente retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem que isto traga qualquer prejuízo pessoal. É importante frisar que o paciente não será pago e não terá gasto algum ao consentir em participar da pesquisa, bem como a **Faculdade de Odontologia de Bauru** que está isento de qualquer responsabilidade na realização deste estudo. Informações de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento do estudo, para contato em caso de dúvidas: Rafaela Carolina Soares Bonato (Telefone: 14- 3235-8256); Profª. Drª. Silvia Helena de Carvalho Sales-Peres (Telefone: 14- 3235-8260); Faculdade de Odontologia de Bauru –USP - Bauru- SP; Alameda Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 CEP:17012-901. E em caso de reclamações ou denúncias entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP), à Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Vila Universitária, ou pelo telefone (14)3235-8356, e-mail: cep@fob.usp.br

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido seu filho(a) ou o(a) adolescente pelo qual é responsável , não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, DECLARA e FIRMA seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa ou seu

Rubrica do Pesquisador Responsável :

Rubrica do Participante da Pesquisa :

representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Cap. III, Art. 9º do Código de Ética Odontológica (Res. CFO-118/2012).

Por fim, como pesquisadora responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3 e IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

_____	_____
Assinatura do Pai/Mãe ou Responsável	**Rafaela Carolina Soares Bonato**

O **Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**, organizado e criado pela **FOB-USP**, em 29/06/98 (**Portaria GD/0698/FOB**), previsto no item VII da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

Horário e local de funcionamento:

Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **14hs às 17 horas**, em dias úteis.
Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75
Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901
Telefone/FAX(14)3235-8356
e-mail: cep@fob.usp.br

APÊNDICE C – Ficha de exame periodontal

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Al.Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679
Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva

***Nome:*_____*IDADE:*_____**

***Telefone:*_____ *Sexo:* ____ *Data de nascimento:*____/____/_____**

***PESO* _____ *ALTURA*_____ *IMC* _____*Percentil* _____**

EXAMES

T_0- Antes da instalação do aparelho

Exame Periodontal

VESTIBULAR LINGUAL

DENTE	Bolsa			Recessão			Bolsa			Recessão			Presença de cálculo/ sangramento	
	M	C	D	M	C	D	M	C	D	M	C	D	C	S
18														
17														
16														
15														
14														
13														
12														
11														
	Bolsa			Recessão			Bolsa			Recessão				
	M	C	D	M	C	D	M	C	D	M	C	D	C	S
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
	Bolsa			Recessão			Bolsa			Recessão				
	M	C	D	M	C	D	M	C	D	M	C	D	C	S
38														
37														
36														
35														
34														
33														
32														
31														
	Bolsa			Recessão			Bolsa			Recessão				
	M	C	D	M	C	D	M	C	D	M	C	D	C	S
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														

APÊNDICE D – Ficha da Escala Visual Analógica

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Al.Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679
Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva

Nome:_____***IDADE:***_____

Telefone:_____ ***Data de nascimento:***____/____/_____

Escala Visual Analógica para dor

Após **1 hora** da instalação do aparelho

Após **24 horas** da instalação do aparelho

Após **1 semana** da instalação do aparelho

Anexos

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da IL-1ß, TNF-alfa e leptina durante movimentação ortodôntica em adolescentes obesos

Pesquisador: Rafaela Carolina Soares Bonato

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68559617.8.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.112.083

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo para tese de doutorado sob orientação da Profa. Dra. Silvia Helena de Carvalho Sales-Peres sobre a produção de mediadores inflamatórios em pacientes adolescentes obesos comparados a eutróficos, durante a movimentação dentária ortodôntica e avaliação subjetiva da dor. O objetivo é verificar se a obesidade pode influenciar na produção de mediadores inflamatórios produzidos durante a movimentação dentária. Serão coletados o fluido crevicular gengival (FCG) com papel absorvente, o peso e altura, aplicado a escala de avaliação da dor (EVA) para respostas. Serão analisados a interleucina-1 beta (IL-1), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-) e a leptina por meio do ensaio Luminex®. A amostra será constituída por 60 adolescentes na faixa etária de 12 a 18 anos, sendo divididos em 2 grupos: Grupo Obesos (n=30) e Grupo Controle eutróficos (n=30). Serão realizados exames: antes da colocação do aparelho fixo (t0), 1 horas (t1), 24 horas (t2) e 1 semana (t3) após a colagem do aparelho fixo com os respectivos exames clínicos, além da aplicação de Escala Visual Analógica (EVA) para dor. Será realizada a análise descritiva, com médias e desvios-padrão para as variáveis estudadas. Para a comparação entre os dois grupos, será aplicado o teste de Mann-Whitney e ANOVA. Para avaliar os escores da EVA para dor ou a movimentação dentária será utilizado o teste "t" pareado. Em todos os testes serão adotados o nível de significância de 5% ($p<0,05$).

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 2.112.083

Objetivo da Pesquisa:

Verificar o efeito da obesidade na inflamação durante a movimentação dentária ortodôntica durante a instalação do aparelho ortodôntico fixo, por meio da avaliação de mediadores (da IL-1, TNF- e leptina) produzidos no fluido crevicular gengival.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Desconforto imbuído nos exames clínicos necessários não invasivos e praticados rotineiramente (exame periodontal, coleta de fluido crevicular gengival). A aplicação de Escala Visual Analógica para dor não apresenta riscos.

Benefícios:

Os participantes da pesquisa terão como benefício a profilaxia supragengival nos 4 momentos em que forem avaliados. Se houver necessidade, o participante será encaminhado para tratamento prévio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem elaborado, embasado na literatura e, segundo os autores, é inédito no sentido de pesquisar grupo de adolescentes obesos para marcadores inflamatórios na vigência de aparelho ortodôntico. Os procedimentos para a pesquisa são considerados não invasivos, levarão em média 10 minutos para serem realizados e a pesquisadora estará à disposição para qualquer dúvida. As informações obtidas nos exames e nas avaliações antropométricas serão sigilosas. O material biológico será descartado após análise. As informações pertinentes estão bem descritas no TCLE e no Termo de Assentimento, já que tratam-se de menores de idade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 07.06.2017, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores,

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 2.112.083

cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_907159.pdf	16/05/2017 20:39:19		Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	16/05/2017 20:38:09	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	16/05/2017 20:37:22	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito
Outros	questionario.pdf	16/05/2017 16:05:03	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito
Outros	Resultados.pdf	16/05/2017 16:04:03	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito
Outros	termo.pdf	16/05/2017 16:03:13	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento2.pdf	16/05/2017 16:02:00	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/05/2017 16:01:06	Rafaela Carolina Soares Bonato	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BAURU, 09 de Junho de 2017

Assinado por:
Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br