

**SHEILA ALEXANDRA BELINI NISHIYAMA**

**“POSSÍVEIS IMPACTOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE A SAÚDE  
PERIODONTAL DE INDIVÍDUOS OBESOS. DETERMINAÇÃO DO PERFIL  
MICROBIOLÓGICO E IMUNOLÓGICO”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da  
Universidade de São Paulo, para obtenção do Título  
de Doutor em Ciências.

São Paulo  
2013

**SHEILA ALEXANDRA BELINI NISHIYAMA**

**“POSSÍVEIS IMPACTOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE A SAÚDE  
PERIODONTAL DE INDIVÍDUOS OBESOS. DETERMINAÇÃO DO PERFIL  
MICROBIOLÓGICO E IMUNOLÓGICO”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Mario Julio Avila-Campos

Versão original

São Paulo  
2013

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do  
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

Nishiyama, Sheila Alexandra Belini.

Possíveis impactos da cirurgia bariátrica sobre a saúde periodontal de indivíduos obesos. Determinação do perfil microbiológico e imunológico / Sheila Alexandra Belini Nishiyama. -- São Paulo, 2013.

Orientador: Prof. Dr. Mario Julio Avila-Campos.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Microbiologia. Área de concentração: Microbiologia. Linha de pesquisa: Anaeróbios.

Versão do título para o inglês: Possible impact of bariatric surgery on periodontal health in obese subjects. Determination of microbiological and immunological profile.

1. Obesidade 2. Doença periodontal 3. Periodontopatógenos  
4. Inflamação 5. Citocinas 6. Adipocinas I. Avila-Campos, Prof. Dr. Mario Julio II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia III. Título.

ICB/SBIB0154/2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

---

Candidato(a): Sheila Alexandra Belini Nishiyama.

Título da Tese: Possíveis impactos da cirurgia bariátrica sobre a saúde periodontal de indivíduos obesos. Determinação do perfil microbiológico e imunológico.

Orientador(a): Prof. Dr. Mario Julio Avila-Campos.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou

**Aprovado(a)**

**Reprovado(a)**

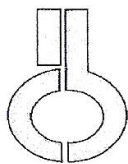
Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"  
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil  
Telefone : (55) (11) 3091.7733 telefax : (55) (11) 3091-7438  
e-mail: cep@icb.usp.br

São Paulo, 29 de outubro de 2008.

**PARECER 865/CEP**

Prezada Senhora,

Atendendo sua solicitação, a *Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do ICB*, em sua 89ª reunião realizada em 24.10.08, analisou o projeto de sua responsabilidade intitulado: "*Possíveis impactos das gastroplastias sobre a microbiota periodontal de pacientes com obesidade: determinação do perfil microbiológico e imunológico*".

Informo a V.Sa. que, após análise e discussão, o referido projeto foi **aprovado por esta Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final), de acordo com a resolução 196/06 do Conselho Nacional da Saúde, item IX.2 letra c.

O primeiro relatório deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP em **25 de outubro de 2009.**

Atenciosamente,

Prof. Dr. LUIZ VICENTE RIZZO  
Coordenador da Comissão de Ética em  
Pesquisas com Seres Humanos - ICB/USP

Ilma. Sra.  
SHEILA ALEXANDRA BELINI NISHIYAMA  
Departamento de Microbiologia  
Instituto de Ciências Biomédicas -USP

---

**Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas / USP**

Aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, em 10 de fevereiro de 1998.



São Paulo, 04 de setembro de 2009.

Ilma. Sra.  
**Dra. Sheila Alexandra Belini Nishiyama**

**Prezada Dra. Sheila Alexandra,**

Atendendo sua solicitação, a **Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP**, em sua **152ª Reunião Ordinária de 03 de setembro de 2009**, **analisou e aprovou** o seu projeto de pesquisa, intitulado: "POSSIVEIS IMPACTOS DAS GASTROPLASTIAS SOBRE A MICROBIOTA PERIODONTAL DE PACIENTES COM OBESIDADE: DETERMINAÇÃO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO E IMUNOLÓGICO".

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Claudio Jose Caldas Bresciani**  
Vice-Presidente da Comissão Ético-Científica do  
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

*A minha amada família: minha amada mãe Cida e aos meus adorados irmãos Patrícia e Bruno pelos momentos de dedicação, apoio e incentivo, possibilitando não apenas a realização desta tese, mas a minha vida pessoal e profissional.*

*Obrigada!*

## AGRADECIMENTOS

*“A gratidão é um segundo prazer, que prolonga um primeiro, como um eco de alegria à alegria sentida, como uma felicidade a mais para um mais de felicidade.”*

André Comte-Sponville.

Sou imensamente grata e feliz por poder dizer obrigada aos muitos colegas e amigos que colaboraram, apoiaram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mario Julio Avila-Campos, pela oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada por sua competência como professor, pesquisador e, principalmente, orientador. Seus ensinamentos e atitudes foram fundamentais para minha formação e me tornaram eternamente grata pelos seus ensinamentos e amizade.

Ao Prof. Dr. Ricardo Palmier Teles, por permitir que eu vivenciasse uma rica experiência pessoal e profissional ao abrir as portas do seu laboratório no Instituto Forsyth. Aprendi a respeitá-lo ainda mais, após o período que passei em Boston, suas palavras de apoio e compreensão me tornaram, sem dúvidas, uma profissional e uma pessoa melhor.

Ao meu pai Itiro Nishiyama pelo apoio e incentivo durante mais esta etapa da minha vida.

Aos meus queridos sobrinhos Arthur e Livia que compartilharam comigo momentos felizes em família, tão importantes para que eu tivesse forças para continuar.

Ao meu tio José Carlos Belini e meu cunhado Marco Antonio Nunes pelo constante apoio e incentivos nos momentos necessários.

Aos meus amigos e colegas do Laboratório de Anaeróbios: Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa, Aline Ignácio da Silva, Gisela de Souza Pereira, Luis Antonio Llanco Albornoz, Miriam Rodriguez Fernandes, Naiane Samira Souza Cardoso, Tania Alen Coutinho, Thais C. Wahasugui, Victor Rafael Castillo Merino e Viviane Aparecida Arenas Rodrigues, pela amizade sincera e colaboração durante todos os anos de convivência.



À Dra. Viviane Nakano Katz pela amizade e apoio durante toda a minha trajetória na pós-graduação.

Aos funcionários do Laboratório de Anaeróbios, Zulmira Alves de Souza e Márcia Harumi Fukugaiti, pelo apoio técnico e amizade.

Ao Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez-Meléndez, do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, pela ajuda e sugestões que muito enriqueceram este trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Faveri e à Dra. Maria Josefa Mestnik pelo treinamento dos exames clínicos realizados na Clínica de Periodontia da Universidade de Guarulhos-SP.

Aos professores Dr. Arthur Garrido Junior e Dr. Marco Aurélio Santo pela disponibilidade em ajudar e abrir as portas da clínica de obesidade vinculada ao Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo/HC-USP.

Aos funcionários da Clínica Odontológica, Laboratório de Análises Clínicas e Clínica de Nutrição da Faculdade Ingá, pela colaboração durante a realização dos exames clínicos e coletas de amostras em Maringá-PR, mas principalmente pela sincera vontade de ajudar.

À minha amiga Cinthia Regiane Kotaka por me incentivar a começar a pós-graduação em Microbiologia anos atrás, quando tudo começou, meu muito obrigada por iluminar meu caminho.

À Dra. Flavia Teles do Instituto Forsyth, pelo acolhimento e amizade, além das inteligentes sugestões e apoio durante a realização deste trabalho.

Às técnicas de laboratório do Instituto Forsyth que tanto me ajudaram e ensinaram no período que lá estive: Lynn Martin, Michelle Patel, Tina Yaskel, Daniel Nguyen e à colega de Geisla Soares pela ajuda durante meus primeiros meses no Instituto Forsyth.

Aos meus amigos em Boston: Alice Spitz, Francisco Groppo, Mônica Groppo, Sabrina Zani, Bruno Herrera, Marcelo Freire, Ana Cristina Andrada e Luciano Andrada, meus agradecimentos pelos momentos felizes, de companherismo e amizade, tornado meus dias em Boston mais brasileiros.

Ao meu anjo da guarda John Cuocco, pela apoio e amizade, por nunca me deixar sentir sozinha e ser minha família em Boston

Às Secretárias do Departamento de Microbiologia, Gisele da Graça Santana, Alice Shimabuku, Naide Farripas e Ana Maria Amaral, por seus préstimos, amizade e dedicação.

Aos funcionários do Serviço de Biblioteca do ICB pela ajuda e gentileza no atendimento na revisão desta tese.

À FAPESP, pela bolsa de estudos, possibilitando a realização do Curso de Pós-graduação e elaboração deste trabalho.

*“O espírito foi criado simples e ignorante; é preciso, pois, para chegar às esferas felizes, que se eleve em ciência e em sabedoria, e é somente na adversidade que adquire um coração elevado e compreende melhor a grandeza de Deus.”*  
(Allan Kardec)

## RESUMO

NISHIYAMA, S. A. B. **Possíveis impactos da cirurgia bariátrica sobre a saúde periodontal de indivíduos obesos.** Determinação do perfil microbiológico e imunológico. 2013. 92 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo no organismo, promovendo uma série de alterações metabólicas que podem impactar na saúde bucal. Embora os mecanismos pelos quais a composição corporal possa afetar o periodonto não são totalmente compreendidos, uma possível variação da microbiota residente bucal e a participação do tecido adiposo na produção de mediadores envolvidos na inflamação, apontam para semelhanças na fisiopatologia da obesidade e das doenças periodontais. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a microbiota subgingival pela técnica de Checkerboard e o perfil de citocinas por imunoensaio com princípio sanduíche baseado na tecnologia fluxometria do fluido gengival e soro em indivíduos não obesos; e em indivíduos com obesidade, antes e após cirurgia bariátrica. Diferenças na microbiota bucal foram observadas entre não obesos e obesos para 19 espécies bacterianas, particularmente *E. corrodens* que apresentou diferenças significativas em obesos ( $7.35 \pm 5.93$ ), com consequente redução após a perda de peso ( $5.41 \pm 6.23$ ). As citocinas IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-13e IL-17 apresentaram diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) quando não obesos e obesos foram comparados, com a IL-1 $\beta$  e IL-17 diminuindo significativamente após a redução de peso ( $p < 0,05$ ). Das citocinas no soro, a IL-6, TNF- $\alpha$ , e leptina apresentaram concentrações mais elevadas nos obesos, com exceção da adiponectina que apresentou concentrações menores nesses indivíduos. Após a cirurgia todas as citocinas analisadas no soro apresentaram queda, sendo estatisticamente significante para IL-6, TNF- $\alpha$ , NGF, leptina, HGF, adipina, e PAI-1. A adiponectina apresentou comportamento inverso, aumentando gradativamente com a redução de peso. Dessa forma, a obesidade é caracterizada não só pelo aumento de peso do paciente, mas por inúmeras alterações sistêmicas desencadeadas pelo excesso de tecido adiposo. Embora o impacto seja limitado na cavidade bucal, a obesidade promove alterações na microbiota subgingival quanto na resposta imunológica local. Também, o controle preventivo da obesidade ou mesmo por intervenção cirúrgica para os casos mais complexos, pode favorecer a saúde bucal, assim como do organismo do indivíduo.

**Palavras-chave:** Obesidade. Doença periodontal. Citocina. Adipocina. Inflamação. Periodontopatógenos.

## ABSTRACT

NISHIYAMA, S. A. B. **Possible impact of bariatric surgery on periodontal health in obese subjects.** Determination of microbiological and immunological profile. 2013. 92 f. Thesis (PhD in Microbiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Obesity is a chronic multifactorial disease characterized by the accumulation of adipose tissue in the body, promoting a series of metabolic changes impacting the oral health. Although, the mechanisms by which body composition can affect the periodontium are not fully understood; since possible alterations of the oral microbiota and adipose tissue on mediators involved in inflammation, appear to be similar in the obesity pathophysiology and periodontal diseases. In this study, the subgingival microbiota and the cytokines profile in non-obese and obese patients in different time after bariatric surgery were evaluated. The subgingival microbiota was evaluated by using a Checkerboard technique and the cytokines profile by using an immunoassay based on the flowmetry. Differences were observed in the oral microbiota between non-obese and obese for 19 bacterial species, particularly *E. corrodens* that showed statistically significant differences ( $7.35 \pm 5.93$ ), with a consequent weight loss ( $5.41 \pm 6.23$ ). Cytokines IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-13 e IL-17 showed statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) when non-obese and obese patients were compared to IL-1 $\beta$  and IL-17 with significant weight reduction ( $p < 0.05$ ). IL-6, TNF- $\alpha$ , and leptin concentrations were higher in obese than non-obese, except for adiponectin showing low values. After surgery all analyzed cytokines were decreased with statistically significant values for IL-6, TNF- $\alpha$ , NGF, leptin, HGF, adiponectin, and PAI-1. In addition, adiponectin was gradually increasing with reducing weight. In the obesity process there is increase in weight, as well as systemic changes triggered by excess of adipose tissue, although the impact in the oral cavity is limited, but the produced changes in subgingival microbiota and immune response can be observed. Também, o controle preventivo da obesidade ou mesmo por intervenção cirúrgica para os casos mais complexos, pode favorecer a saúde bucal, assim como do organismo do indivíduo. The obesity preventive control or surgical intervention in complex patients could be promote the oral and body health.

**Keywords:** Obesity. Periodontal disease. Periodontopathogens. Inflammation. Cytokine. Adipokine.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIA – Análise de bioimpedância elétrica

CAA- Células apresentadoras de antígenos

CD– *Cluster differentiation*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

emp – Erro médio percentual

epm – Erro padrão da medida

GM-CSF - Fator estimulante de colônias

HGF – Fator de crescimento de hepatócitos

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Ig- Imunoglobulina

IL- Interleucina

IMC- Índice de massa corporal

INF – Interferon

IPV - Índice de placa visível

ISG - Índice de sangramento gengival

LPS – Lipopolissacarídeo

M – Fenótipo de magrófagos

MCP-1 – Proteína quimioatrativa de monócitos 1

MHC- Complexo principal de histocompatibilidade

MM – Metaloproteinases

NCI - Nível clínico de inserção

NF- $\kappa$ B – Fator de transcrição nuclear kappa B

NGAL – Gelatinase de neutrófilos

NGF – Fator de crescimento neural

NK- Natural killer

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAI-1 – Inibidor do ativador de plasminogênio 1

PCR- Proteína C reativa

PS - Profundidade de sondagem

RANKL - Fator nuclear kappa B ligante

SC – Sistema complemento

SS - Sangramento na sondagem

TAB – Tecido adiposo branco

TAM – Tecido adiposo marrom

TGF- $\beta$  – Fator de crescimento e transformação beta

T<sub>H</sub>- Células T “helper”

TLR – Receptor *toll like*

TNF- Fator de necrose tumoral

Tregs – Células T reguladoras

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Cirurgia bariátrica, técnica de derivação gástrica em Y de Roux.....	41
<b>Figura 2</b> - Esquema de coleta de amostras clínicas subgingivais em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em diferentes tempos.....	46
<b>Figura 3</b> - Aparelho de Bioimpedância (Biodynamics® Modelo 450 - TBW).....	47
<b>Figura 4</b> - Tiras de papel filtro (Periopaper®). Coleta das amostras de fluido gengival.....	49
<b>Figura 5</b> - Aparelho Periotron 8000™ (Oraflow Inc., New York, NY, EUA).....	49
<b>Figura 6</b> - Minislots 30 (Immunetics, Cambridge, MA, EUA).....	52
<b>Figura 7</b> - Mini Blotter 45 (Immunetics, Cambridge, MA, EUA).....	52
<b>Figura 8</b> - Membrana de hibridização DNA-DNA pelo método de Checkerboard.....	52



## LISTA DE FLUXOGRAMA

<b>Fluxograma 1</b> - Etapas para realização da técnica de Checkerboard DNA-DNA hibridização.....	51
<b>Fluxograma 2</b> - Etapas realizadas na técnica de fluxometria Luminex® xMAP.....	55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Relação das cepas de referência utilizadas para confecção das sondas de DNA.....	53
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas periodontais e de IMC dos pacientes examinados no Grupo I ( $18,5 < \text{IMC} \leq 24,9$ ) e no Grupo II ( $\text{IMC} \geq 40$ ).....	57
<b>Tabela 3</b> - Características clínicas periodontais e de IMC dos pacientes examinados no Grupo II (obesos) em diferentes momentos ( $T_0, T_1, T_2$ e $T_3$ ).....	58
<b>Tabela 4</b> - Análise microbiológica das amostras subgingivais de pacientes não obesos e obesos por Checkerboard (hibridização DNA-DNA).....	61
<b>Tabela 5</b> - Determinação bacteriana por Checkerboard em amostras subgingivais de pacientes obesos e não obesos durante 12 meses.....	63
<b>Tabela 6</b> - Valores médios em pg/mL de citocinas nas amostras de fluido gengival de pacientes não obesos e obesos.....	64
<b>Tabela 7</b> - Valores médios em pg/mL da concentração de citocinas em amostras de fluido gengival dos pacientes obesos examinados em diferentes momentos ( $T_0, T_1, T_2$ e $T_3$ ).....	65
<b>Tabela 8</b> - Valores médios em pg/mL da concentração de citocinas em amostras de soro dos pacientes não obesos e obesos.....	66

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Porcentagem de sítios com profundidade de sondagem $\leq 3\text{mm}$ e $> 3\text{mm}$ em pacientes não obesos e obesos.....	59
<b>Gráfico 2</b> - Porcentagem de gengivite em pacientes obesos examinados em diferentes tempos ( $T_0$ , $T_1$ , $T_2$ e $T_3$ ).....	59
<b>Gráfico 3</b> - Porcentagem de bolsas com profundidade de sondagem $> 3\text{mm}$ em pacientes obesos examinados em diferentes tempos ( $T_0$ , $T_1$ , $T_2$ e $T_3$ ).....	60
<b>Gráfico 4</b> - Valores médios das 40 espécies bacterianas subgengivais detectadas em pacientes não obesos e obesos durante 12 meses após a cirurgia bariátrica.....	62
<b>Gráfico 5</b> - Valores médios em pg/mL da concentração de citocinas em soro dos pacientes obesos examinados em diferentes tempos ( $T_0$ , $T_1$ , $T_2$ e $T_3$ ).....	67

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2 ANÁLISE DA LITERATURA</b> .....	25
<b>2.1 Obesidade</b> .....	25
<b>2.2 Tecido adiposo</b> .....	26
<b>2.3 Fatores de risco associados à obesidade</b> .....	28
2.3.1 Fator genético.....	28
2.3.2 Consumo e gasto calórico.....	28
2.3.3 Microbiota residente intestinal.....	29
<b>2.4 Inflamação e obesidade</b> .....	30
2.4.1 <i>Adipocinas</i> .....	31
2.4.1.1 <i>Adiponectina</i> .....	31
2.4.1.2 <i>Leptina</i> .....	32
2.4.1.3 <i>Resistina</i> .....	33
2.4.1.4 <i>Adipsina</i> .....	33
2.4.1.5 <i>Fator de crescimento de hepatócitos (HGF)</i> .....	34
2.4.2 <i>Citocinas</i> .....	34
2.4.2.1 <i>Interleucina 1 beta (IL-1<math>\beta</math>)</i> .....	34
2.4.2.2 <i>Interleucina 6 (IL-6)</i> .....	35
2.4.2.3 <i>Interleucina 8 (IL-8)</i> .....	35
2.4.2.4 <i>Interleucina 10 (IL-10)</i> .....	36
2.4.2.5 <i>Interleucina 13 (IL-13)</i> .....	36
2.4.2.6 <i>Interleucina 17 (IL-17)</i> .....	36
2.4.2.7 <i>Fator de necrose tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</i> .....	37
2.4.2.8 <i>Fator de crescimento neural (NGF)</i> .....	37

2.4.2.9 Inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1).....	38
2.4.2.10 Lipocalina-2 (Lipocalina/NGAL).....	38
<b>2.5 Tratamento da obesidade - Cirurgia bariátrica.....</b>	<b>39</b>
<b>2.6 Doenças periodontais e obesidade.....</b>	<b>41</b>
<b>3 OBJETIVO.....</b>	<b>45</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>46</b>
4.1 Pacientes.....	46
4.2 Determinação do IMC, da massa magra/gorda e porcentagem de água corporal.....	47
4.3 Monitoramento clínico da saúde periodontal.....	48
4.4 Coleta do fluido gengival e soro para análise das citocinas.....	48
4.5 Análise microbiológica pela da técnica do Checkerboard DNA-DNA hibridização.....	50
4.6 Determinação qualitativa e quantitativa das citocinas.....	54
4.7 Análise estatística.....	54
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>68</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>93</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICE B – Ficha de avaliação.....</b>	<b>96</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, ocasionando diversas complicações metabólicas, sistêmicas e aumento da morbidade/mortalidade dos indivíduos acometidos. Na prática, a obesidade é geralmente quantificada pelo índice de massa corporal (IMC), determinada pela relação peso (Kg)/altura<sup>2</sup> (metros), sendo classificado em obesidade quando o IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> e obesidade mórbida quando o IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (GUILLAUME, 1996; KERN et al., 1995; KOLPEMAN, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Nos últimos anos o aumento de indivíduos obesos, tanto adultos quanto crianças, tem sido motivo de preocupação para as autoridades, sendo atualmente considerado um dos mais importantes problemas de saúde pública em vários países. No Brasil este quadro também vem crescendo alarmantemente na população e particularmente entre crianças, levando as autoridades à implementação de programas de combate da obesidade infantil, sendo principalmente de caráter educativo/preventivo nas escolas, incluindo-se o controle da qualidade de alimentos oferecidos nas merendas ou comercializados nas cantinas. Isto, também envolve a indústria alimentícia, as propagandas e publicidade de alimentos, na Mídia, visando promover uma alimentação saudável, ao lado do incentivo às atividades físicas (REIS et al., 2011).

É reconhecido que o acúmulo de tecido adiposo está diretamente relacionado ao maior risco para desenvolver diversas doenças, tais como as cardiovasculares, diabetes tipo 2, alterações gastrointestinais e hepáticas, vários tipos câncer, apneia do sono e complicações ortopédicas, além de problemas psicossociais, comprometendo a qualidade de vida desses indivíduos (IRIGARAY et al., 2007; KOPELMAN, 2000; WOLF; COLDITZ, 1996)

Pacientes apresentando obesidade, particularmente, obesidade mórbida tendo comprometimento da saúde e histórico de insucesso ao tratamento convencional, são indicadas as cirurgias bariátricas, visando a redução do estômago e/ou da capacidade de absorção de nutrientes, com consequente perda de peso corporal. Dentre as cirurgias bariátricas a técnica derivação gástrica em Y de *Roux* (CAPELLA; CAPELLA, 2002) é a mais indicada, que visa a redução do volume gástrico e diminui a absorção de nutrientes no intestino. Esse processo reduz drasticamente as comorbidades, melhorando também a qualidade de vida desses indivíduos (MARTINS-FILHO et al., 2008; SEGAL; FANDIÑO, 2002; SUGERMAN et al., 1992).

Estudos têm sugerido alguma associação entre a microbiota bucal, resposta imunológica e os efeitos próprios da obesidade. Relatos da literatura têm mostrado elevada prevalência das doenças periodontais em indivíduos obesos (GENCO et al., 2005; NISHIMURA; MURAYAMA, 2001; SAITO et al., 2001). Sabe-se que a cavidade bucal apresenta uma complexa comunidade microbiana que ainda não está totalmente caracterizada (STARKE et al., 2006). Entretanto, estima-se que aproximadamente 700 espécies bacterianas entre elas gram-positivas e gram-negativas, facultativas e anaeróbias estritas, além das espiroquetas, estão presentes nos diversos nichos bucais, em número bastante variado (PASTER et al., 2001; SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1994; WILSON et al., 1997).

Socransky et al. (1998) agruparam algumas espécies bacterianas bucais em complexos microbianos (amarelo, verde, laranja, vermelho, azul, roxo e cinza), tentando classificá-los segundo a participação nos estados de saúde e doença. Esses microrganismos convivem em equilíbrio com o hospedeiro e em situações de desequilíbrio podem se tornar patógenos oportunistas, iniciando alguns processos infecciosos, tais como as doenças periodontais (SLOTS, 2007), endocardite bacteriana (BERBARI et al., 1997), pneumonia (SAKAMOTO et al., 2002), osteomielite, abscessos superficiais e profundos (ROUSÉE et al., 2002).

As espécies bacterianas envolvidas no desenvolvimento da maioria dos processos que acometem o periodonto, predominantemente bactérias anaeróbias gram-negativas, estão localizadas em biofilmes subgingivais complexos (KATZ et al., 1999). Aproximadamente 30 espécies bacterianas estariam associadas à patogênese das doenças periodontais, sendo as mais estudadas: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Dialister pneumosintes*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* e *Selenomonas sputigena* (DOAN et al., 2000; PIOVANO, 1999; TANNER et al., 2002).

A resposta inflamatória desencadeada por esses periodontopatógenos desempenha um importante papel na destruição dos tecidos ao redor dos dentes, promovendo desde um processo reversível de inflamação gengival (gengivites), até uma maior agressão tecidual, com destruição do ligamento de suporte e reabsorção do osso alveolar (periodontites). As doenças periodontais são processos infecciosos e inflamatórios crônicos, desencadeados pelas interações entre os microrganismos e os componentes da imunidade inata, celular e humoral, o que tem tornando as doenças periodontais as mais significativas causas de perda de dentes em adultos, e a mais prevalente patologia óssea em humanos (GARLET et al., 2006; KATZ et al., 1999).

Vários estudos têm associado as alterações do sistema imunológico que ocorrem na obesidade com o risco elevado de desenvolver doenças periodontais. Além disso, alguns autores têm avaliado possíveis diferenças na microbiota bucal de obesos e não obesos, como já observado com relação à microbiota intestinal (GENCO et al., 2005; GOODSON et al., 2009). Sabe-se que, na obesidade há um aumento significativo dos níveis circulantes de mediadores inflamatórios, devido à maior atividade dos adipócitos. Essas células são capazes de secretar moléculas específicas do tecido adiposo que estão envolvidas no controle energético metabólico, como a leptina, resistina e adiponectina. Também, produzem citocinas pró- e anti-inflamatórias, quimiocinas, fatores do complemento e proteínas da fase aguda da inflamação, tais como, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 e IL-17), adipsina, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), lipocalina-2/NGAL e proteína C reativa (PCR), importantes na regulação metabólica e inflamatória (BASTARD et al., 2006; BLÜHER, 2012; FAROOQI et al., 2002).

Além disso, tem sido observada uma elevada infiltração de macrófagos no tecido adiposo, que se torna cada vez maior quanto mais elevado é o IMC e o tamanho de seus adipócitos (PALMING et al., 2006). Assim, os macrófagos apresentam funções importantes na imunidade, como células de limpeza, sendo participantes iniciais da imunidade inata e contribuindo com a imunidade adquirida. Soma-se a isto a capacidade de fagocitar agentes estranhos, liberar peptídeos com atividade antimicrobiana e apresentar antígenos aos linfócitos, contribuindo também, com a maior liberação de citocinas em indivíduos obesos, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (FANTUZZI, 2005), ocasionando, dessa forma, um grande impacto na resposta imunológica dos indivíduos obesos, podendo favorecer o desenvolvimento de processos infecciosos (AMAR et al., 2007).

No periodonto o equilíbrio da resposta de defesa é mantido pelos níveis de diferentes citocinas, sintetizadas pelos de linfócitos T auxiliares (CD4) T<sub>H1</sub> e T<sub>H2</sub> (GEMMELL et al., 2002; MAJORI et al., 2000). Alguns fatores podem determinar o grupo de citocinas predominantes durante a resposta de defesa no tecido periodontal como, por exemplo, natureza e níveis de antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (CAAs), hormônios e os tipos de citocinas locais circulantes (CUTLER; JOTWANI, 2006; FEILI-HARIRI et al., 2005). Na obesidade ocorre uma disfunção da resposta inflamatória, devido ao desequilíbrio entre as citocinas, pois há uma maior participação dos adipócitos e dos macrófagos presentes no tecido adiposo que podem influenciar na polarização da resposta imunológica (GENCO et al., 2005; WEISBERG et al., 2003).



Vários métodos têm sido aplicados para avaliar qualitativa e quantitativamente as alterações microbianas e de citocinas durante o desenvolvimento das lesões periodontais. No entanto, a maioria das técnicas é laboriosa e de elevado custo, principalmente para a análise quantitativa, dificultando a caracterização desses dois modelos de resposta nas lesões periodontais (ITO et al., 2005). Além disso, estudos visando encontrar alguma relação entre a obesidade e as doenças periodontais, ainda são escassos, particularmente quando se procura conhecer os efeitos produzidos pela cirurgia bariátrica sobre a microbiota bucal, periodonto e sistema imunológico. Assim, o monitoramento qualitativo e quantitativo de bactérias bucais, especialmente, dos periodontopatógenos e da produção de citocinas em pacientes antes e após cirurgias bariátricas permitirá uma melhor compreensão da relação entre obesidade e as doenças periodontais.

## 2 ANÁLISE DA LITERATURA

### 2.1 Obesidade

A obesidade como doença crônica multifatorial é caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo no organismo, fruto da associação de fatores genéticos e ambientais que determinam o balanço energético positivo, ou seja, com geração de calorías superiores ao gasto corporal, resultando no aumento em número e tamanho dos adipócitos e, conseqüentemente, no ganho de peso (KOLPEMAN, 2000).

Segundo recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), o acúmulo excessivo de gordura pode ser determinado matematicamente pela seguinte fórmula:  $IMC = P (Kg)/A^2(m)$ , onde IMC é o índice de massa corporal, P é o peso e A é a altura. Por essa fórmula os indivíduos podem ainda ser classificados como magros ( $IMC < 18,5$ ); peso normal ( $18,5 \geq IMC \leq 24,9$ ); sobrepeso ou grau I ( $25,0 \geq IMC \leq 29,9$ ); obesidade ou grau II ( $30 \geq IMC \leq 39,9$ ); e obesidade mórbida ou grau III ( $IMC \geq 40$ ) (WHO, 2012). Embora os valores de IMC sejam indicados pela OMS para definir obesidade, pela sua praticidade e baixo custo, este índice não reflete necessariamente uma elevada porcentagem de massa gorda (tecido adiposo), pois pode ser influenciado pela massa muscular, relacionada com características genéticas, idade, gênero e prática de exercícios dos indivíduos. As principais alterações observadas na obesidade estão associadas ao excesso de tecido adiposo, assim métodos mais precisos, como o de bioimpedância, que consiste na passagem de uma corrente de baixa intensidade pelo organismo, permitem uma melhor avaliação da relação massa magra/massa gorda no organismo (GIBSON et al., 2012).

Nas últimas décadas a obesidade tem aumentado significativamente, caracterizando-se como uma epidemia que afeta milhões de indivíduos no mundo. Em 2008, cerca de 300 milhões de mulheres e 200 milhões de homens já eram classificados como obesos e esses valores só têm aumentado. Estimativas demonstram que o número de obesos dobrou desde 1980 até os últimos levantamentos oficiais em 2008, atingindo indivíduos cada vez mais jovens, especialmente a partir dos 5 anos de idade. No Brasil o quadro não é diferente, a obesidade já é observada em 12,4% dos homens, 16,9% das mulheres e, aproximadamente, uma a cada três crianças, entre 5 a 9 anos apresentam sobrepeso ou obesidade, sem distinção de classe social. Atualmente, a obesidade é considerada um problema de saúde pública, sendo responsável pela morte de 2,8 milhões de pessoas/ano (IBGE, 2010; WHO, 2012).

Vários fatores de risco têm sido associados à obesidade, como o maior consumo de calorias na dieta, inatividade física com consequente redução de consumo calórico, fatores genéticos e o desequilíbrio do tecido adiposo na produção de adipocinas, proteínas responsáveis pelo balanço energético e pelas alterações metabólicas e imunológicas. É reconhecido que o aumento gradativo de peso acarreta múltiplos efeitos ao corpo humano e implica em uma série de patologias (comorbidades), comprometendo a qualidade de vida e a longevidade dos indivíduos afetados. A hipertensão, dislipidemia, *Diabetes mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, síndrome da apneia do sono, doenças tromboembólicas, alterações na vesícula biliar, desordens musculoesqueléticas, como as osteoartrites, alguns tipos de câncer (endometrial, pulmões e cólon intestinal) e alergias, estão entre as comorbidades associadas ao ganho excessivo de peso (HERSOUG; LINNEBERG, 2007; MALNICK; KNOBLER, 2006). Algumas evidências também sugerem que a obesidade pode elevar o risco às infecções, incluindo as nosocomiais, pós-cirúrgicas, respiratórias, gastrointestinais, urogenitais, de pele, ossos e articulações, além das bucais como cárie e doenças periodontais (CHIU; DIMARCO; PROKOP, 2013; DAHIYA; KAMAL; GUPTA, 2012; FALAGAS; KOMPOTI, 2006; LARSSON et al., 1995)

Alterações observadas na imunidade desses indivíduos, como síntese e liberação exagerada de fatores pró-inflamatórios, formação de trombos, deficiência na produção de leptina e alterações na disponibilidade de arginina e glutamina podem explicar essa maior susceptibilidade às infecções. O conhecimento dos fatores associados à susceptibilidade dos indivíduos obesos as infecções é fundamental para o estabelecimento de condutas especiais no tratamento desses pacientes em casos de infecções bacterianas e virais (BEARDEN; RODVOLD, 2000; BLANC et al., 2005; ROMERO-GOMEZ et al., 2005).

Medidas preventivas e educativas são a melhor estratégia para combater a obesidade e, conseqüentemente, todas as comorbidades associadas ao excesso de peso. Hoje a obesidade é a segunda causa de morte, atrás apenas do tabagismo, passível de prevenção. Orientações sobre a qualidade e a frequência da dieta, incentivo e acessibilidade às atividades físicas são medidas simples e eficientes no combate a essa epidemia global (WHO, 2012).

## **2.2 Tecido adiposo**

O tecido adiposo, presente em maiores proporções no obeso, se distribui ubiqüamente pelo organismo mostrando grande plasticidade ao longo da vida e é composto por adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais, fibras nervosas e infiltrado de macrófagos. Inicialmente, o

tecido adiposo foi considerado apenas um reservatório de lipídios e energia, todavia, já é reconhecido como um importante órgão endócrino, responsável por regular mecanismos autócrinos e parácrinos, como modular a liberação de insulina e o balanço energético, promover o isolamento térmico, além de proteção física de alguns órgãos como, por exemplo, os rins. O tecido adiposo pode ainda ser dividido em tecido adiposo marrom (TAM) e tecido adiposo branco (TAB), devido as suas características metabólicas, endócrinas e armazenamento de gordura diferenciadas (EL-KADRE; TINOCO, 2013; FANTUZZI, 2005).

O TAM está envolvido exclusivamente na termogênese, ou seja, é responsável pela queima de gordura para produzir calor, especialmente em neonatos, e sua presença está inversamente relacionada ao IMC (MACOTELO et al., 2012). O TAB, por sua vez, representa a maior parte do tecido adiposo, positivamente associado ao aumento de peso, é capaz de secretar um amplo espectro de peptídios e não peptídios que permitem uma interação entre o tecido adiposo e outros tecidos do organismo, incluindo proteínas associadas ao metabolismo de triglicerídeos, colesterol, prostaglandinas, hormônios esteróides, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), fator de crescimento e transformação beta (TGF- $\beta$ ) e adipocinas (adiponectina, leptina, adiposina e resistina), bem como citocinas (TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , IL-6 e IL-8 entre outras) e quimiocinas (proteína quimioatrativa de monócitos-1/MCP-1) (EL-KADRE; TINOCO, 2013; HAUNER, 2004).

Na obesidade, o tecido adiposo apresenta mais adipócitos e o tamanho dessas células é maior, podendo alcançar um diâmetro de 120  $\mu\text{m}$ , enquanto as células de gordura de indivíduos não obesos têm um diâmetro médio de 70  $\mu\text{m}$ . A infiltração de macrófagos no tecido adiposo também é significativamente superior em indivíduos obesos, pois é positivamente relacionada ao IMC e ao tamanho dos adipócitos (HAUNER, 2004; WELLWN; HOTAMISLIGIL, 2003). Os macrófagos são considerados os principais produtores de citocinas na obesidade, podendo apresentar dois fenótipos diferentes: M1 e M2, com o fenótipo M1 secretando citocinas pró-inflamatórias ( $T_H1$ ), incluindo a IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , enquanto que o fenótipo M2 produzem citocinas anti-inflamatórias ( $T_H2$ ), incluindo a IL-4, IL-10 e IL-13, associadas à imunossupressão e ao remodelamento tecidual. Na obesidade há um predomínio de macrófagos M1, colaborando com o quadro inflamatório. Entretanto, com a redução de peso há uma alteração do fenótipo dos macrófagos para M2, promovendo uma produção mais elevada de citocinas anti-inflamatórias, redução no número de macrófagos infiltrados e melhora do quadro inflamatório (CANCELLO et al., 2005; LANGOUCHE, et al., 2011; LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007; ZEYDA; STULNING, 2007).

## 2.3 Fatores de risco associados à obesidade

### 2.3.1 Fator genético

A obesidade não é considerada uma simples desordem de peso, mas um grupo de condições heterogêneas associadas às múltiplas causas que interagem e acarretam o excesso de tecido adiposo no organismo. As características genéticas do indivíduo podem atenuar ou exacerbar os demais fatores de risco associados à obesidade, mas não são suficientes para explicar o desenvolvimento da doença. Alguns genes têm sido relacionados à maior susceptibilidade no ganho de peso, incluindo aqueles associados a importantes receptores nos mecanismos da termogênese e os envolvidos no controle do apetite como receptores de leptina (FAROOQI; O'RAHILLY, 2006; KOLPEMAN, 2000).

Embora não haja dúvidas sobre a importância da genética na determinação do peso corporal humano, o aumento significativo no número de indivíduos obesos ao longo dos últimos anos não pode ser atribuído unicamente às variações genéticas. Infelizmente, a caracterização genética no processo da obesidade é complexa, devido ao caráter poligênico, determinando a maioria das alterações do metabolismo basal e a resposta a dietas mais calóricas (BAJZER; SEELEY, 2006; HEDEBRAND et al., 2013).

### 2.3.2 Consumo e gasto calórico

Diversas evidências demonstram a capacidade do corpo humano de controlar o equilíbrio entre o consumo e gasto de calorias, a qual está associada à habilidade do cérebro em monitorar a quantidade de gordura corporal através de alterações dos níveis circulantes de hormônios como, por exemplo, leptinas e adiponectinas, produzidas pelo próprio tecido adiposo (BASSI et al., 2012; SCHINZARI et al., 2013). Entretanto, tem se tornado cada mais frequente observar em indivíduos desequilíbrios no balanço energético, devido à ingestão de alimentos com elevado percentual calórico, como lipídios saturados, açúcares e alimentos refinados associados aos novos hábitos de vida, de trabalho e a falta de exercícios físicos, que reduziram o gasto energético, resultando no ganho de peso e em alguns casos levando à obesidade. Alterações no consumo e gasto calórico que excedam à produção de calorias ao menos em 1%, mas que são mantidas ao longo de anos, já podem ocasionar o aumento do peso corporal dos indivíduos (BAJZER; SEELEY, 2006; HILL, 2006).

Alguns estudos recentes têm sugerido que diferenças na microbiota intestinal de indivíduos obesos pode estar relacionada ao ganho no balanço energético e contribuir, mesmo que levemente com a obesidade. Acredita-se que dietas mais calóricas podem promover alterações da microbiota intestinal, pois a ingestão de calorias em excesso promove a proliferação de bactérias do filo *Firmicutes*, que permitem extração de nutrientes com maior eficiência. A utilização de probióticos, especialmente *Lactobacillus*, *Enterococcus* *Bifidobacterium*, comumente definidos como microrganismos benéficos à mucosa intestinal, têm sido associados às dietas, na forma de iogurtes ou outros alimentos fermentados. Estudos recentes, utilizando cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* têm demonstrado que esses microrganismos podem reduzir a adiposidade, peso corporal e ganho de peso, sugerindo-se que algumas dessas espécies poderiam ser utilizadas no tratamento da obesidade humana sem alguma comprovação definitiva (KOOTTE et al., 2012; KOVATCHEVA-DATCHARY; ARORA, 2013; MEKKES et al., 2013).

### 2.3.3 Microbiota residente intestinal

Aproximadamente de 10 a 100 trilhões de microrganismos habitam o intestino de um humano adulto, os quais desempenham funções para a atividade normal intestinal e manutenção da saúde dos indivíduos (BÄCKHED et al., 2005). É reconhecido que a microbiota residente intestinal desempenha um importante papel no metabolismo e geração de energia, e as bactérias que colonizam o intestino são capazes de sintetizar vitaminas (biotina, ácido fólico, tiamina, vitamina B12 e vitamina K), e fermentar carboidratos indigeríveis (fibras) a partir da dieta. Basicamente, dois filos bacterianos são dominantes na composição da microbiota intestinal humana, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. As espécies que compõem o filo *Bacteroidetes* são gram-negativas, apresentam formato de bacilos ou cocobacilos, anaeróbios, sacarolíticos, não formadores de esporos, imóveis, resistentes à bile e não pigmentados. Por sua vez, o filo *Firmicutes* é composto na sua maioria por espécies gram-positivas, incluindo o gênero *Bacillus* (aeróbios e facultativos, formadores de esporos), *Lactobacillus* (facultativos, não formadores de esporos), *Clostridium* (anaeróbios obrigatórios, formadores de esporos) e *Mycoplasma* (não apresentam parede celular) (BAJZER; SEELEY, 2006).

Recentemente, inúmeros estudos têm associado a composição da microbiota intestinal à obesidade. É reconhecido que indivíduos obesos apresentam uma menor diversidade de espécies que colonizam a mucosa intestinal e que apresentam alterações metabólicas decorrentes dessa microbiota diferenciada, pois podem aumentar a capacidade de extrair e

armazenar energia a partir da digestão de alimentos de forma direta ou influenciando a atividade enzimática das células intestinais, contribuindo com a obesidade. O equilíbrio na proporção de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* é importante para a homeostase energética do organismo, já que a coexistência desses microrganismos no intestino envolve competição mínima de recursos e no consumo de energia a partir da dieta (MILLION; RAOULT, 2012; TURNBAUGH, 2006).

O trato intestinal de obesos, por propriedades ainda desconhecidas, favorece a presença de *Firmicutes* que estão envolvidos na fermentação de amido e produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, e apresentar proporções significativamente menores de *Bacteroidetes*, grupo microbiano que tende a aumentar com a redução de peso ou após a adoção de dietas mais restritivas de calorias ou carboidratos (GORDON, 2009; LEY et al., 2006; TURNBAUGH). Assim, algumas das alterações observadas em estudos com cobaias obesas, que apresentaram nas suas amostras fecais uma maior quantidade de enzimas que quebram polissacarídeos indigestos da dieta, de produtos finais da fermentação e menos calorias, demonstrando uma maior capacidade para produzir e armazenar energia e, conseqüentemente, levar ao acúmulo de gordura (TURNBAUGH, 2006).

Vários estudos têm tentando esclarecer a ordem que ocorrem as alterações da microbiota intestinal nos indivíduos obesos. Para alguns autores, a alteração ou predominância de alguns vírus como Adenovírus humano Ad36 e Ad37, Adenovírus aviário SMAM-1, vírus da doença de Borna, *canine distempervirus*, e até mesmo príons (agente do *Scrapie*), bem como a ingestão frequentes de antibióticos e probióticos promoveriam uma alteração da microbiota local ou causariam um processo infeccioso, que poderia induzir o crescimento do tecido adiposo, processo denominado de “infectoobesidade” (DHURANDHAR, 2011; RAOULT, 2008; VANGIPURAM et al., 2004).

## **2.4 Inflamação e obesidade**

A inflamação consiste na ativação de uma série de eventos promovidos através da liberação de uma grande quantidade de citocinas, quimiocinas e de mediadores inflamatórios, acarretando em alterações no diâmetro e permeabilidade dos vasos sanguíneos e no recrutamento e extravasamento de células de defesa para o tecido agredido. Trata-se de um processo biológico complexo de extrema importância para a manutenção da homeostase do organismo frente a uma infecção, dano tecidual, neoplasia ou desordens imunológicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Na obesidade é reconhecido o papel ativo do tecido adiposo influenciando o sistema de defesa, modulando a resposta inflamatória, pela liberação de uma série de fatores pró e anti-inflamatórios pelos adipócitos e macrófagos infiltrados nesse tecido. Assim, é possível observar um estado inflamatório com marcantes alterações no sistema imunológico, entre as quais se destacam as atividades oxidativas e fagocitárias elevadas, além de um aumento da população de leucócitos, particularmente de linfócitos, com exceção das células *natural killer* (NK), linfócitos citolíticos e reguladores, e uma redução da atividade celular de linfócitos B e T (ARORA; SHARMA, 2011; NIEMAN et al., 1999).

Diferenças na microbiota de indivíduos obesos e não obesos podem justificar também o perfil inflamatório da obesidade. O aumento da permeabilidade intestinal pode expor mais os indivíduos obesos às endotoxinas bacterianas, como o LPS, presente nas espécies gram-negativas. Essa estrutura liga-se ao receptor tipo *toll-like-4* (TLR-4), estimulando a resposta inflamatória e pode desempenhar um importante papel na relação obesidade/inflamação, visto que indivíduos obesos apresentam níveis mais elevados desses receptores (TLR-2 e TLR-4) (LIN et al., 2000). Assim, a liberação de citocinas inflamatórias produzidas pelos adipócitos e/ou macrófagos infiltrados no tecido adiposo, estimulada pela ligação do LPS ao TLR-4, pode justificar o quadro inflamatório crônico na obesidade.

#### 2.4.1 Adipocinas

As adipocinas são as citocinas produzidas pelos adipócitos e ainda pelos monócitos/macrófagos infiltrados nesse tecido. Primariamente, as adipocinas circulantes na corrente sanguínea são responsáveis pela regulação metabólica, sensibilidade à insulina e pelo acúmulo de tecido adiposo em obesos, mas podem também modular a resposta inflamatória, já que podem apresentar funções pró e anti-inflamatórias (KEL-KADRE; TINOCO, 2013; ROSE; KOMNINO; STEPHENSON, 2004; KWON; PESSIN, 2013). Dentre as adipocinas podem ser mencionadas a adiponectina, leptina, resistina, adipsina e fator de crescimento de hepatócitos (HGF).

##### 2.4.1.1 Adiponectina

A adiponectina é um hormônio peptídico, potencial imunossupressor, importante na regulação da sensibilidade à insulina, oxidação de gordura, atividade anti-arterogênica e ação anti-inflamatória. Existem receptores para esse hormônio distribuídos amplamente no cérebro,



que quando ativados podem afetar o apetite e modular o metabolismo. Paradoxalmente, embora o tecido adiposo seja a fonte mais importante de adiponectina, a liberação dessa adipocina está relacionada ao estado nutricional do indivíduo e correlacionada negativamente com o IMC e a gordura visceral (BASSI et al., 2012; FANTUZZI, 2005).

Os níveis séricos da adiponectina são elevados e expressos por  $\mu\text{g/mL}$ , representando cerca de 0,01% do total de proteínas do plasma, e há uma tendência de redução quando o indivíduo ganha peso. Essa adipocina apresenta uma ação anti-inflamatória, provavelmente resultante da modulação do fenótipo inflamatório dos macrófagos (M1) para o fenótipo anti-inflamatório (M2), inibindo a síntese de TNF- $\alpha$  e IL-6 e ativando a produção de IL-10, correlacionada pela inibição do fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B), responsável pela transcrição de muitos genes nas respostas imune inata e adquirida (APPACHI; KASHYAP, 2013; FANTUZZI, 2005).

#### *2.4.1.2 Leptina*

A leptina é um hormônio peptídico secretado exclusivamente pelos adipócitos, liberados e expressos em  $\text{ng/mL}$ , importante na homeostase de energia e no acúmulo de tecido adiposo. Receptores para esse hormônio estão presentes no hipotálamo e em inúmeros tecidos do corpo humano, que em associação com a leptina são responsáveis por promover menor ingestão alimentar, aumento no gasto de energia e controle da obesidade (AHIMA; FLIER, 2000; ZHANG et al., 1994). A liberação dessa adipocina é influenciada por uma série de fatores, como os níveis de triglicerídeos, metabólitos lipídicos e mecânicos, associados ao aumento do tamanho dos adipócitos. Níveis mais elevados são observados com o aumento de peso, sugerindo-se que a obesidade é um estado de resistência a leptina, já que os efeitos esperados não são observados; elevando assim os riscos de hipertensão, danos renais e cardiovasculares, infertilidade e disfunções endoteliais (CONSEDINE et al., 1996; MICHALAKIS; LE ROUX, 2012; SCHINZARI et al., 2013).

Além disso, a leptina pode estimular a diapedese e a infiltração de macrófagos no tecido adiposo (CURAT et al., 2004). É responsável também por modular a secreção de insulina induzida pela glicose e por regular algumas atividades imunológicas, visto que é capaz de estimular os neutrófilos, ativar a proliferação e inibir a apoptose de linfócitos T, exercendo influência na produção de citocinas, especialmente do tipo T<sub>H</sub>1 (inflamatórias), regulando a ativação de monócitos/macrófagos, além das células NK e favorecendo o reparo tecidual. Todavia, a leptina é responsável por inibir a proliferação de linfócitos T

reguladores/supressores (linfócitos Tregs), importante grupo celular responsável pela regulação e tolerância da resposta imune (DE ROSA et al., 2007; MATARESE et al., 2005). Dessa forma, a leptina está associada não apenas ao controle energético, mas está intimamente ligada a resposta imunológica e a resistência/deficiência na produção desse hormônio que pode aumentar os riscos de morbidades e mortalidade, inclusive elevando a susceptibilidade às infecções associadas a *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, colites causadas por *Clostridium difficile*, entre outros patógenos oportunistas (BJZER, SEELEY, 2006; CHOBAN et al., 1995; MANCUSO et al., 2002; TELES et al., 2012).

#### 2.4.1.3 Resistina

A resistina é uma adipocina relacionada com a resistência à insulina, motivo pelo qual assim foi denominada. A principal fonte de resistina são os macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Entre suas atividades incluem a inibição da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e o aumento da pressão sanguínea, devido a proliferação das fibras musculares lisas, exercendo atividade vasoconstritora (REA; DONNELLY, 2004). A circulação dessa adipocina pode aumentar quando os indivíduos são expostos à endotoxina (LPS) ou quando os níveis de citocinas pró-inflamatórias estão elevados, correlacionando assim a resistência à insulina em casos de sepse ou outros distúrbios inflamatórios (LEHRKE et al., 2004).

#### 2.4.1.4 Adipsina

A adipsina foi uma das primeiras proteínas sintetizadas pelos adipócitos a ser descrita, embora também seja originada de macrófagos, que apresenta uma circulação mais elevada em indivíduos obesos, embora não esteja claro o papel dessa adipocina na obesidade (COOK et al., 1987). Trata-se de uma serina protease denominada de Fator D, importante fator de ativação das reações em cascata do Sistema Complemento (SC) pela via alternativa. Deficiências de adipsina/Fator D aumenta os riscos para algumas infecções, incluindo infecções meningocócicas (NAPOLITANO et al., 1994; SPRONG et al., 2006).

#### 2.4.1.5 Fator de crescimento de hepatócitos (HGF)

O HGF pertence ao grupo das adipocinas e está implicada no reparo tecidual e angiogênese. Além de estimular a migração e proliferação das células endoteliais, o HGF tem sido associado à ação antiapoptótica para inúmeras células (MA et al., 2002; VISTOROPSKY et al., 2008). Níveis mais elevados dessa adipocina observada em indivíduos obesos estão sendo relacionada com várias patologias, incluindo artrite reumatoide, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, hipertensão (HIRATSUKA et al., 2005; SUSEN et al., 2005). O TNF- $\alpha$  liberado em maiores concentrações em indivíduos obesos estimula a liberação de HGF, e já foi observado que quando há redução de peso ocorre, conseqüentemente, uma redução na liberação dessa citocina (BELL et al., 2006).

#### 2.4.2 Citocinas

As citocinas têm sido descritas como uma vasta gama de proteínas de baixo peso molecular secretadas por diversos tipos celulares pertencentes ou não ao sistema de defesa, capazes de alterar a própria função (efeito autócrino) ou de células adjacentes (efeito parácrino). Essas proteínas são os principais mediadores de comunicação entre as células do sistema imunológico, capazes tanto de estimular quanto de inibir os mecanismos de defesa. Em muitos casos a mesma citocina desempenha múltiplas ações ou apresenta o mesmo papel de outra citocina, caracterizando a redundância da resposta imunológica (COPPACK, 2001). De acordo com o papel individual de cada citocina na imunidade elas foram classificadas em inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-17), apresentando funções antagonistas responsáveis por direcionar e modular a resposta de defesa desencadeada frente a uma agressão. Inúmeros trabalhos têm demonstrado um perfil diferenciado de citocinas na obesidade, sendo comum observar uma concentração mais elevada para muitas dessas citocinas no soro e no fluido gengival de indivíduos obesos, o que pode explicar o quadro de inflamação crônica, alterações metabólicas e imunológicas, observadas nesses indivíduos (AHIMA; OSEI, 2008; GHANIM et al., 2004).

##### 2.4.2.1 Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ )

É uma potente citocina inflamatória, secretada por diversos tipos celulares incluindo linfócitos T auxiliares (CD4), neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e adipócitos. A

obesidade apresenta níveis mais elevados dessa citocina, sendo produzida em maiores quantidades pelos macrófagos infiltrados no tecido adiposo e, em menor quantidade pelos próprios adipócitos (TACK et al., 2012). Seus efeitos biológicos são semelhantes ao TNF- $\alpha$ , aumentando a diapedese e desempenhando um papel crucial na resistência à insulina, influenciando na patogênese da diabetes (SPRANGER et al., 2003; NOV et al., 2013). Alguns estudos também sugerem uma ação anti-adipogênica dessa citocina, inibindo assim a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos (GAGNON et al., 2013; LACASA et al., 2007).

#### 2.4.2.2 *Interleucina 6 (IL-6)*

A IL-6 é considerada uma citocina multipotente, envolvida na regulação de sistemas hormonais e do metabolismo. Essa citocina é considerada o maior regulador da resposta imune, apresentando características pró-inflamatórias, fundamentais para manutenção da homeostase do organismo frente a uma agressão, mas devido às suas características pleiotrópicas pode apresentar também propriedades anti-inflamatórias (PETERSEN et al., 2005). Entretanto, a IL-6 também tem sido relacionada com a regulação e captação de glucose, indução da lipólise e insulino resistência.

No sistema imune atua promovendo a expansão de linfócitos T, diferenciação de linfócitos B e indução de mediadores agudos da inflamação pelo fígado como, por exemplo, a proteína C reativa. Alguns trabalhos demonstram uma relação direta entre a IL-6 e o IMC, mas pesquisas têm demonstrado que atividades físicas também podem aumentar a liberação dessa proteína que atua de forma protetora, modulando de forma benéfica a concentração de glucose, induzindo a lipólise e a proteção do fígado. Sendo assim, a liberação crônica e elevada dessa citocina é que acarreta a resistência à insulina e os demais danos associados a essa citocina (EL-KADRE; TINOCO, 2013; HAUNER, 2004).

#### 2.4.2.3 *Interleucina 8 (IL-8)*

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória produzida tanto por adipócitos quanto por outros tipos celulares, positivamente relacionada ao IMC, capaz de ativar a metaloproteinase MM9 tipo IV, envolvida da remodelação do tecido adiposo, importante para acomodar sua expansão e, também, pelo recrutamento de células do sistema imune para esse tecido. Tanto a

IL-8 quanto a MM9 estão envolvidas na leucocitose e recrutamento das células NK (FITZGERALD; KREUTZER, 1995; NAIR et al., 2005).

#### *2.4.2.4 Interleucina 10 (IL-10)*

IL-10 é a citocina anti-inflamatória mais importante, desempenhando um papel crucial na modulação da resposta imunológica inata quanto adquirida, inibindo a atividade de macrófagos e linfócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8. Também é responsável por promover o desvio isotípico do plasmócito para sintetizar a imunoglobulina épsilon (IgE), mais frequente em infecções parasitárias e na hipersensibilidade imediata (BRIÈRE et al., 1993; KUMADA et al., 2004; MOORE et al., 2001). Entretanto, o papel pleiotrópico dessa citocina na resposta imunológica é complexo devido aos diferentes alvos celulares. Apesar de ser encontrada em níveis mais elevados na obesidade, acredita-se que o tecido adiposo não seja a única fonte dessa citocina, que pode atuar em obesos impedindo a lesão do tecido adiposo ocasionada pela inflamação em excesso e prevenindo a resistência à insulina (LAGOUCHE et al., 2011; MOCELLIN et al., 2003).

#### *2.4.2.5 Interleucina 13 (IL-13)*

Trata-se de uma citocina anti-inflamatória, geralmente produzida frente a infecções parasitárias e nas alergias, produzida principalmente por linfócitos T CD4 T<sub>H</sub>2, mas por outros tipos celulares, incluindo linfócitos citolíticos (CD8) e células NK. Essa citocina tem ação fibrinogênica, estimula a produção de muco, e assim como, a IL-10 promove o desvio isotípico do plasmócito para sintetizar a IgE. Na obesidade essa citocina é produzida por macrófagos M2 (BRIÈRE et al., 1993; LAGOUCHE et al., 2011).

#### *2.4.2.6 Interleucina 17 (IL-17)*

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida especialmente pela linhagem de linfócitos T CD4 T<sub>H</sub>17 e por neutrófilos, induzindo a síntese e liberação de quimiocinas por macrófagos e células endoteliais (CHEN; O'CHEA, 2008). O aumento dos níveis dessa citocina está envolvido com os processos inflamatórios crônicos, doenças ósseas, autoimunes e câncer, estimulando ou inibindo a carcinogênese (GISLETTE; CHEN, 2010). Sabe-se que os adipócitos são capazes de estimular o baço a produzir uma série de citocinas, mas esse

efeito não é produzido para a IL-17. Na obesidade esta citocina é produzida por macrófagos de fenótipo M2 presentes no tecido adiposo (AHMED; GAFFEN, 2010).

#### *2.4.2.7 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )*

O TNF- $\alpha$  é uma das citocinas multifuncionais envolvidas na patogênese de múltiplas doenças como as cardiovasculares, resistência à insulina e na fase aguda da inflamação, além de exercer influência nas principais vias metabólicas do organismo. Trata-se de uma das citocinas mais sintetizadas pelo tecido adiposo em indivíduos obesos, responsável por regular a expressão de outros genes protombóticos e associados à inflamação no tecido adiposo, aumentando a produção de PAI-1, MCP-1, TGF- $\beta$ , leptina, adiponectina e IL-6. Além de ativar linfócitos T auxiliares (CD4), linhagem T<sub>H</sub>2, e assim promover a liberação de outras citocinas como a IL-4 e IL-5 (BRUUN et al., 2003; HAUNER, 2004; HERSOUG; LINNEBERG, 2007).

Neels et al. (2006) demonstraram que a biossíntese de TNF- $\alpha$  pode ser auto-regulada, pois essa citocina é capaz de ativar o NF- $\kappa$ B, envolvido na expressão dessa citocina em vários tipos celulares. Assim, a produção de TNF- $\alpha$  inicia-se modestamente, e gradativamente vai aumentando devido ao mecanismo autócrino de amplificação, contribuindo com os níveis elevados dessa citocina, observados na obesidade.

#### *2.4.2.8 Fator de crescimento neural (NGF)*

O NGF pertence a um grupo de pequenas proteínas denominadas de neurotrofinas que são importantes para o desenvolvimento, sobrevivência e regeneração dos neurônios, sua liberação está associada a casos de lesão de nervos, devido à consequente ativação de macrófagos que liberam IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (CHAO, 2003; GADIENT et al., 1990). Em adição, essa neurotrofina é capaz de melhorar o metabolismo da glucose e de lipídios, o controle do balanço energético e a ingestão de alimentos. Atualmente, está sendo considerada uma adipocina, por ser secretadas pelos adipócitos e sua relação direta com a obesidade. A influência que o NGF exerce sobre sistema imunológico já é bem reconhecido, atuando na sobrevivência e diferenciação das células de defesa e modulando síntese e a liberação de citocinas (CHALDAKOV et al., 2003; NOCKER; RENZ, 2005). Inúmeros trabalhos têm relatado níveis mais elevados dessa neurotrofina em doenças autoimunes, tais como: artrite

reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, doenças alérgicas, diabetes tipo 1 e asma (BONINI et al., 1996; DICOU; HUREZ; NERRIÈRE, 1993; PRICE et al., 2007).

#### *2.4.2.9 Inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1)*

O PAI-1 é uma protease, importante no controle natural da trombose por ligar-se e inibir rapidamente os ativadores de plasminogênio. Além dos hepatócitos que são as principais fontes de PAI-1, as células endoteliais, os pré-adipócitos e os adipócitos totalmente amadurecidos também são importantes fontes dessa protease. Sua liberação está diretamente relacionada a valores elevados de IMC, especialmente, com a presença de gordura abdominal nos pacientes obesos. Os corticosteroides e os níveis circulantes de TNF- $\alpha$  influenciam a sua produção pelo tecido adiposo. Portanto, níveis mais elevados de PAI-1 são observados em obesos e podem justificar o quadro inflamatório, a resistência à insulina e as complicações tromboembólicas frequentemente associadas à obesidade (ALESSI et al., 1998; CRANDALL et al., 1999).

#### *2.4.2.10 Lipocalina-2 (Lipocalina/NGAL)*

A lipocalina-2 também conhecida como lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (lipocalina/NGAL) tem sido descrita como uma glicoproteína expressa em muitos tecidos, incluindo rins, fígado, pulmões, timo, intestino delgado, tecido mamário e alguns leucócitos, tais como neutrófilo e macrófagos. É sintetizada principalmente pelos adipócitos e pelo fígado, apresentando níveis mais elevados na obesidade e em processos infecciosos, e pode ser um marcador promissor da síndrome metabólica, associada à inflamação. As concentrações dessa adipocina foram positivamente correlacionadas com a obesidade e processos infecciosos devido a maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, que podem estimular a liberação da lipocalina-2 (STEJSKAL et al., 2008).

Rearranjos na anatomia intestinal após cirurgia bariátrica podem promover alterações na absorção de nutrientes e composição da microbiota intestinal e, conseqüentemente, na exposição ao LPS bacteriano afetando significativamente a resposta imune inata (MORENO-NAVARRETE et al., 2010). Cani et al. (2007) demonstraram que uma dieta rica em gorduras pode aumentar a permeabilidade intestinal e aumentar a exposição ao LPS bacteriano e a maior liberação de lipocalina-2 pode ser uma resposta frente a maior circulação sanguínea dessa adipocina, antagonizando a ação do LPS. A lipocalina-2 modula a resposta imunológica

inata através do sequestro de ferro, impedindo que os microrganismos utilizem o metal durante o processo infeccioso, promovendo um efeito bacteriostático. Essa adipocina parece desempenhar um importante papel na injúria renal, câncer de pulmão, cólon e pâncreas (FLO et al., 2008).

## **2.5 Tratamento da obesidade - Cirurgia bariátrica**

A obesidade, como já dito anteriormente, é uma doença crônica e complexa, associada a inúmeros fatores que podem resultar o ganho excessivo de tecido adiposo no organismo e comprometer significativamente a qualidade e vida dos indivíduos afetados, especialmente aqueles que apresentam valores de IMC mais elevados. Terapias convencionais incluindo reeducação alimentar, promoção de atividades físicas, medicamentos e até mesmo psicoterapia são frequentemente adotadas para promover a redução de peso. Entretanto, quando ocorrem falhas sucessivas das terapias convencionais não invasivas, as chamadas cirurgias bariátricas e metabólicas são indicadas, visando reverter as complicações associadas à obesidade e promover também a melhora das alterações metabólicas desencadeadas pelo excesso de gordura corporal (SEGAL; FANDIÑO, 2002; SJOSTROM et al., 2004).

Dessa maneira, os procedimentos cirúrgicos tornaram-se uma importante opção de tratamento, indicadas para os casos onde os riscos associados à obesidade superam os da própria cirurgia. A indicação do tratamento cirúrgico deve ser baseado em uma análise criteriosa dos múltiplos aspectos clínicos, laboratoriais e psicológicos apresentados pelo paciente, realizada por uma equipe multidisciplinar, composta por médicos, nutricionistas e psicólogos (FENSKE et al., 2013).

Os critérios estabelecidos para indicação da cirurgia incluem valores  $IMC \geq 40$  ou  $IMC > 35$  associado às comorbidades, que podem ser reduzidas com o controle da obesidade (SHERMAN, 2013). Várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas nas últimas décadas, visando a redução de peso, incluindo as que promovem má absorção, restritivas e as mistas. Nos procedimentos disabsortivos há desvio de aproximadamente 2 metros do intestino delgado, visando a eliminação através das fezes de boa parte dos alimentos digeridos, evitando com isto a absorção de nutrientes, vitaminas e minerais, além do acúmulo de calorias. Contudo, essas técnicas foram abandonadas rapidamente devido aos frequentes efeitos indesejáveis promovidos, como diarreia, alterações hepáticas e dores abdominais (GARRDIDO JR et al., 2008; SEGAL; FANDIÑO, 2002).



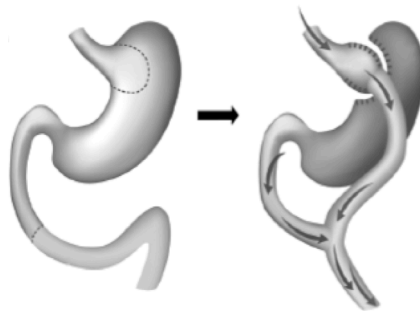
Assim, as técnicas de redução do volume do estômago, chamadas restritivas, passaram a ser a opção mais utilizada. Normalmente, o estômago é capaz de reter 1.500 mL de uma única refeição, mas após a redução da sua capacidade de armazenamento, limita-se de 15 a 30 mL. Nesse caso não há alterações de absorção, mas apenas do volume do estômago, resultando na ingestão de uma menor quantidade de alimentos e, conseqüentemente, ocasionando a perda de peso. Entretanto, em muitos casos as falhas associadas a essa técnica é decorrente do consumo de alimentos altamente calóricos ou devido à ingestão de porções cada vez maiores de alimentos pelos pacientes, promovendo novamente o aumento gradativo do volume gástrico (SUGERMAN; KELLUM; ENGLE, 1992).

Atualmente, as técnicas mistas derivadas da associação de técnicas restritivas e disabsortivas são as mais recomendadas para o tratamento cirúrgico da obesidade, dentre as técnicas desenvolvidas a derivação gástrica em Y de Roux tornou-se a mais comumente adotada no Brasil e nos Estados Unidos, pela significativa redução de peso, que pode chegar a 70% do peso corporal do indivíduo em um ano, como também pela manutenção do peso em longo prazo, com menor restrição dietética. Nessa técnica a cirurgia bariátrica está associada a uma derivação gastrojejunal em formato de Y (Figura 1), onde o estômago fica com aproximadamente 30 mL e 2 metros do intestino delgado são desviados, limitando a ingestão de alimentos pelo paciente, retardando a mistura desses alimentos com os sucos digestivos advindos do pâncreas e da vesícula biliar, impossibilitando a absorção calórica completa (CAPELLA; CAPELLA, 2002; SHERMAN, 2013; FENSKE et al., 2013).

A redução de peso pós-cirúrgica traz uma série de benefícios para o paciente, melhorando sua qualidade de vida. Buchwald et al. (2004) relataram a melhora de 86% dos casos de diabetes, 83,6% dos casos de apneia, 79,3% dos casos de dislipidemia e em 78,5% dos casos de hipertensão após cirurgia bariátrica. Além disso, é possível observar uma melhora do quadro inflamatório com a redução de peso, com dos níveis circulantes de TNF- $\alpha$ , fator estimulante de colônias (GM-CSF) e do número de macrófagos infiltrados no tecido adiposo, elevando a liberação de adiponectina e de IL-10 (APPACHI; KASHYAP, 2013; CANCELLO et al., 2005). Entretanto, apesar da melhora na saúde geral dos indivíduos obesos promovida pela cirurgia bariátrica, algumas complicações são frequentemente observadas no pós-operatório como náuseas, vômitos, síndrome de Dumping ocasionada pela ingestão de carboidratos (caracterizada por náuseas, vômitos, rubor, dor epigástrica e sintomas de hipoglicemia), diarreia, constipação, obstrução gástrica, ruptura da linha de grampeamento e deficiência de alguns micronutrientes específicos, tais como: ácido fólico, ferro, cálcio e as vitamina D, vitamina B<sub>12</sub>, como também pode acarretar prejuízos no

processo reprodutivo, com redução na formação de folículos e oócitos, assim como perda óssea (CHRISTOFOLINI et al., 2013; MEDEIROS et al., 2013; STEFANIDIS et al., 2013; YU et al., 2013).

**Figura 1-** Cirurgia bariátrica, técnica de derivação gástrica em Y de Roux



Fonte: Sherman (2013)

## 2.6 Doenças periodontais e obesidade

As doenças periodontais (gingivite e periodontites) são infecções desencadeadas por complexos bacterianos subgingivais que promovem uma resposta inflamatória local. Enquanto a gingivite é reversível, facilmente solucionada pela melhor higienização bucal e adequada remoção do biofilme dental, as periodontites são caracterizadas pela progressiva destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, eventualmente ocasionado a perda dental. Essas doenças apresentam uma ampla variabilidade de manifestações clínicas e de severidade, resultado da interação entre uma microbiota específica e a susceptibilidade do hospedeiro (AMAR; LEEMAN, 2013; GARLET et al., 2006; SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2005).

Embora sejam infecções polimicrobianas, promovidas pela interação local de diferentes bactérias, o número de espécies associadas às doenças periodontais é limitado. Entre os denominados periodontopatógenos, incluem-se microrganismos sítios-específicos, com potenciais fatores de virulência associados à aderência, presença de cápsula, produção de proteases, inibição dos mecanismos de defesa do hospedeiro, destruição dos tecidos gengivais e reabsorção óssea alveolar, além disso, formam complexos polimicrobianos mais resistentes à ação de drogas e à resposta imunológica (ARMITAGE; ROBERTSON, 2009; PASTER et

al., 2001; VINCENTS et al., 2011). Dentre as espécies que mais se destacam na patogênese das doenças periodontais podem ser mencionadas *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *D. pneumosintes*, *P. micros*, *C. rectus*, *E. corrodens* e *S. sputigena*, e muitas são frequentemente encontradas na população com essa doença assim como em indivíduos saudáveis (AMAR; LEEMAN, 2013; DOAN et al., 2000; TANNER et al., 2002).

Dessa forma, as doenças periodontais são estabelecidas não só pela presença desses periodontopatógenos, mas também pela susceptibilidade do hospedeiro estabelecida pela resposta inflamatória. É reconhecido que nas doenças periodontais há uma elevada liberação de LPS advindo de espécies gram-negativas, que estimulam a maior liberação de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , aumentando a eficiência de vários componentes do sistema de defesa que atuam sobre o periodonto. A IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ , por exemplo, são as principais citocinas envolvidas com a destruição do osso alveolar, durante a patogênese das periodontites (EBERSOLE, 2005; HOLT; PISCHON et al., 2007; MARTIN et al., 1998).

Além do aumento em número e do estabelecimento de possíveis interações entre as espécies envolvidas na patogênese das doenças periodontais, aumentando a virulência desses microrganismos, vários fatores de risco têm sido associados ao aumento da susceptibilidade à infecção periodontal, como fatores genéticos, gênero, fumo, consumo de álcool, diabetes, osteoporose, deficiência de cálcio e vitamina D, estresse e a obesidade. Esses fatores contribuem com a patogênese das doenças periodontais por promoverem alterações do fluxo sanguíneo no periodonto, na produção de saliva ou mesmo interferindo na resposta imune frente aos microrganismos (DA SILVA et al., 1995; GENCO; BORGNAKKE, 2013; SLOTS; GENCO, 1984; SUVAN et al., 2011).

A obesidade foi pela primeira vez relacionada à doença periodontal por Perlstein et al. (1977), que relatou uma maior reabsorção de osso alveolar em cobaias obesas, mas somente nos últimos anos essa relação tem sido mais estudada. A associação entre o aumento de peso e as doenças periodontais tem sido relatada em trabalhos que identificaram risco de 2 a 5 vezes maior de indivíduos com sobrepeso ou obeso desenvolver periodontite comparado aos indivíduos não obesos (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2009; LAKKIS et al., 2012; MORITA et al., 2011).

Entretanto, as metodologias utilizadas para estabelecer e explicar essa relação são variadas. Alguns estudos diferem na forma de avaliar a obesidade ou mesmo o sobrepeso, usando o IMC, conforme as recomendações da OMS (CHAFFEE; WESTON; 2010; DALLA VECCHIA et al., 2005; KIM; JIN; BAE, 2011), outros utilizando a medida da circunferência

abdominal (KHADER et al., 2009; REEVES et al., 2006), e há também trabalhos que a bioimpedância foi empregada, possibilitando uma melhor avaliação da porcentagem de massa gorda nos indivíduos examinados (SALEKZAMANI et al., 2011; WOOD et al., 2003). Muitos desses trabalhos têm observado uma relação entre a obesidade e as doenças periodontais a partir de índices clínicos bucais, como o índice de placa visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG), profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI) e o sangramento na sondagem (SS), outros com a variação da microbiota de pacientes obesos e não obesos (GENCO et al., 2005; GOODSON et al., 2009; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2009) e ainda com as variações inflamatórias observadas na obesidade (BLÜHER, 2012; ZEIGLER et al., 2012).

Embora os mecanismos pelos quais a composição corporal possam afetar o periodonto não sejam totalmente compreendidos, uma possível variação da microbiota residente bucal e a participação do tecido adiposo na produção mediadores envolvidos na inflamação, apontam para semelhanças na fisiopatologia da obesidade e das doenças periodontais (BLÜHER, 2012; MOHAMMAD et al., 2003). Diferenças na composição da microbiota residente intestinal já foram observadas em indivíduos obesos (LEY, 2005; SALEKZAMANI et al., 2011; ZEIGLER et al., 2012). Na cavidade bucal, todavia, os relatos de alterações da microbiota local ainda são escassos e merecem mais atenção. Espécies bacterianas bucais como a *P. gingivalis*, *S. noxia* e *T. forsythia* têm sido relacionadas com a obesidade e as doenças periodontais (AMAR et al., 2007; GOODSON et al., 2009; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2009).

Além disso, a obesidade e as doenças periodontais são marcadas pelo aumento dos níveis circulantes de citocinas, quimiocinas e demais mediadores pró-inflamatórios, determinantes na interação do tecido adiposo e periodontal com o sistema de defesa. É reconhecido que na obesidade a resposta imune inata e adquirida são afetadas, e os efeitos podem se estender a cavidade bucal. Algumas das citocinas/adipocinas liberadas em maiores quantidades na obesidade são classicamente relacionadas às doenças periodontais, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e o TNF- $\alpha$ , outras tem sido relacionadas mais recentemente, como a resistina, observada em níveis mais elevados em uma população de mulheres japonesas obesas com periodontite; o PAI-1 que acarreta uma redução do fluxo sanguíneo periodontal promovendo o início ou a progressão da destruição do periodonto; e a IL-8 associada à quimiotaxia de neutrófilos nos sítios periodontais, observada em maiores proporções em sítios em progressão da doença em comparação aos sítios estáveis (AMAR, LEEMAN, 2013; GAMONAL et al., 2000; SHIMAZAKI et al., 2011; WOOD et al., 2003). A IL-17, por sua vez também tem sido

relacionada com doenças ósseas inflamatórias, incluindo as doenças periodontais, por estimular a secreção de citocinas, quimiocinas e demais mediadores inflamatórios, associados geralmente a periodontite crônica. Aparentemente essa citocina exerce efeito sobre o processo de maturação dos osteoclastos, participando do processo de reabsorção óssea (BEHFARNIA et al., 2010; SILVA et al., 2012).

Entretanto, são complexas as interações entre as citocinas/adipocinas liberadas na obesidade e o periodonto. Algumas delas têm ação anti-inflamatória, caso da IL-10 e da IL-13, que tem sido associada a saúde periodontal, por apresentarem níveis mais elevados em pacientes sem lesão periodontal e com proporções mais baixas de IL-1 $\beta$ . Essa citocina assume papel protetor do periodonto, regulando a inflamação e inibindo a reabsorção óssea. Na obesidade ainda, há uma liberação reduzida de adiponectina, um potente regulador do início e progressão da periodontite já que inibe a ativação do NF- $\kappa$ B e o fator nuclear kappa B ligante (RANKL) na osteoclastogênese pelo LPS de bactérias como, por exemplo, do *A. actinomycetemcomitans* (GARLET et al., 2004; FANTUZZI, 2005; JOHNSON; SERIO, 2007; TELES et al., 2010).

Portanto, a relação entre a obesidade e as doenças periodontais ainda requerem maiores esclarecimentos, pois a compreensão dos fatores que ligam essas duas comuns patologias que tanto afetam à população pode contribuir para a prevenção e correto tratamento de ambos os processos.

### **3 OBJETIVO**

Assim, o presente trabalho visou avaliar a microbiota subgengival e determinar o perfil de citocinas em indivíduos não obesos; e em indivíduos com obesidade, antes e após cirurgia bariátrica.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

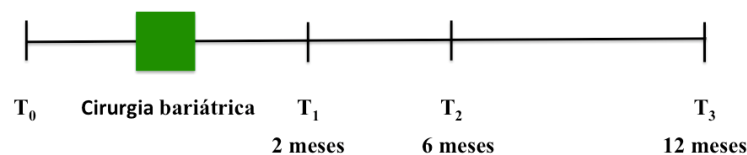
### 4.1 Pacientes

Foram selecionados um total de 95 indivíduos, que apresentavam ou não doença periodontal, sendo divididos em dois grupos de estudo, como se segue:

Grupo I: Constituído por 30 indivíduos não obesos ( $18,5 < \text{IMC} \leq 24,9$ ); e

Grupo II: Constituído por 65 indivíduos com obesidade mórbida ( $\text{IMC} \geq 40$ ) que receberam indicação de cirurgia bariátrica com derivação gástrica em Y de Roux. As coletas das amostras clínicas subgengivais desses pacientes foram realizadas em quatro tempos diferentes: antes da cirurgia ( $T_0$ ) e, 2 meses ( $T_1$ ), 6 meses ( $T_2$ ) e 12 meses ( $T_3$ ) após o procedimento cirúrgico (Figura 2).

**Figura 2** - Esquema de coleta de amostras clínicas subgengivais em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em diferentes tempos.



Em todos os pacientes foram coletados os seguintes dados clínicos: peso, altura, IMC, porcentagem de massa magra/gorda e de água corporal. Também, foi avaliada a presença ou não de doença periodontal, através da sondagem periodontal, sendo que sítios gengivais com  $\leq 3$  mm de profundidade foram considerados saudáveis, e aqueles  $> 3$  mm foram considerados doentes, ou seja, com bolsa periodontal (GESSER et al., 2001). Alguns critérios de exclusão foram considerados na seleção dos pacientes, como diabetes, gravidez, fumantes, e uso de antimicrobianos nos três meses anteriores às respectivas coletas.

Os pacientes selecionados foram examinados por uma única profissional cirurgiã-dentista previamente treinada, como preconizado por Araújo et al. (2003). Foram avaliados os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção determinando-se o erro padrão da medida (epm) e o erro médio percentual (emp). Os valores de epm e emp intra-examinador foram, respectivamente, de 0,29 mm e 7,3% para a profundidade de sondagem, e de 0,35 mm e 8,8% para o nível clínico de inserção, sendo valores considerados aceitáveis para o início das coletas.

Todos os pacientes examinados foram inscritos e triados por especialistas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Maringá - Paraná (UEM) e no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – São Paulo (USP). Não houve distinção de gênero ou raça entre os indivíduos selecionados, e todos tinham entre 18 e 65 anos de idade (MS, 2007). Todos os pacientes foram informados do estudo e após a concordância assinaram os Termos de Livre Consentimento (APÊNDICE A) aprovados pelos respectivos Comitês de Ética do Instituto de Ciências Biomédicas (nº. 865/CEP) e do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAPPesq nº. 1030/09).

#### 4.2 Determinação do IMC, da massa magra/gorda e porcentagem de água corporal

As informações clínicas gerais dos pacientes foram obtidas e anotadas em fichas de avaliação (APÊNDICE B) na primeira visita ao clínico ( $T_0$ ), sendo que essas informações foram complementadas nas coletas  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_3$  (pacientes do Grupo II). Os pacientes foram pesados em todas as visitas médicas, visando observar a redução do valor de IMC, além do monitoramento desses pacientes em relação à porcentagem das massas magra/gorda, e de porcentagem de água corporal, utilizando-se o método de bioimpedância elétrica (BIA) com auxílio de equipamento tetrapolar (Biodynamics® modelo 450, TBW, São Paulo, SP, Brasil) (Figura 3), por onde é transmitida uma tensão de corrente elétrica de baixa intensidade (entre 500 e 800  $\mu\text{A}$  e 50 kHz) conduzida através do corpo, permitindo assim, avaliar esses dados clínicos (ELLIS et al., 1999).

**Figura 3** - Aparelho de Bioimpedância (Biodynamics® Modelo 450 - TBW)





### 4.3 Monitoramento clínico da saúde periodontal

As mensurações clínicas bucais foram realizadas com a sonda periodontal milimetrada modelo Carolina do Norte (North Caroline – Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA) em 6 sítios por dente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual e distolingual), excluindo-se os terceiros molares, totalizando no máximo 168 sítios por paciente. Os seguintes parâmetros clínicos periodontais foram avaliados e anotados em ficha clínica específica (Periograma - APÊNDICE B):

- a) Índice de placa visível – IPV (AINAMO; BAY, 1975): Presença ou ausência de biofilme dental, após lavagem e secagem dos dentes. A ausência de biofilme (score 0) e a presença de biofilme (score 1);
- b) Índice de sangramento gengival – ISG (AINAMO; BAY, 1975): Presença ou ausência de sangramento gengival marginal após percorrer levemente com a sonda periodontal ao longo do sulco gengival. A ausência de sangramento (score 0) e a presença de sangramento (score 1);
- c) Profundidade de sondagem (mm) – PS: Distância em milímetros entre a margem gengival livre e a porção mais apical do sulco/bolsa periodontal;
- d) Nível clínico de inserção (mm) – NCI: Distância em milímetros entre a junção cimento-esmalte e a porção mais apical sondável do sulco/bolsa periodontal; e
- e) Sangramento na sondagem – SS: Presença (score 1) ou ausência (score 0) de supuração até 20 segundos após a sondagem.

### 4.4 Coleta do fluido gengival e soro para análise das citocinas

Inicialmente, o biofilme supragengival foi removido com auxílio de algodão e os sítios dentais selecionados aleatoriamente para a coleta das amostras foram isolados com roletes de algodão e ligeiramente secos, evitando a contaminação por saliva. As amostras de fluido gengival foram coletadas usando-se tiras de papel filtro (Periopaper®, InterstateDrug Exchange), introduzidos de 1-2 mm subgengivalmente na região mesiovestibular de todos os dentes presentes em dois quadrantes selecionados aleatoriamente. As tiras foram mantidas por 30 segundos no interior da bolsa periodontal ou sulco gengival (Figura 4).

O volume do fluido gengival coletado foi determinado com o aparelho Periotron 8000™ (Oraflow Inc., New York, NY, EUA) (Figura 5) e os valores anotados na ficha de controle (Apêndice B). As amostras foram imediatamente colocadas em tubos eppendorf

esterilizados. Após a coleta, as amostras foram estocadas a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  até as respectivas análises. Todas as amostras visivelmente contaminadas com sangue foram descartadas.

Os sítios periodontais selecionados para as coletas foram classificados segundo a profundidade observada: sulco gengival saudável ( $\leq 3\text{ mm}$ ), bolsa periodontal ( $> 3,0\text{ mm}$ ) (GESSER et al., 2001). Os sítios selecionados para a coleta de fluido gengival foram os mesmos onde foram realizadas as coletas de biofilme subgengival.

Amostras de sangue venoso (10 mL) foram coletadas dos pacientes em todas as visitas clínicas e centrifugadas para obter o soro necessário para a análise sistêmica de citocinas também, avaliadas no fluido gengival, e assim como para a calibração do aparelho Periotron 8000 utilizado para quantificar, em microlitros, o fluido coletado, seguindo-se o protocolo descrito por Chapple et al. (1999).

**Figura 4** - Tiras de papel filtro (Periopaper®). Coleta das amostras de fluido gengival.



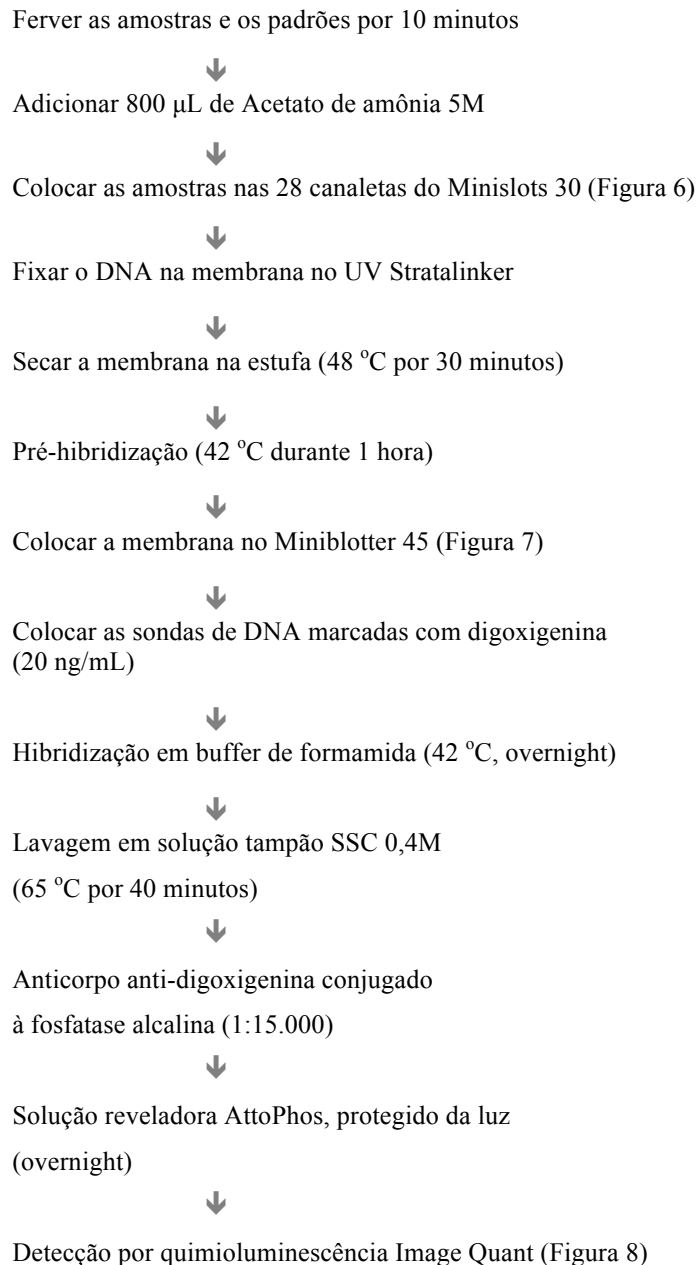
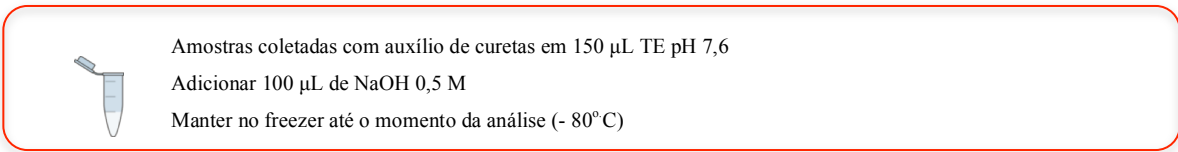
**Figura 5** - Aparelho Periotron 8000™ (Oraflow Inc., New York, NY, EUA).



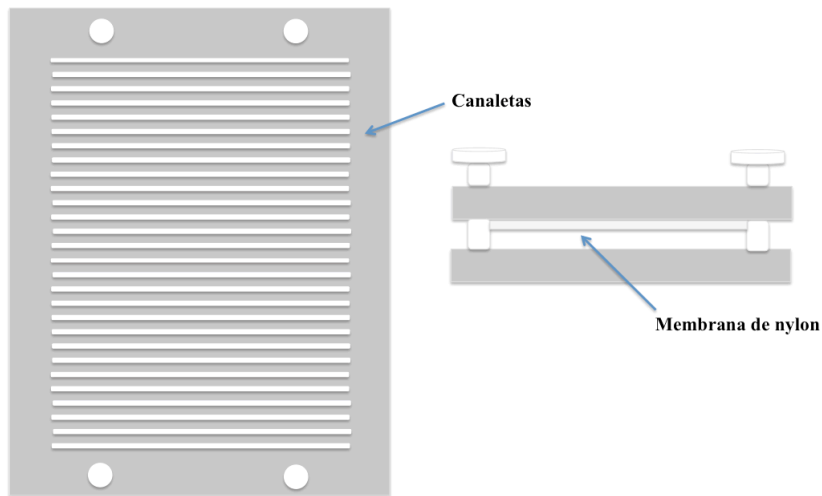
#### 4.5 Análise microbiológica pela da técnica do Checkerboard DNA-DNA hibridização.

As amostras coletadas do biofilme subgingival foram fervidas por 10 minutos, para extração do DNA e em seguida neutralizadas com 800 µL de acetato de amônia. Essas amostras foram depositadas nas canaletas do “Minislot 30” (Immuntics, Cambridge, MA, EUA) por 10 minutos para que o DNA ficasse aderido à membrana de nylon (15X15 cm e com carga positiva; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN, EUA). Duas concentrações diferentes ( $10^5$  e  $10^6$  células/mL), isto é, 1 ng e 10 ng de DNA, respectivamente, de cada uma das 40 diferentes espécies bacterianas (Tabela 1) foram colocadas nas duas últimas canaletas, como controles positivos. O DNA foi fixado na membrana (1.200 joules por 2 minutos) em Stratalinker UV Crosslinker (Stratagene, La Jolla, CA, EUA), e seca a 48 °C por 30 minutos. Posteriormente, a membrana foi pré-hibridizada a 42 °C por 2 horas em solução contendo 50% de formamida, 1% de caseína (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA), 5X de tampão salina citrato-SSC (1X de SSC = 150 mM de NaCl + 15 mM de citrato de sódio, pH 7,0), 25 mM de fosfato de sódio (pH 6,5) ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) e 0,5 mg/mL de RNA de levedura (Sigma-Aldrich), e depois, colocada em uma placa de acrílico “Miniblotter 45” (Immuntics, Cambridge, MA, EUA) com as linhas contendo o DNA fixado perpendicularmente às 45 canaletas desse aparato.

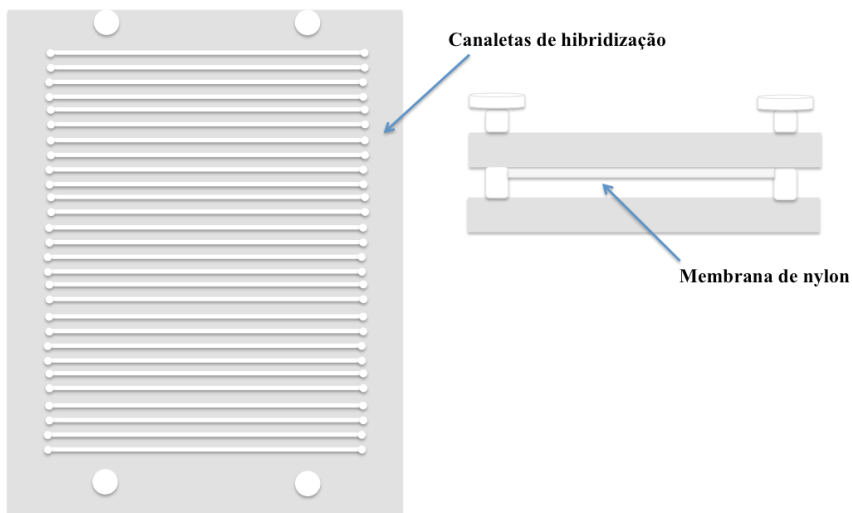
Sondas de DNA diluídas (20 ng/mL) em 130 µL de uma solução de hibridização composta de 45% de formamida 5X SSC, 20 mM de fosfato de sódio (pH 6,5), 0,2 mg/mL de RNA de levedura, 10% de sulfato de dextrano e 1% de caseína foram depositadas e hibridizaram com o DNA aderido à membrana, propiciando “um xadrez” com as linhas de DNA horizontais, e as sondas verticais. A incubação da membrana com as sondas foi realizada a 42 °C durante a noite. Após a hibridização as membranas foram lavadas em tampão fosfato e depois em ácido maléico, a fim de remover os excessos de sondas não hibridizadas; em seguida, as membranas foram expostas a uma solução contendo anticorpo antidigoxigenina conjugado à fosfatase-alcálica 1:15.000 (Boehringer Mannheim). Após essa etapa, as membranas foram lavadas e incubadas com uma solução reveladora Atto-Phos (Amersham, Chigago, IL, EUA) à temperatura ambiente durante a noite, e cobertas com papel alumínio, para a posterior determinação da intensidade de fluorescência das amostras positivas no ImageQuant (GE Healthcare, Uppsala, Suécia). Esta parte experimental foi realizada no Laboratório de Periodontia do Instituto Forsyth (Boston, MA, EUA), sob a responsabilidade do Dr. Ricardo Palmier Teles. O Fluxograma 1, mostra as etapas realizadas na técnica de Checkerboard (SOCRANSKY et al., 1994).

**Fluxograma 1** - Etapas para realização da técnica de Checkerboard DNA-DNA hibridização.

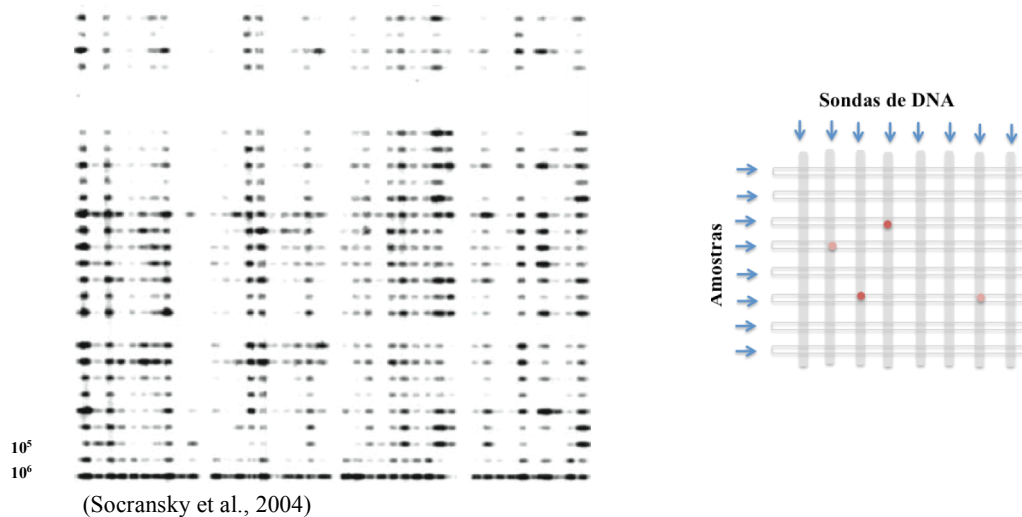
**Figura 6** - Minislots 30 (Immuntetics, Cambridge, MA, EUA).



**Figura 7** - Mini Blotter 45 (Immuntetics, Cambridge, MA, EUA).



**Figura 8** - Membrana de hibridização DNA-DNA pelo método de Checkerboard.



**Tabela 1** - Relação das cepas de referência utilizadas para confecção das sondas de DNA.

Espécies	Filo	Tolerância ao O <sub>2</sub>	Complexos bacterianos (Socransky et al., 1998)
<i>Actinomyces naeslundii I</i> ATCC 12104	<i>Actinobacteria</i>	Anaeróbia	azul
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823 (M32b)	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	laranja
<i>Eubacterium nodatum</i> ATCC 33099	<i>Firmicutes</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277	<i>Bacteroidetes</i>	Anaeróbia	vermelho
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype a</i> ATCC 43718	<i>Proteobacteria</i>	Capnofílica	verde
<i>Fusobacterium nucleatum SS vincentii</i> ATCC 49256	<i>Fusobacteria</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Campylobacter rectus</i> ATCC 33238 (371)	<i>Proteobacteria</i>	Microaerófila	laranja
<i>Treponema socranskii</i> ATCC D40DR2 (S1)	<i>Spirochaetes</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Eubacterium saburreum</i> ATCC 33271	<i>Firmicutes</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Parvimonas micra</i> ATCC 33270	<i>Firmicutes</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	<i>Firmicutes</i>	Anaeróbia	roxo
<i>Actinomyces naeslundii II (oris)</i> ATCC 43146	<i>Actinobacteria</i>	Anaeróbia	azul
<i>Streptococcus sanguinosus</i> ATCC 33397	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	outras espécies
<i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 10556	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	amarelo
<i>Actinomyces gerencseriae</i> ATCC 23860	<i>Actinobacteria</i>	Anaeróbia	azul
<i>Streptococcus oralis</i> ATCC 35037	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	amarelo
<i>Capnocytophaga ochracea</i> ATCC 33485 (25)	<i>Bacteroidetes</i>	Capnofílica	verde
<i>Actinomyces israelii</i> ATCC 12102	<i>Actinobacteria</i>	Anaeróbia	azul
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	amarelo
<i>Treponema denticola</i> ATCC B1	<i>Spirochaetes</i>	Anaeróbia	vermelho
<i>Prevotella nigrescens</i> ATCC 33563	<i>Bacteroidetes</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Actinomyces odontolyticus</i> ATCC 17929	<i>Actinobacteria</i>	Anaeróbia	roxo
<i>Fusobacterium nucleatum ss polymorphum</i> ATCC 10953	<i>Fusobacteria</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Campylobacter showae</i> ATCC 51146	<i>Proteobacteria</i>	Capnofílica	laranja
<i>Fusobacterium periodonticum</i> ATCC 33693	<i>Fusobacteria</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Neisseria mucosa</i> ATCC 19696	<i>Proteobacteria</i>	Aeróbia	outras espécies
<i>Fusobacterium nucleatum SS nucleatum</i> ATCC 25586	<i>Fusobacteria</i>	Anaeróbia	laranja
<i>Capnocytophaga gingivalis</i> ATCC 33624 (27)	<i>Bacteroidetes</i>	Capnofílica	verde
<i>Streptococcus gordonii</i> ATCC 10558	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	amarelo
<i>Tannerella forsythia</i> ATCC 43037 (338)	<i>Bacteroidetes</i>	Anaeróbia	vermelho
<i>Selenomonas noxia</i> ATCC 43541	<i>Firmicutes</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Propionibacterium acnes I &amp; II</i> ATCC 11827 & 11828	<i>Actinobacteria</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Prevotella melaninogenica</i> ATCC 25845	<i>Bacteroidetes</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456	<i>Firmicutes</i>	Facultativa	amarelo
<i>Eikenella corrodens</i> ATCC 23834	<i>Proteobacteria</i>	Facultativa	verde
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824	<i>Firmicutes</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Capnocytophaga sputigena</i> ATCC 33612 (4)	<i>Bacteroidetes</i>	Capnofílica	verde
<i>Leptotrichia buccalis</i> ATCC 14201	<i>Fusobacteria</i>	Anaeróbia	outras espécies
<i>Campylobacter gracilis</i> ATCC 33236 (1084)	<i>Proteobacteria</i>	Capnofílica	laranja
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	<i>Bacteroidetes</i>	Anaeróbia	laranja

#### 4.6 Determinação qualitativa e quantitativa das citocinas

Os níveis de citocinas foram determinados pelo método imunoensaio com princípio sanduíche baseado na tecnologia fluxometria Luminex® xMAP para detecção de múltiplos analitos. Os experimentos foram realizados 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 °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 conjugado 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 Luminex 100 (MiraiBio, Alameda, CA), 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 programa X-Ponent 3.0, e convertidos em concentrações usando uma curva padrão (MiraiBio, Alameda, CA). A presença das seguintes citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17 e TNF- $\alpha$ , foi verificada nas amostras de fluido gengival e de soro. Na análise dos soros, as adipocinas IL-8, fator de crescimento neural (NGF), inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), leptina, adiponectina, lipocalina-2, resistina e adiposina foram também determinadas (Fluxograma 2).

#### 4.8 Análise estatística

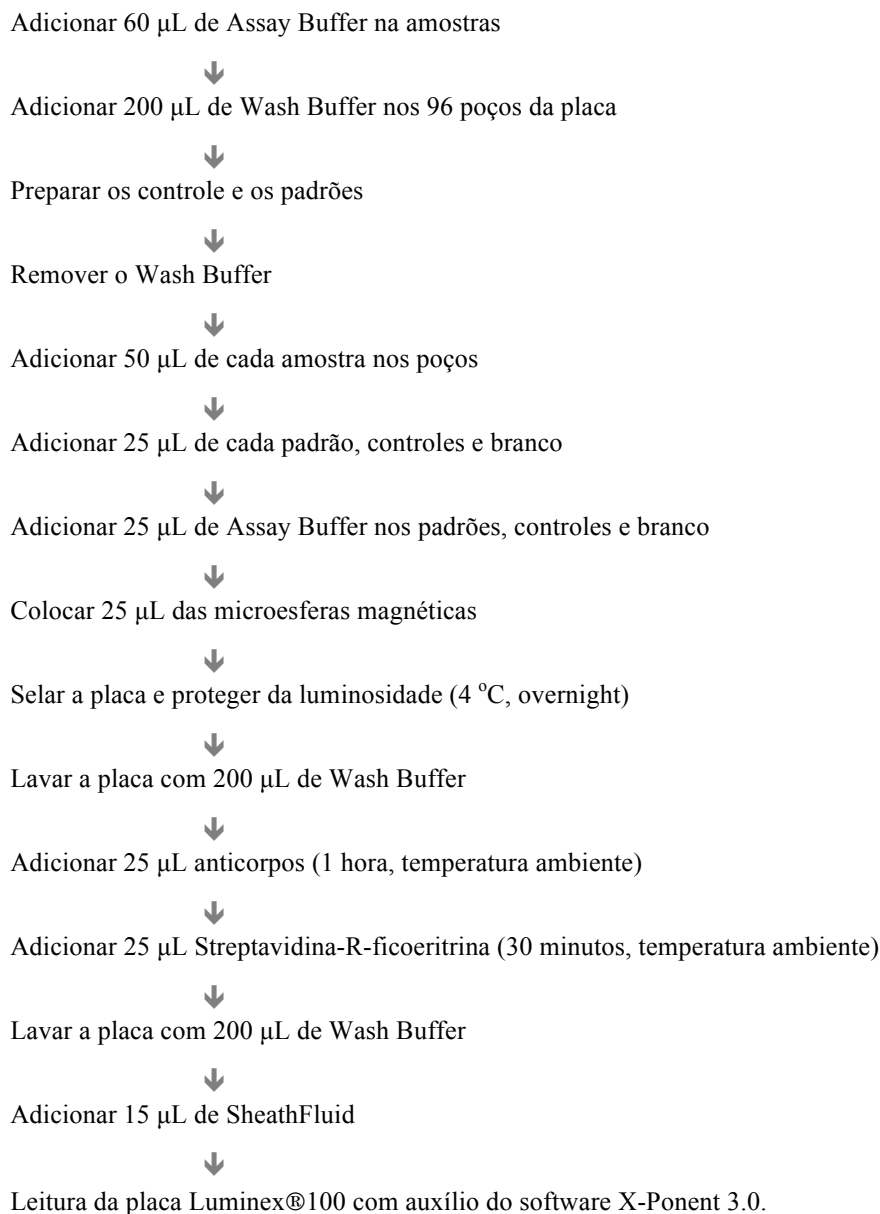
A média das medidas clínicas de profundidade de sondagem e de nível clínico de inserção, assim como, a média da porcentagem de sítios apresentando índice de biofilme visível, sangramento à sondagem e supuração, foram computadas para cada indivíduo e, posteriormente, para cada grupo; além das diferenças de IMC e porcentagens de massa magra, massa gorda e água corporal. O teste Mann-Whitney foi utilizado para analisar as diferenças entre não obesos e obesos, mas para a análise dos diferentes tempos do Grupo II foi

empregando o teste de Friedman, ajustando para múltiplas comparações com o teste de Bonferroni. A significância estatística foi estabelecida em 5% ( $p < 0,05$ ). Os dados clínicos de gengivite e periodontite (presença de bolsas  $> 3\text{mm}$ ) foram analisados através Coeficiente de correlação de Person.

### Fluxograma 2 - Etapas realizadas na técnica de fluxometria Luminex® xMAP.



Amostras coletadas com periopaper em tubos eppendorf  
Manter no freezer até o momento da análise (- 80 °C)





## 5 RESULTADOS

Neste estudo foram examinados 30 pacientes não obesos e 65 obesos e deles, somente 24 não obesos e 31 obesos foram incluídos neste estudo, obtendo-se os respectivos dados clínicos, microbiológicos e imunológicos. Todos os pacientes do grupo II (obesos) foram incluídos na análise dos dados, e participaram obrigatoriamente da primeira (antes da cirurgia) e da última visita (12 meses após a cirurgia).

Na Tabela 2 é possível observar os valores médios obtidos para idade, gênero, IMC, massa gorda, massa magra, porcentagem de água, índice de placa visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG), sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI), além dos dados coletados sobre casos de diabetes, hipertensão e dislipidemia para os pacientes não obesos e obesos. O grupo de indivíduos obesos apresentou média de idade seis anos superior ao grupo de não obesos, entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. A porcentagem de homens em relação às mulheres foi menor tanto no grupo I (37,5%) quanto no grupo II (19,3%), mas essa diferença não exerceu influência nos resultados obtidos. Os dois grupos apresentaram uma diferença significativa no IMC, na porcentagem de massa gorda, massa magra e água ( $p < 0,0001$ ), já esperadas, pois o IMC foi o critério fundamental para a classificação dos indivíduos nos seus respectivos grupos. Em relação aos dados clínicos bucais é possível observar uma diferença significativa apenas no sangramento à sondagem ( $p = 0,005$ ), o que pode estar associado ao fato que não foram observadas diferenças no índice de biofilme visível entre os dois grupos, e que a resposta inflamatória dos pacientes obesos é mais acentuada que em não obesos.

Em relação às comorbidades da obesidade foi possível observar que a porcentagem de indivíduos diabéticos ( $p = 0,0237$ ) e hipertensos ( $p = 0,0000$ ) foi maior e estatisticamente significativa em obesos e, embora a porcentagem de indivíduos com dislipidemia também tenha se apresentado mais elevada, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,4200$ ).

**Tabela 2** - Características clínicas periodontais e de IMC dos pacientes examinados no Grupo I (18,5 < IMC <math>\leq 24,9</math>) e no Grupo II (IMC <math>\geq 40</math>).

Características	Não obesos (n=24)	Obesos(n=31)	p
	Média ± SD	Média ± SD	
Idade (anos)	34,4 ± 12,3	40,0 ± 10,9	0,0337
% Homens	37,5	19,3	0,1376
% Diabetes	00,0	19,3	0,0237*
% Hipertensão	4,2	58,1	0,0000***
% Dislipidemia	16,7	25,8	0,4200
IMC	23,0 ± 2,1	44,8 ± 7,6	0,0000***
Bioimpedância			
Massa gorda	18,1 ± 3,1	50,6 ± 16,1	0,0000***
Massa magra	45,5 ± 8,2	71,4 ± 13,4	0,0000***
H <sub>2</sub> O	33,5 ± 6,4	53,2 ± 12,6	0,0000***
Média de sítios			
IPV	36,6 ± 36,5	45,5 ± 30,0	0,1882
ISG	1,3 ± 2,4	11,0 ± 26,7	0,1994
SS	6,6 ± 8,0	19,9 ± 26,5	0,0050*
PS	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,4	0,1393
NCI	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,4	0,1262

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 usando o Teste Mann Whitney e ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni. IMC – índice de massa corporal; IPV – índice de placa visível; ISG – índice de sangramento gengival; SS – sangramento à sondagem; PS – profundidade de sondagem; NCI – nível clínico de inserção.

Ao analisarmos os dados dos 31 pacientes obesos nos diferentes tempos de coleta (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>) foi possível detectar uma redução estatisticamente significativa para os valores de IMC e de bioimpedância (p = 0,0000), todavia, um aumento crescente e estatisticamente significativo foi observado para o índice de placa visível (p = 0,0000), mas sem apresentar diferenças significativas nos índices clínicos de ISG e SS, que são indicadores de inflamação (Tabela 3).

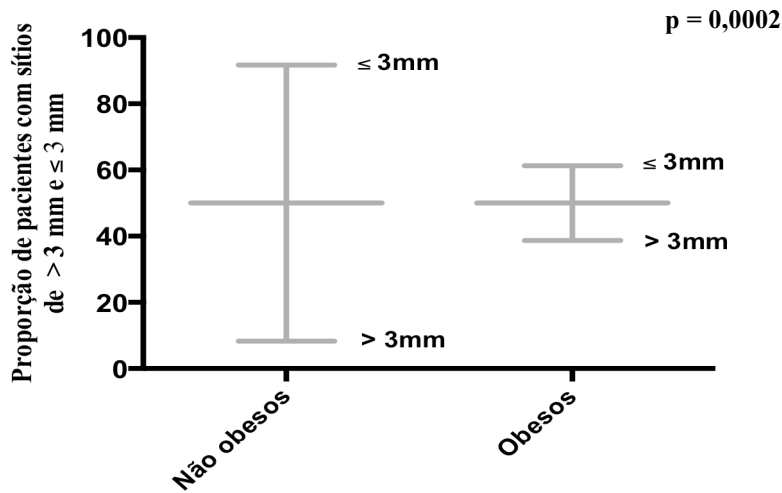
**Tabela 3** - Características clínicas periodontais e de IMC dos pacientes examinados no Grupo II (obesos) em diferentes momentos (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>).

Características clínicas	Tempos de coleta - Média ± SD (n=31)				p
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	
IMC	44,8 ± 7,6	38,2 ± 6,4	34,3 ± 7,2	31,5 ± 6,9	0,0000***
Bioimpedância					
Massa gorda	50,6 ± 16,1	37,4 ± 10,4	31,5 ± 10,6	28,7 ± 10,6	0,0000***
Massa magra	71,4 ± 13,4	65,2 ± 11,7	59,6 ± 11,4	55,8 ± 11,3	0,0000***
Água corporal	53,2 ± 12,6	49,6 ± 11,6	44,6 ± 10,7	40,9 ± 9,3	0,0000***
Média de sítios					
IPV	45,5 ± 30,0	62,6 ± 29,6	66,8 ± 27,1	65,7 ± 31,2	0,0000***
ISG	11,0 ± 26,7	15,3 ± 32,5	10,2 ± 25,1	6,4 ± 20,9	0,6610
SS	19,9 ± 26,5	19,4 ± 28,2	15,6 ± 24,5	13,8 ± 20,9	0,3419
PS	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,3	0,0572
NCI	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,7810

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 usando o Teste de Friedman, ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni. T<sub>0</sub>- antes; T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>: 2, 6 e 12 meses pós-cirurgia bariátrica. IMC – índice de massa corporal; IPV – índice de placa visível; ISG – índice de sangramento gengival; SS – sangramento a sondagem; PS – profundidade de sondagem; NCI – níveis clínicos de inserção.

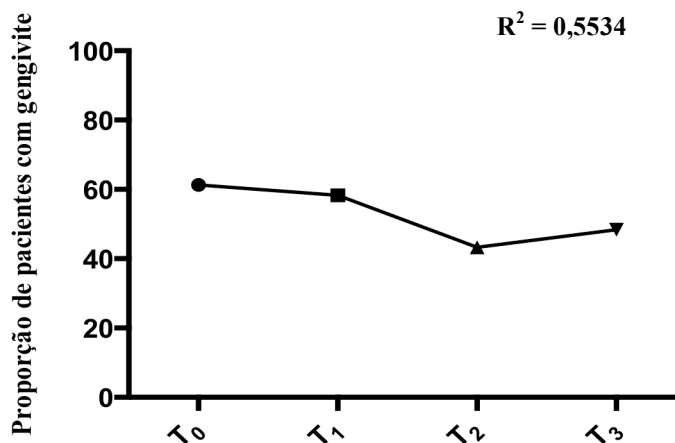
Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (p = 0,385) na detecção de inflamação gengival entre não obesos e obesos, que apresentaram 45,83% e 48,39% dos pacientes com gengivite, respectivamente. Entretanto, quando esses pacientes foram classificados conforme a profundidade de sondagem o grupo de obesos apresentou uma maior proporção de sítios com valores > 3mm comparados ao grupo de não obesos, com diferença estatisticamente significativa (p = 0,0002).

**Gráfico 1** - Porcentagem de sítios com profundidade de sondagem  $\leq 3\text{mm}$  e  $> 3\text{mm}$  em pacientes não obesos e obesos.

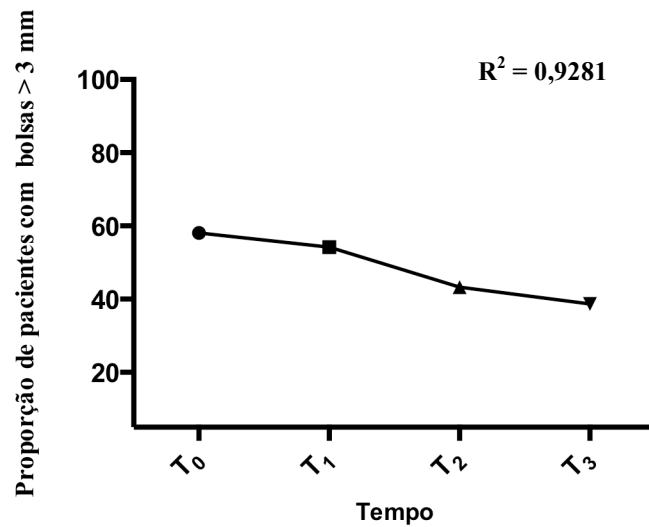


Embora tenha sido observada uma tendência de redução da gengivite ao longo do tempo ( $rP=-0,7476$ ), essa tendência não foi significativa ( $p=0,2523$ ), como mostra o gráfico abaixo (Gráfico 2). Para os casos bolsas com profundidade de sondagem  $> 3\text{mm}$  houve correlação inversa, muito forte e significativa ( $rP=-0,9662$ ,  $p=0,0337$ ) entre o tempo e a proporção de periodontite. Isso indica que houve decréscimo da proporção de periodontite ao longo do tempo.

**Gráfico 2** - Porcentagem de gengivite em pacientes obesos examinados em diferentes tempos ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_3$ ).



**Gráfico 3** - Porcentagem de bolsas com profundidade de sondagem > 3mm em pacientes obesos examinados em diferentes tempos (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>).



Correlação de Person

Os pacientes obesos apresentaram elevadas proporções e valores estatisticamente significantes para 19 espécies bacterianas: *A. gerencseriae*, *A. israeli*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *V. parvula*, *C. sputigena*, *E. corrodens*, *C. gracilis*, *F. nucleatum SS nucleatum*, *F. nucleatum SS polymorphum*, *F. nucleatum SS vincentii*, *F. periodonticum*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *E. saburreum*, *G. morbillorum*, *N. mucosa* e *P. melaninogenica* das, das 40 espécies analisadas em comparação ao grupo de indivíduos não obesos (Tabela 4).

**Tabela 4** - Análise microbiológica das amostras subgingivais de pacientes não obesos e obesos por Checkerboard (hibridização DNA-DNA).

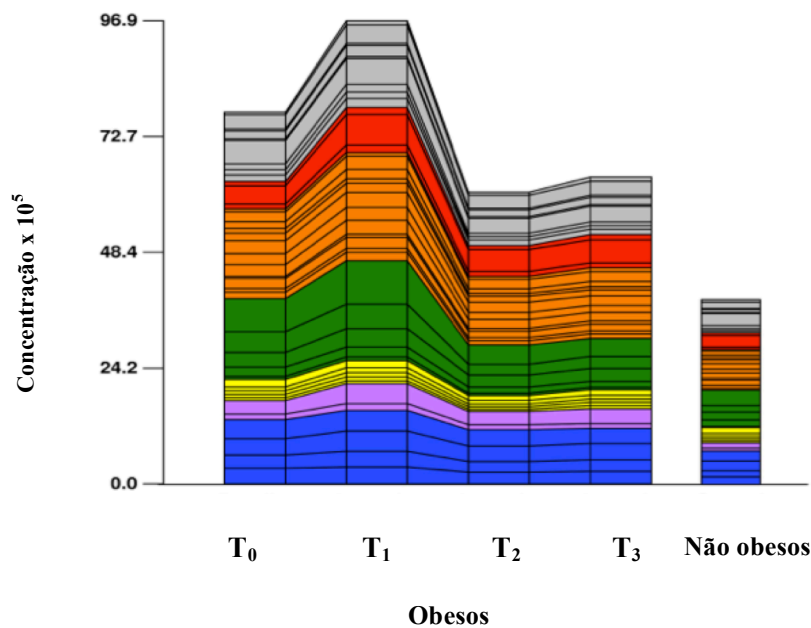
Espécies	Não obesos (n=24)	Obesos (n=31)	p
	Média ± SD	Média ± SD	
<i>A. gerencseriae</i>	1.90 ± 1.10	2.63 ± 1.41	0,0325*
<i>A. israelii</i>	1.51 ± 0.88	2.33 ± 0.99	0,0040**
<i>A. naeslundii</i>	2.41 ± 1.55	2.99 ± 1.16	0,0400*
<i>A. oris</i>	2.49 ± 1.61	3.30 ± 1.38	0,0192*
<i>A. odontolyticus</i>	0.77 ± 0.47	1.01 ± 0.49	0,0804
<i>V. parvula</i>	1.18 ± 1.52	2.30 ± 2.13	0,0120*
<i>S. gordonii</i>	0.49 ± 0.41	0.60 ± 0.53	0,4251
<i>S. intermedius</i>	0.55 ± 0.38	0.67 ± 0.59	0,7471
<i>S. mitis</i>	0.59 ± 0.38	0.79 ± 0.53	0,1444
<i>S. oralis</i>	0.65 ± 0.48	0.81 ± 0.57	0,2282
<i>S. sanguinis</i>	1.42 ± 1.12	1.36 ± 0.91	0,9391
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.30 ± 0.18	0.62 ± 0.62	0,0573
<i>C. gingivalis</i>	1.54 ± 1.34	2.08 ± 1.82	0,2348
<i>C. ochracea</i>	1.96 ± 1.42	2.64 ± 2.10	0,2485
<i>C. sputigena</i>	1.59 ± 1.22	3.95 ± 3.42	0,0030**
<i>E. corrodens</i>	4.00 ± 3.11	7.35 ± 5.93	0,0400*
<i>C. gracilis</i>	0.40 ± 0.41	1.02 ± 0.86	0,0019**
<i>C. rectus</i>	0.82 ± 0.93	0.76 ± 0.65	0,8056
<i>C. showae</i>	1.48 ± 1.88	1.78 ± 1.23	0,0997
<i>E. nodatum</i>	0.49 ± 1.19	0.40 ± 0.41	0,2773
<i>F. nucleatum SS nucleatum</i>	1.22 ± 1.27	2.16 ± 2.04	0,0139*
<i>F. nucleatum SS polymorphum</i>	0.99 ± 1.04	2.06 ± 1.84	0,0145*
<i>F. nucleatum SS svincentii</i>	1.32 ± 1.48	2.32 ± 2.45	0,0420*
<i>F. periodonticum</i>	1.00 ± 0.98	1.57 ± 1.34	0,0461*
<i>P. micra</i>	0.56 ± 0.62	0.90 ± 1.35	0,3085
<i>P. intermedia</i>	0.65 ± 1.31	1.42 ± 2.01	0,0126*
<i>P. nigrescens</i>	0.96 ± 1.38	1.69 ± 1.94	0,0694
<i>S. constellatus</i>	0.43 ± 0.28	0.61 ± 0.44	0,2348
<i>T. forsythia</i>	0.58 ± 1.27	0.96 ± 1.03	0,0066**
<i>P. gingivalis</i>	2.95 ± 2.21	3.77 ± 3.99	0,6468
<i>T. denticola</i>	0.61 ± 0.96	1.01 ± 1.41	0,0279*
<i>E. saburreum</i>	0.59 ± 0.36	1.15 ± 1.06	0,0353*
<i>G. morbillorum</i>	0.48 ± 0.42	1.00 ± 0.69	0,0025**
<i>L. bucallis</i>	0.78 ± 0.57	1.12 ± 0.95	0,2663
<i>N. mucosa</i>	3.03 ± 2.03	5.43 ± 4.44	0,0251*
<i>P. acnes</i>	0.22 ± 0.15	0.34 ± 0.30	0,1245
<i>P. melaninogenica</i>	0.71 ± 1.23	1.24 ± 1.39	0,0090**
<i>S. anginosus</i>	0.29 ± 0.20	0.35 ± 0.26	0,6838
<i>S. noxia</i>	1.52 ± 1.06	2.16 ± 2.10	0,4251
<i>T. socranskii</i>	0.60 ± 0.49	0.49 ± 0.43	0,3419
Total DNA	45.89 ± 29.47	70.84 ± 42.77	0,0298*

\*p &lt; 0,05, \*\*p &lt; 0,01, \*\*\*p &lt; 0,001 usando o Teste Mann Whitney.

As espécies que apresentaram um resultado estatisticamente significativo foram *A. gerencseriae* ( $p = 0,0094$ ), *A. israeli* ( $p = 0,0074$ ) e *A. naeslundii* ( $p = 0,0225$ ) que fazem parte do complexo azul; *V. parvula* ( $p = 0,0101$ ) do complexo roxo; e somente *S. intermedius* ( $p = 0,0436$ ) do complexo amarelo. As espécies do complexo verde *C. ochracea* ( $p = 0,0027$ ) e *E. corrodens* ( $p = 0,0391$ ); e do complexo laranja *C. gracilis* ( $p = 0,0445$ ), *C. showae* ( $p = 0,0088$ ) e *E. nodatum* ( $p = 0,0135$ ) também apresentaram resultados estatisticamente significativos (Tabela 5).

Espécies bacterianas importantes na patogênese da doença periodontal que compõem o complexo vermelho, tais como: *P. gingivalis* ( $p = 0,001$ ), *T. denticola* ( $p = 0,0058$ ), bem como *P. melaninogenica* ( $p = 0,0115$ ), *S. noxia* ( $p = 0,0002$ ), *T. socranskii* ( $p = 0,0001$ ) do complexo cinza também tiveram resultados estatisticamente significativos. Em pacientes obesos o número bacteriano aumentou significativamente dois meses após a cirurgia, mas durante os 12 meses seguintes o ato cirúrgico esse número caiu drasticamente (Gráfico 4), mostrando valores estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) para as espécies *C. ochracea* e *E. corrodens*, todavia, as espécies *V. parvula*, *E. nodatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. socranskii* aumentaram com a perda de peso (Tabela 5).

**Gráfico 4** - Valores médios das 40 espécies bacterianas subgingivais detectadas em pacientes não obesos e obesos durante 12 meses após a cirurgia bariátrica.



**Tabela 5** - Determinação bacteriana por Checkerboard em amostras subgingivais de pacientes obesos e não obesos durante 12 meses.

Espécies bacterianas	Não obesos (n = 24) Média ± SD	Obesos (n = 31) Tempos de coleta (Média ± SD)					p
		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>		
<i>A. gerencseriae</i>	1.90 ± 1.10	2.63 ± 1.41	3.03 ± 1.66	2.26 ± 0.96	2.37 ± 1.24	0,0094**	
<i>A. israelii</i>	1.51 ± 0.88	2.33 ± 0.99	2.79 ± 1.46	2.13 ± 1.07	2.19 ± 1.13	0,0074**	
<i>A. naeslundii</i>	2.41 ± 1.55	2.99 ± 1.16	3.97 ± 1.79	3.10 ± 1.77	3.02 ± 1.51	0,0225*	
<i>A. oris</i>	2.49 ± 1.61	3.30 ± 1.38	4.07 ± 2.17	3.50 ± 2.13	3.26 ± 1.97	0,3130	
<i>A. odontolyticus</i>	0.77 ± 0.47	1.01 ± 0.49	1.23 ± 0.66	0.98 ± 0.41	1.02 ± 0.56	0,1114	
<i>V. parvula</i>	1.18 ± 1.52	2.30 ± 2.13	3.63 ± 3.11	2.98 ± 2.30	3.07 ± 2.71	0,0101*	
<i>S. gordonii</i>	0.49 ± 0.41	0.60 ± 0.53	0.74 ± 0.94	0.74 ± 0.97	0.79 ± 0.91	0,9743	
<i>S. intermedius</i>	0.55 ± 0.38	0.67 ± 0.59	0.86 ± 0.61	0.63 ± 0.47	0.72 ± 0.54	0,0436*	
<i>S. mitis</i>	0.59 ± 0.38	0.79 ± 0.53	0.92 ± 0.68	0.76 ± 0.60	0.81 ± 0.70	0,4652	
<i>S. oralis</i>	0.65 ± 0.48	0.81 ± 0.57	1.09 ± 0.84	0.98 ± 0.88	1.15 ± 1.09	0,0577	
<i>S. sanguinis</i>	1.42 ± 1.12	1.36 ± 0.91	1.46 ± 1.13	1.23 ± 0.83	1.32 ± 0.96	0,7230	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.30 ± 0.18	0.62 ± 0.62	0.72 ± 0.68	0.57 ± 0.39	0.62 ± 0.52	0,5128	
<i>C. gingivalis</i>	1.54 ± 1.34	2.08 ± 1.82	1.95 ± 1.58	1.53 ± 1.01	1.49 ± 1.39	0,1406	
<i>C. ochracea</i>	1.96 ± 1.42	2.64 ± 2.10	3.18 ± 2.25	2.20 ± 1.42	2.26 ± 1.64	0,0027**	
<i>C. sputigena</i>	1.59 ± 1.22	3.95 ± 3.42	4.53 ± 4.40	3.13 ± 3.75	3.18 ± 4.28	0,0840	
<i>E. corrodens</i>	4.00 ± 3.11	7.35 ± 5.93	7.49 ± 8.07	5.40 ± 5.10	5.41 ± 6.23	0,0391*	
<i>C. gracilis</i>	0.40 ± 0.41	1.02 ± 0.86	1.26 ± 1.47	0.75 ± 0.53	0.79 ± 0.64	0,0445*	
<i>C. rectus</i>	0.82 ± 0.93	0.76 ± 0.65	0.84 ± 0.67	0.70 ± 0.49	0.74 ± 0.75	0,3260	
<i>C. showae</i>	1.48 ± 1.88	1.78 ± 1.23	2.24 ± 1.61	1.64 ± 1.38	1.77 ± 1.63	0,0088**	
<i>E. nodatum</i>	0.49 ± 1.19	0.40 ± 0.41	0.56 ± 0.59	0.51 ± 0.53	0.62 ± 0.65	0,0135**	
<i>F. nucleatum SS nucleatum</i>	1.22 ± 1.27	2.16 ± 2.04	2.39 ± 2.27	2.00 ± 2.17	2.02 ± 2.17	0,2306	
<i>F. nucleatum SS polymorphum</i>	0.99 ± 1.04	2.06 ± 1.84	2.20 ± 2.12	1.95 ± 3.38	2.05 ± 3.41	0,0925	
<i>F. nucleatum SS vincentii</i>	1.32 ± 1.48	2.32 ± 2.45	2.51 ± 2.34	2.11 ± 2.22	2.27 ± 2.45	0,1511	
<i>F. periodonticum</i>	1.00 ± 0.98	1.57 ± 1.34	1.61 ± 1.42	1.44 ± 2.00	1.51 ± 2.08	0,1261	
<i>P. micra</i>	0.56 ± 0.62	0.90 ± 1.35	0.83 ± 0.78	0.57 ± 0.54	0.75 ± 0.80	0,0711	
<i>P. intermedia</i>	0.65 ± 1.31	1.42 ± 2.01	1.68 ± 2.55	1.15 ± 1.09	1.26 ± 1.58	0,3525	
<i>P. nigrescens</i>	0.96 ± 1.38	1.69 ± 1.94	2.22 ± 2.40	1.68 ± 1.78	1.74 ± 2.21	0,1971	
<i>S. constellatus</i>	0.43 ± 0.28	0.61 ± 0.44	0.75 ± 0.48	0.58 ± 0.34	0.63 ± 0.44	0,1326	
<i>T. forsythia</i>	0.58 ± 1.27	0.96 ± 1.03	1.22 ± 1.34	1.01 ± 1.59	1.07 ± 1.54	0,1622	
<i>P. gingivalis</i>	2.95 ± 2.21	3.77 ± 3.99	4.86 ± 5.37	4.75 ± 4.67	5.08 ± 5.11	0,0100*	
<i>T. denticola</i>	0.61 ± 0.96	1.01 ± 1.41	1.43 ± 1.53	1.29 ± 1.92	1.50 ± 2.19	0,0058**	
<i>E. saburreum</i>	0.59 ± 0.36	1.15 ± 1.06	1.60 ± 1.28	1.08 ± 0.70	1.10 ± 0.64	0,0567	
<i>G. morbillorum</i>	0.48 ± 0.42	1.00 ± 0.69	1.12 ± 0.97	0.78 ± 0.59	0.82 ± 0.73	0,1222	
<i>L. buccalis</i>	0.78 ± 0.57	1.12 ± 0.95	1.56 ± 1.77	0.95 ± 0.71	0.92 ± 0.84	0,2996	
<i>N. mucosa</i>	3.03 ± 2.03	5.43 ± 4.44	5.55 ± 6.00	4.23 ± 3.86	4.69 ± 4.61	0,3078	
<i>P. acnes</i>	0.22 ± 0.15	0.34 ± 0.30	0.39 ± 0.26	0.30 ± 0.17	0.33 ± 0.24	0,3608	
<i>P. melaninogenica</i>	0.71 ± 1.23	1.24 ± 1.39	1.89 ± 2.22	1.28 ± 1.10	1.22 ± 1.28	0,0115*	
<i>S. anginosus</i>	0.29 ± 0.20	0.35 ± 0.26	0.42 ± 0.33	0.37 ± 0.26	0.38 ± 0.35	0,7449	
<i>S. noxia</i>	1.52 ± 1.06	2.16 ± 2.10	3.07 ± 2.12	2.09 ± 1.25	2.27 ± 1.34	0,0002**	
<i>T. socranskii</i>	0.60 ± 0.49	0.49 ± 0.43	0.78 ± 0.70	0.60 ± 0.46	0.73 ± 0.49	0,0001***	
Total DNA	45.89±29.47	70.84±42.77	84.54±61.30	65.75±42.09	68.62±52.10	0,0722	

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 usando o Teste de Friedman, ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni. T<sub>0</sub> - antes; T<sub>1</sub> (2 meses), T<sub>2</sub> (6 meses) e T<sub>3</sub> (12 meses) pós-cirurgia bariátrica.

As amostras de fluido gengival coletadas foram submetidas ao método de imunoenensaio com princípio sanduíche baseado na tecnologia de fluxometria por Luminex® xMAP para



detecção de múltiplos analitos, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17 e TNF- $\alpha$ . Das citocinas analisadas, todas apresentaram uma concentração superior no fluido gengival dos pacientes obesos em comparação ao grupo de não obesos, sendo que a concentração de quatro delas, IL-1 $\beta$  ( $p = 0,0073$ ), IL-10 ( $p = 0,0145$ ), IL-13 ( $p = 0,0000$ ) e IL-17 ( $p = 0,0013$ ), foi estatisticamente significativo ( Tabela 6).

**Tabela 6** - Valores médios em pg/mL de citocinas nas amostras de fluido gengival de pacientes não obesos e obesos.

Citocinas	Não obesos (n=24)	Obesos (n=31)	p
IL-1 $\beta$	89,8 $\pm$ 69,6	338,7 $\pm$ 187,2	0,0073**
IL-6	3,6 $\pm$ 1,6	4,2 $\pm$ 1,5	0,5080
IL-10	8,9 $\pm$ 4,9	13,1 $\pm$ 7,1	0,0145*
IL-13	4,8 $\pm$ 2,1	11,6 $\pm$ 5,0	0,0000***
IL-17	2,0 $\pm$ 1,4	4,7 $\pm$ 2,1	0,0013*
TNF- $\alpha$	4,9 $\pm$ 3,3	5,7 $\pm$ 23,5	0,7343

\* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  usando o Teste Mann Whitney e ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni.

Na análise do fluido gengival, as concentrações de citocinas durante o período estabelecido para o grupo de pacientes obesos (Tabela 7), foi possível observar que as citocinas IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  apresentaram um aumento somente no T<sub>1</sub> (2 meses pós-cirurgia), com valores estatisticamente significativos para a citocina IL-1 $\beta$  ( $p = 0,0003$ ). A concentração de IL-17 no fluido gengival, mostrou diminuição gradativa durante os tempos avaliados, com valores estatisticamente significativos ( $p = 0,0179$ ).

**Tabela 7** - Valores médios em pg/mL da concentração de citocinas em amostras de fluido gengival dos pacientes obesos examinados em diferentes momentos (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>).

Citocinas	Tempos de coleta - Média ± SD (n=31)				
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	p
IL-1β	338,7 ± 187,2	359,8 ± 317,2	261,9 ± 209,4	207,7 ± 192,3	0,0003***
IL-6	4,2 ± 1,5	4,2 ± 2,9	3,8 ± 1,8	4,8 ± 4,0	0,2329
IL-10	13,1 ± 7,1	11,8 ± 5,7	11,9 ± 5,7	11,6 ± 4,6	0,4840
IL-13	11,6 ± 5,0	10,2 ± 4,3	11,3 ± 5,5	9,4 ± 5,4	0,1754
IL-17	4,7 ± 2,1	3,9 ± 1,1	3,7 ± 1,6	3,1 ± 1,7	0,0179*
TNF-α	5,7 ± 23,5	6,5 ± 4,7	5,4 ± 3,6	5,2 ± 3,9	0,2330

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 usando o Teste de Friedman, ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni. T<sub>0</sub>- antes, T<sub>1</sub> (2 meses), T<sub>2</sub> (6 meses) e T<sub>3</sub> (12 meses) pós-cirurgia bariátrica.

No soro, das 15 citocinas analisadas quatro não foram detectadas (IL-1β, IL-10, IL-13, IL-17). Dentre as citocinas denominadas adipocinas, a adiponectina apresentou valores reduzidos (p < 0,005) no soro de indivíduos obesos. Para as demais citocinas concentrações séricas apresentaram valores elevados em comparação aos não obesos (Tabela 8), semelhante aos valores observados no fluido gengival. Também, para as citocinas IL-6 (p = 0,007), TNF-α (p = 0,0185) e adipocina tipo leptina (p = 0,0323), os valores foram estatisticamente significantes.

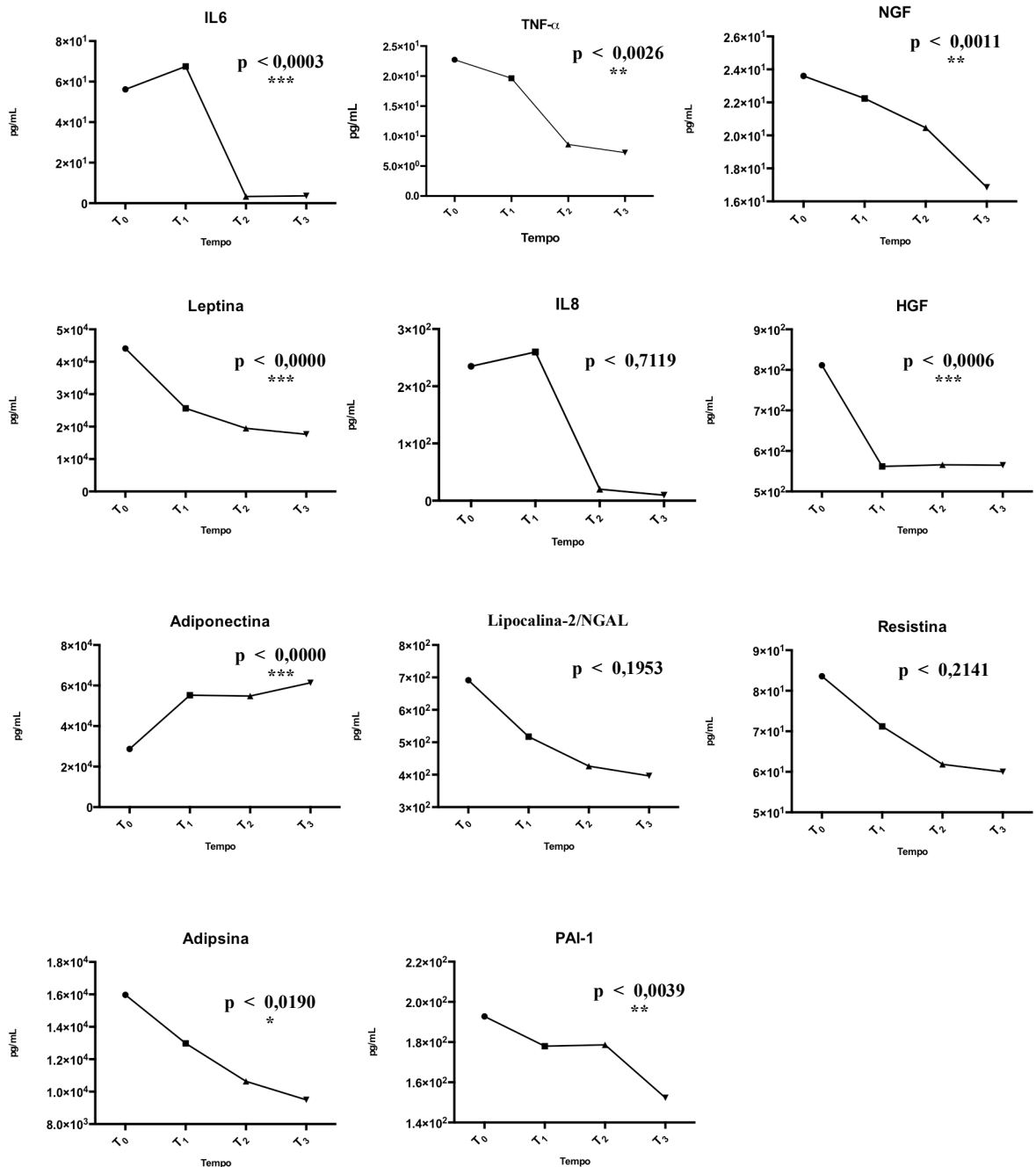
**Tabela 8** - Valores médios em pg/mL da concentração de citocinas em amostras de soro dos pacientes não obesos e obesos.

Citocinas	Não obesos (n=24)	Obesos (n=31)	p
IL-6	0,0 ± 0,0	56,2 ± 294,8	0,0070**
TNF- $\alpha$	3,3 ± 1,4	22,7 ± 73,9	0,0185*
NGF	12,3 ± 2,4	23,6 ± 19,9	0,0667
Leptina	12283,7 ± 8059,9	44107,7 ± 35750,2	0,0323**
IL-8	2,9 ± 0,7	234,8 ± 903,4	0,1989
HGF	497,5 ± 185,9	811,7 ± 694,8	0,5249
Adiponectina	58056,2 ± 20539,5	28666,8 ± 15414,7	0,0050**
Lipocalina-2/NGAL	315,9 ± 93,1	691,4 ± 638,6	0,1990
Resistina	51,2 ± 13,8	83,6 ± 58,7	0,2635
Adipsina	7426,0 ± 1429,8	15967,7 ± 10489,7	0,0571
PAI-1	156,4 ± 85,4	192,8 ± 63,6	0,3414

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 usando o Teste Mann Whitney e ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni.

Da mesma forma que ocorreu com os valores do fluido gengival, no soro de pacientes obesos durante os tempos de coleta, as concentrações de citocinas foram diminuindo, paralelamente à redução do peso desses indivíduos observando-se, entretanto, elevada concentração de adiponectina com valores estatisticamente significantes ( $p = 0,0000$ ), durante os tempos estabelecidos pós-cirurgia (Gráfico 5). Também neste gráfico as demais citocinas mostraram valores gradativamente diminuídos e estatisticamente significantes durante os tempos estabelecidos de coletas. Entretanto, IL-8, lipocalina-2/NGAL e resistina não mostraram valores estatisticamente significativos.

**Gráfico 5** - Valores médios em pg/mL da concentração de citocinas em soro dos pacientes obesos examinados em diferentes tempos (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>).



\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 usando o Teste de Friedman, ajustando para múltiplas comparações com Bonferroni. T<sub>0</sub>- antes, T<sub>1</sub> (2 meses), T<sub>2</sub> (6 meses) e T<sub>3</sub> (12 meses) pós-cirurgia bariátrica.

## 6 DISCUSSÃO

O aumento de indivíduos com sobrepeso e obesidade constitui-se um problema de saúde pública no mundo inteiro, sendo considerada em alguns países uma verdadeira epidemia (KAIN et al., 2003). A obesidade surge em consequência de alterações na dieta e na regulação corporal do consumo e armazenamento de energia. Embora, a ingestão de alimentos altamente calóricos combinada com atividade física reduzida ou sedentarismo possa contribuir em muito para o aumento de peso, os sistemas que regulam o balanço energético corporal são muito mais complexos, podendo variar de indivíduo para indivíduo (MORTON et al., 2006).

Recentemente, a OMS tem associado a obesidade como uma das principais causas de morte (WHO, 2012). É sabido que há uma íntima associação entre o excesso de peso e vários problemas sistêmicos, em particular diabetes, doenças cardíacas, aumento na incidência de certos tipos de cânceres, complicações respiratórias, alterações na pressão sanguínea e osteoartrites de grandes e pequenas articulações, além das doenças periodontais (GENCO; BORGNAKKE, 2013; KOPELMAN, 2000; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2009).

A prevenção é o caminho mais eficiente para a redução do número de indivíduos obesos que hoje atinge ao redor de 12% da população mundial e que pode reduzir a expectativa de vida de 5 a 20 anos (DEL GENIO et al., 2007; FONTAINE et al., 2003; WHO, 2012). Entretanto, sabe-se que, quando o IMC  $\geq 40$  ou existem comorbidades associadas à obesidade, e o indivíduo apresenta histórico de insucessos na redução de peso pelos métodos tradicionais de dieta e de uso de medicamentos, os procedimentos cirúrgicos têm se tornado a solução mais eficiente (MATHIER; RAMANATHAN, 2007; PROMINTZER-SCHIFFER et al., 2011). Várias técnicas cirúrgicas têm sido utilizadas, porém a técnica de derivação gástrica em Y de *Roux* é a mais indicada, por ser eficiente na redução do excesso de peso corporal, na manutenção do peso perdido e melhora de condições clínicas, como observado nos indivíduos obesos avaliados neste estudo antes e após serem submetidos a essa técnica cirúrgica. Tanto a redução do IMC, quanto da porcentagem de massa magra, massa gorda e água corporal foram estatisticamente significativas nestes indivíduos ao longo de um ano (Tabela 3).

A obesidade está relacionada com uma série de alterações sistêmicas e bucais, devido ao acúmulo de tecido adiposo no organismo, como já citado anteriormente, mas muitas dessas comorbidades ligadas à obesidade, como diabetes, hipertensão e dislipidemia, também vêm sendo associadas à doença periodontal. Evidências sugerem que o diabetes pode ser associado

à doença periodontal por afetar a composição da microbiota subgengival, aumentando assim, o número de espécies anaeróbias gram-negativas, e influenciando a resposta inflamatória local, com maior liberação de citocinas, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , exacerbando a resposta imunológica e impedindo a reparação do tecido ósseo durante o percurso da doença periodontal (GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2012; GRAVES, 2004). Por outro lado, alguns pesquisadores defendem que o inverso também se faz verdadeiro e que a doença periodontal pode promover uma maior liberação de mediadores inflamatórios, especialmente TNF- $\alpha$ , durante a resposta à infecção periodontal, o que acarretaria em um descontrole glicêmico, pelo aumento da resistência à insulina promovida pela liberação desses mediadores (MEALEY; OATES, 2006; NISHIMURA et al., 2003).

Neste estudo, somente os pacientes com obesidade apresentaram diabetes, com valores estatisticamente significantes, como observado na Tabela 2. A hipertensão é outro fator associado à obesidade, e também tem sido correlacionada à doença periodontal, por causa da interação de fatores como sobrecarga na pressão e hipertrofias vasculares que podem promover alterações na microcirculação, e assim, isquemia periodontal, favorecendo o desenvolvimento da doença. A maioria dos pacientes obesos analisados também apresentou essa alteração, mostrando resultados estatisticamente significativos quando comparados ao grupo de não obesos. Sugere-se que a doença periodontal pode promover a hipertensão pela disseminação de produtos bacterianos e mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, o que poderia produzir lesão vascular e arteriosclerose, aumentando dessa forma, a pressão arterial (KOZAROV, 2012; VAN DYKE; KORNMAN, 2008). Neste estudo, a disseminação de produtos na corrente sanguínea não foi avaliada, entretanto, nossos resultados levam a sugerir alguma possível relação entre a hipertensão e a obesidade.

A associação entre dislipidemia, as infecções e a presença do LPS bacteriano pode promover alterações no metabolismo de lipídios e também induzir uma maior liberação de TNF- $\alpha$  pelo tecido adiposo, que é um importante mediador inflamatório fortemente associado à destruição do periodonto (WOOD, 2003). Em nosso estudo, entretanto, nenhuma associação entre a obesidade e a dislipidemia foi observada.

Como esperado, os valores de IMC e os valores obtidos na bioimpedância foram mais elevados nos indivíduos obesos, obtendo valores estatisticamente significativos, de acordo com os critérios para definir a obesidade, estabelecidos pela OMS (WHO, 2012). Conforme os resultados da Tabela 2, dos parâmetros clínicos periodontais examinado nos pacientes, somente o índice de SS apresentou valores estatisticamente significativos, e isto pode sugerir

que, os pacientes obesos apresentariam maior pré-disposição para desenvolver processos inflamatórios, detectáveis clinicamente pela facilidade de sangramento.

Somente na última década, e devido aos vários estudos, a obesidade tem sido mais relacionada com a severidade da doença periodontal, e os mecanismos dessa relação vêm sendo mais bem avaliados (GENCO et al., 2005; MORITA et al., 2011; PATARO et al., 2012; RITCHIE, 2007; YLÖSTALO et al., 2008). Haffajee e Socransky (2009), por exemplo, relataram que indivíduos com sobrepeso e com obesidade apresentam maior risco de 3 e 5 vezes, respectivamente, de desenvolver periodontite, do que indivíduos não obesos. Estudos recentes têm mostrado o aumento na liberação de mediadores inflamatórios em indivíduos obesos o que poderia justificar a relação com a doença periodontal, como é observado em alguns processos sistêmicos, Síndrome de Down e Papillon-Lefèvre, e apresentam elevado risco de desenvolver gengivite e periodontite, devido às alterações observadas na resposta inflamatória desses indivíduos (AMANO et al., 2001; LUNDGREN et al., 1998; MEISEL et al., 2012).

Como mencionado anteriormente, os valores médios de SS (Tabela 2), importante indicador de inflamação gengival, foram maiores em pacientes obesos. Entretanto, quando esses pacientes foram acompanhados durante 12 meses pós-cirurgia os valores de SS foram reduzindo, da mesma forma que o ISG, enquanto o IPV foi aumentando, mostrando valores médios estatisticamente significativos ao longo dos quatro tempos dos exames clínicos. Nessa mesma Tabela foram observados que os valores de IMC e de bioimpedância nos diferentes tempos de coleta foram também estatisticamente significativos (Tabela 3). Ainda nessa Tabela é importante ressaltar que, os valores elevados de IPV após cirurgia podem estar associados ao maior número de refeições que esses pacientes devem fazer diariamente, devido à drástica redução das porções ingeridas, tornando necessário que os pacientes bariátricos tenham acompanhamento conjunto médico e odontológico, visando uma melhor orientação para o controle do biofilme dental o que poderia evitar algumas complicações pós-cirúrgicas, onde se inclui a doença periodontal.

O impacto do ganho ou da perda de peso sobre a microbiota bucal, também como, em outros processos infecciosos bucais, não está totalmente esclarecido. Evidências mostram maior prevalência de processos periodontais em populações obesas devido às possíveis alterações que ocorrem na microbiota bucal e à elevada concentração de citocinas produzidas no organismo desses pacientes (ZEIGLER et al., 2012). Na literatura existem trabalhos relatando a associação entre a obesidade e espécies virais e bacterianas, embora a maioria desses estudos seja relacionada à microbiota intestinal (DHURANDHAR, 2011; MILLION;

RAOULT, 2013; TILG et al., 2009). Apesar dos inúmeros relatos de uma possível relação entre a obesidade e uma parcela da microbiota, ainda não é possível determinar se o efeito exercido seria da obesidade sobre as microbiotas ou vice e versa (DIBAISE et al., 2008; LEY et al., 2005; TILG et al., 2009; ZHANG et al., 2009). Para alguns autores, a presença de determinadas espécies microbianas intestinais e bucais poderiam coparticipar com o processo da obesidade, sugerindo-se que bactérias podem afetar o peso corporal aumentando a eficiência metabólica e, conseqüentemente, o tecido adiposo no organismo, ou também por promoverem o aumento do apetite devido à redução da liberação de leptina, hormônio supressor do apetite e aumento da grelina, hormônio relacionado à fome (GOODSON et al., 2009; TURNBAUGH, 2006).

Neste estudo, das 40 espécies bacterianas analisadas somente 19 delas apresentaram valores estatisticamente significativos nos pacientes obesos quando comparados aos não obesos. Como observado na Tabela 4, em pacientes obesos, *E. corrodens*, *C. sputigena*, *A. oris* e *A. naeslundii*, apresentaram valores médios elevados, variando de  $7,3 \pm 5,9$  a  $3,0 \pm 1,2$ ; os demais microrganismos que também apresentaram valores estatisticamente significativos variaram de  $2,6 \pm 1,4$  a  $1,0 \pm 0,7$ .

A técnica utilizada neste trabalho para detecção bacteriana das amostras subgengivais, embora laboriosa, permitiu a análise de um grande número de microrganismos pela hibridização de sondas genéticas com os DNA bacterianos. Um estudo realizado por Goodson et al. (2009) utilizando a mesma técnica, detectou elevadas proporções de *S. noxia*, particularmente em mulheres com excesso de peso, sugerindo que a presença desse microrganismo poderia servir como indicador biológico da obesidade. À diferença desse resultado, em nosso estudo, essa bactéria foi detectada nos indivíduos obesos analisados, mas em baixas proporções. Também, estudos têm associado a presença de *T. forsythia* e *P. gingivalis* com a obesidade e aumento de perda óssea (AMAR et al., 2007; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2009).

Os resultados obtidos nesse estudo mostram-se discordantes dos relatados por esses autores, levando a sugerir que, a *E. corrodens* poderia ser considerada um novo marcador biológico na obesidade (Tabela 4). Todavia, essa divergência entre os resultados pode ser explicada pelas características geográficas e socioeconômicas das populações em estudo. Interessantemente, essa bactéria também foi detectada em uma proporção elevada ( $4,0 \pm 3,1$ ) em indivíduos não obesos. Da mesma forma, a detecção bacteriana nesses pacientes mostrou valores baixos em relação aos pacientes obesos, variando de  $2,5 \pm 1,6$  a  $0,4 \pm 0,4$ .

O segundo objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil das citocinas e adipocinas



sintetizadas e liberadas no fluido gengival (local) e no soro (sistêmica) de indivíduos não obesos e obesos, além da avaliação longitudinal dos indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica. A obesidade é atualmente considerada um estado inflamatório crônico, assim o tecido adiposo deixou de ser considerado apenas um reservatório inerte de triglicerídeos, para ser reconhecido como um importante órgão endócrino, a partir do qual um grande número de proteínas e hormônios, chamados adipocinas são liberados. Sabe-se que estas adipocinas são sintetizadas pelos adipócitos e também pelos macrófagos presentes no tecido adiposo em abundância, e que podem atuar na regulação metabólica e vascular, além de influenciar significativamente o sistema imunológico, ativando a resposta inflamatória. Entretanto, ainda não está claro o impacto que essas adipocinas podem exercer na cavidade bucal (BLÜHER, 2012; DALLA VECCHIA et al, 2005; TRAYHURN; WOOD, 2004; ZEYDA; STULNIG, 2007).

Alguns autores têm sugerido que a maior liberação de citocinas/adipocinas na obesidade altera a capacidade do sistema imune em responder a um patógeno, com a exacerbação da resposta inflamatória; interfere na regeneração óssea, especialmente pelo aumento da atividade da IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  e; exerce certa influência na ecologia microbiana dos indivíduos afetados, promovendo alterações na microbiota intestinal, com diminuição de *Firmicutes* e aumento de *Gammaproteobacteria*, assim com também, na cavidade bucal, incluindo espécies consideradas periodontopatogênicas tais como *P. gingivalis* e *T. forsythia* (AMAR et al., 2007; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2009; ZHANG et al., 2009).

A partir das amostras de fluido gengival coletadas, foi possível detectar concentrações mais elevadas nos indivíduos obesos das seis citocinas analisadas, isso inclui tanto as de comportamento pró-inflamatório, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , importantes na ativação de células de defesa como monócitos/macrófagos e células T e B, quanto às de atividade anti-inflamatória: IL-10, IL-13, IL-17, importantes na regulação da intensidade na resposta inflamatória, sendo que as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-13 e IL-17 apresentaram resultado estatisticamente significativo quando foram comparados aos resultados observados nos indivíduos não obesos (Tabela 6). Estas mesmas citocinas também foram monitoradas ao longo do tempo nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Neste caso, o comportamento de duas importantes citocinas inflamatórias a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  apresentaram um comportamento semelhante ao observado da microbiota desses pacientes, com um acréscimo dois meses pós-cirurgia e subsequente queda, mas apenas a IL-1 $\beta$  e a IL-17 que apresentou

um declínio constante da sua concentração no fluido gengival nos três tempos analisados pós-cirurgia, apresentaram resultados estatisticamente significantes (Tabela 7).

Para análise das amostras de soro foram incluídas mais nove adipocinas, além daquelas citocinas analisadas no fluido gengival, totalizando o monitoramento de 15 analitos, entre os quais, interleucina 8, proteínas adiponectina, leptina, resistina, e adiposina, envolvidos na regulação metabólica e de apetite, e algumas, também já relacionadas com a regeneração óssea; fator de crescimento neural (NGF), inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e lipocalina-2/NGAL que podem atuar localmente e sistemicamente em processos como a sensibilidade à insulina, no controle da pressão sanguínea, além da homeostase de lipídios, e na regulação do apetite e do balanço energético (AHIMA; FLIER, 2000; AHIMA; OSEI, 2008; KERSHAW; FLIER 2004).

Destes 15 analitos analisados no soro, quatro não apresentaram concentrações detectáveis (IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-13, e IL-17) e, com exceção da adiponectina, as demais apresentaram concentrações séricas mais elevadas nos indivíduos obesos em comparação aos não obesos, semelhante ao comportamento observado no fluido gengival. Para as citocinas IL-6, TNF- $\alpha$  e leptina os resultados foram estatisticamente significantes. Por sua vez, os resultados observados a partir das análises das amostras de soro dos indivíduos obesos ao longo do tempo, as citocinas demonstram um comportamento de queda das concentrações no soro, conforme ocorria também a redução do peso desses indivíduos, com exceção novamente ao comportamento da adiponectina, cuja concentração sérica apresentou-se mais elevada com o passar dos meses pós-cirurgia. Pode-se observar também que dessas citocinas apenas a IL-8, lipocalina-2/NGAL e a resistina não apresentaram variação estatisticamente significativa. As demais citocinas IL-6, TNF- $\alpha$ , NGF, leptina, HGF, adiposina, e PAI-1 apresentaram redução contínua nos níveis séricos, com resultados estatisticamente significativos. Esses resultados estão de acordo com Illán-Gómez et al. (2012), que também observaram uma redução na concentração das TNF- $\alpha$  e IL-6 e o aumento da adiponectina na circulação sanguínea de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de derivação gástrica em Y de *Roux*, durante um ano.

Com base nos resultados obtidos neste estudo, é possível sugerir que a obesidade gera um grande impacto na circulação de adipocinas na corrente sanguínea. A adiponectina foi a única que apresentou uma concentração sérica menor em indivíduos obesos, mas este resultado condiz com o descrito na literatura, pois embora essa adipocina seja sintetizada exclusivamente pelo tecido adiposo, sua concentração no sangue é inversamente proporcional

ao peso dos pacientes (HALLEUX et al., 2001; ILLÁN-GÓMEZ et al., 2012). Entretanto, as citocinas IL-6 e TNF- $\alpha$ , importantes na iniciação e manutenção do processo inflamatório sistêmico e também implicadas na progressão da doença periodontal (TELES et al., 2012), foram avaliadas tanto no soro quanto no fluido gengival, apresentaram concentração sistêmica bem mais elevada que na cavidade bucal, somando-se a esse dado, foi possível observar que estas citocinas apresentaram no fluido gengival um comportamento semelhante a variação microbiológica local, com uma elevação dois meses pós-cirurgia, seguida de queda nos meses subsequentes, sugerindo que a atividade endócrina do tecido adiposo parece exercer maior efeito sistêmico (no soro) do que local (no fluido gengival).

Dessa forma, a obesidade é caracterizada não só pelo aumento de peso do paciente, mas por inúmeras alterações sistêmicas desencadeadas pelo excesso de tecido adiposo. Embora o impacto seja limitado na cavidade bucal, a obesidade promove alterações tanto na microbiota subgengival quanto na resposta imunológica local. Assim, o controle da obesidade seja por medidas preventivas ou mesmo pela intervenção cirúrgica para os casos mais complexos, pode favorecer a saúde bucal, assim como de todo o organismo.

## 7 CONCLUSÕES

Com os resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que:

- Existem diferenças na microbiota subgingival, incluindo para espécies associadas às doenças periodontais, especialmente a *E. corrodens*, quando não obesos e obesos foram comparados.
- Existem diferenças no perfil inflamatório local e sistêmico de indivíduos obesos, que podem impactar na saúde do periodonto.
- Após a cirurgia bariátrica ocorrem significativas mudanças no perfil microbiológico e imunológico, que podem contribuir para a manutenção da saúde bucal.

## REFERÊNCIAS\*

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2012.
- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Leptin. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 62, p. 413-437, 2000.
- AHIMA, R. S.; OSEI, S. Y. Adipokines in obesity. **Front. Horm. Res.**, v. 36, p. 182-197, 2008.
- AHMED, M.; GAFFEN, S. L. IL-17 in obesity and adipogenesis. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 21, n. 6, p. 449-453, 2010.
- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int. Dent. J.**, v. 25, n. 4, p. 229-35, 1975.
- ALESSI, M. C.; PEIRETTI, F.; MORANGE, P.; HENRY, M.; NALBONE, G.; JUHAN-VAGUE, I. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. **Diabetes**, v. 46, p. 860-867, 1997.
- AMANO, A.; KISHIMA, T.; AKIYAMA, S.; NAKAGAWA, I.; HAMADA, S.; MORISAKI, I. Relationship of periodontopathic bacteria with early-onset periodontitis in Down's syndrome. **J. Periodontol.**, v. 72, n. 3, p. 368-73, 2001.
- AMAR, S.; LEEMAN, S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to obesity. **Mol. Oral Microbiol.**, v. 28, n. 5, p. 331-41, 2013.
- AMAR, S.; ZHOU, Q.; SHAIK-DASTHAGIRISAHEB, Y.; LEEMAN, S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 104, p. 20466-20471, 2007.
- APPACHI, S.; KASHYAP, S. R. 'Adiposopathy' and cardiovascular disease: the benefits of bariatric surgery. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 28, n. 5, p. 540-546, 2013.
- ARAUJO, M. W.; HOVEY, K. M.; BENEDEK, J. R.; GROSSI, S. G.; DORN, J.; WACTAWSKI-WENDE, J.; GENCO, R. J.; TREVISAN, M. Reproducibility of probing depth measurement using a constant-force electronic probe: analysis of inter- and intraexaminer variability. **J. Periodontol.**, v. 74, n. 12, p. 1736-1740, 2003.
- ARMITAGE, G. C.; ROBERTSON, P. B. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. **J. Am. Dent. Assoc.**, 140 Suppl., v. 1, p. 36S-43S, 2009.

---

\*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ARORA, T.; SHARMA, R. Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. **Nutr. Rev.**, v. 69, n. 2, p. 99-106, 2011.

BÄCKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science**, v. 307, n. 5717, p. 1915-1920, 2005.

BAJZER, M.; SEELEY, R. J. Physiology: obesity and gut flora. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1009-1010, 2006.

BASSI, M.; DO CARMO, J. M.; HALL, J. E.; DA SILVA, A. A. Chronic effects of centrally administered adiponectin on appetite, metabolism and blood pressure regulation in normotensive and hypertensive rats. **Peptides**, v. 37, p. 1-5, 2012.

BASTARD, J. P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur. Cytokine Netw.**, v. 17, p. 4-12, 2006.

BEARDEN, D. T.; RODVOLD, K. A. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 38, n. 5, p. 415-26, 2000.

BEHFARNIA, P.; BIRANG, R.; ANDALIB, A. R.; ASADI, S. Comparative Evaluation of IFN $\gamma$ , IL4 and IL17 Cytokines in Healthy Gingiva and Moderate to Advanced Chronic Periodontitis. **Dent. Res. J. (Isfahan)**, v. 7, n. 2, p. 45-50, 2010.

BELL, L. N.; WARD, J. L.; DEGAWA-YAMAUCHI, M.; BOVENKERK, J. E.; JONES, R.; CACUCCI, B. M.; GUPTA, C. E.; SHERIDAN, C.; SHERIDAN, K.; SHANKAR, S. S.; STEINBERG, H. O.; MARCH, K. L.; CONSIDINE, R. V. Adipose tissue production of hepatocyte growth factor contributes to elevated serum HGF in obesity. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 291, n. 4, p. E843-848, 2006.

BERBARI, E. F.; COCKERILL, F. R. 3rd; STECKELBERG, J. M. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. **Mayo Clin. Proc.**, v. 72, p. 532-542, 1997.

BLANC, M. C.; MOINARD, C.; BÉZIEL, A.; DARQUY, S.; CYNOBER, L.; DE BANDT, J. P. Arginine and glutamine availability and macrophage functions in the obese insulin-resistant Zucker rat. **J. Cell Physiol.**, v. 202, n. 1, p. 153-159, 2005.

BLÜHER, M. Clinical relevance of adipokines. **Diabetes Metab. J.**, v. 36, n. 5, p. 317-27, 2012.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 492 de 31 de agosto de 2007. Dispõe sobre as diretrizes para a atenção à saúde, com vistas à prevenção da obesidade e assistência ao portador de obesidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>> Acesso em 05 de maio de 2009.

BRIÈRE, F.; BRIDON, J. M.; SERVET, C.; ROUSSET, F.; ZURAWSKI, G.; BANCHEREAU, J. IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors. **Nouv. Rev. Fr Hematol.**, v. 35, n. 3, p. 233-235, 1993.

BRUUN, J. M.; VERDICH, C.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A.; RICHELSEN, B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 148, n. 5, p. 535-542, 2003.

BUCHWALD, H.; AVIDOR, Y.; BRAUNWALD, E.; JENSEN, M. D.; PORIES, W.; FAHRBACH, K.; SCHOELLES, K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 292, n. 14, p. 1724-1737, 2004. Review. Erratum in: **JAMA**, v. 293, n. 14, p. 1728, 2005.

CANCELLO, R.; HENEGAR, C.; VIGUERIE, N.; TALEB, S.; POITOU, C.; ROUAULT, C.; COUPAYE, M.; PELLOUX, V.; HUGOL, D.; BOUILLOT, J. L.; BOULOUMIÉ, A.; BARBATELLI, G.; CINTI, S.; SVENSSON, P. A.; BARSH, G. S.; ZUCKER, J. D.; BASDEVANT, A.; LANGIN, D.; CLÉMENT, K. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2277-2286, 2005.

CANI, P. D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M. A.; POGGI, M.; KNAUF, C.; BASTELICA, D.; NEYRINCK, A. M.; FAVA, F.; TUOHY, K. M.; CHABO, C.; WAGET, A.; DELMÉE, E.; COUSIN, B.; SULPICE, T.; CHAMONTIN, B.; FERRIÈRES, J.; TANTI, J. F.; GIBSON, G. R.; CASTEILLA, L.; DELZENNE, N. M.; ALESSI, M. C.; BURCELIN, R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 7, p. 1761-1772, 2007.

CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F. An assessment of vertical banded gastroplasty-Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. **Am. J. Surg.**, v. 183, n. 2, p. 117-123, 2002.

CHAFFEE, B. W.; WESTON, S. J. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. **J. Periodontol.**, v. 81, n. 12, p. 1708-1724, 2010.

CHALDAKOV, G. N.; FIORE, M.; HRISTOVA, M. G.; ALOE, L. Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases? **Med. Sci. Monit.**, v. 9, n. 10, p. HY19-21, 2003.

CHAO, C. C.; SU, L. J.; SUN, N. K.; JU, Y. T.; LIH, J. C.; LIN-CHAO, S. Involvement of Gas7 in nerve growth factor-independent and dependent cell processes in PC12 cells. **J. Neurosci. Res.**, v. 74, n. 2, p. 248-254, 2003.

CHAPPLE, I. L.; LANDINI, G.; GRIFFITHS, G. S.; PATEL, N. C.; WARD, R. S. Calibration of the Periotron 8000 and 6000 by polynomial regression. **J. Periodontal. Res.**, v. 34, p. 79-86, 1999.

CHEN, Z.; O'SHEA, J. J. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes. **Cytokine**, v. 41, n. 2, p. 71-78, 2008.

CHIU, S. H.; DIMARCO, M. A.; PROKOP, J. L. Childhood Obesity and Dental Caries in Homeless Children. **J. Pediatr. Health Care**, v. 27, n. 4, p. 278-83, 2013.

CHOBAN, P. S.; HECKLER, R.; BURGE, J. C.; FLANCBAUM, L. Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. **Am. Surg.**, v. 61, n. 11, p. 1001-1005, 1995.

CHRISTOFOLINI, J.; BIANCO, B.; SANTOS, G.; ADAMI, F.; CHRISTOFOLINI, D.; BARBOSA, C. P. Bariatric surgery influences the number and quality of oocytes in patients submitted to assisted reproduction techniques. **Obesity (Silver Spring)**, 8. doi: 10.1002/oby.20590, 2013.

COOK, K. S.; MIN, H. Y.; JOHNSON, D.; CHAPLINSKY, R. J.; FLIER, J. S.; HUNT, C. R.; SPIEGELMAN, B. M. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. **Science**, v. 237, n. 4813, p. 402-405, 1987.

COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 60, n. 3, p. 349-356, 2001.

CRANDALL, D. L.; QUINET, E. M.; MORGAN, G. A.; BUSLER, D. E.; MCHENDRY-RINDE, B.; KRAL, J. G. Synthesis and secretion of plasminogen activator inhibitor-1 by human preadipocytes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, n. 9, p. 3222-3227, 1999.

CURAT, C. A.; MIRANVILLE, A.; SENGENES, C.; DIEHL, M.; TONUS, C.; BUSSE, R.; BOULOUMIE, A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. **Diabetes**, v. 53, p. 1285-1292, 2004.

CUTLER, C. W.; JOTWANI, R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. **J. Dent. Res.**, v. 85, p. 678-89, 2006.

DA SILVA, A. M.; NEWMAN, H. N.; OAKLEY, D. A. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. **J. Clin. Periodontol.**, v. 22, n. 7, p. 516-526, 1995.

DAHIYA, P.; KAMAL, R.; GUPTA, R. Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. **Indian J. Endocrinol. Metab.**, v.16, p. 88-93, 2012.

DALLA VECCHIA, C. F.; SUSIN, C.; RÖSING, C. K.; OPPERMANN, R. V.; ALBANDAR J. M. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. **J. Periodontol.**, v. 76, n. 10, p. 1721-8, 2005.

DE ROSA, V.; PROCACCINI, C.; CALÌ, G.; PIROZZI, G.; FONTANA, S.; ZAPPACOSTA, S.; LA CAVA, A.; MATARESE, G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. **Immunity**, v. 26, n. 2, p. 241-255, 2007.

DEL GENIO, F.; ALFONSI, L.; MARRA, M.; FINELLI, C.; DEL GENIO, G.; ROSSETTI, G.; DEL GENIO, A.; CONTALDO, F.; PASANISI, F. Metabolic and nutritional status changes after 10% weight loss in severely obese patients treated with laparoscopic surgery vs integrated medical treatment. **Obes. Surg.**, v. 17, n. 12, p.1592-1598, 2007.

DHURANDHAR, N. V. A framework for identification of infections that contribute to human obesity. **Lancet Infect. Dis.**, v. 11, n. 12, p. 963-9, 2011.



- DIBAISE, J. K.; ZHANG, H.; CROWELL, M. D.; KRAJMALNIK-BROWN, R.; DECKER, G. A.; RITTMANN, B. E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clin. Proc.**, v. 83, p. 460–469, 2008.
- DICOU, E.; HUREZ, D.; NERRIÈRE, V. Natural autoantibodies against the nerve growth factor in autoimmune diseases. **J. Neuroimmunol.**, v. 47, n. 2, p. 159-167, 1993. *Erratum in: J. Neuroimmunol.*, v. 49(1-2), p. 224, 1994.
- BONINI, S.; LAMBIASE, A.; BONINI, S.; ANGELUCCI, F.; MAGRINI, L.; MANNI, L.; ALOE, L. Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, n. 20, p. 10955-10960, 1996.
- DOAN, N.; CONTRERAS, A.; FLYNN, J.; SLOTS, J.; CHEN, C. Molecular identification of *Dialister pneumosintes* in subgingival plaque of humans. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, p. 3043-3047, 2000.
- EL-KADRE, L. J.; TINOCO, A. C. Interleukin-6 and obesity: the crosstalk between intestine, pancreas and liver. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 16, n. 5, p. 564-568, 2013.
- ELLIS, K.J.; ABRAMS, S. A.; WONG, W. W. Monitoring childhood obesity: assessment of the weight/height index. **Am. J. Epidemiol.**, v. 150(9), p. 939-946, 1999.
- FALAGAS, M. E.; KOMPOTI, M. Obesity and infection. **Lancet Infect. Dis.**, v. 6, n. 7, p. 438-446, 2006.
- FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 115, p. 911-919, 2005.
- FAROOQI, I. S.; MATARESE, G.; LORD, G. M.; KEOGH, J. M.; LAWRENCE, E.; AGWU, C.; SANNA, V.; JEBB, S. A.; PERNA, F.; FONTANA, S.; LECHLER, R. I.; DEPAOLI, A. M.; O'RAHILLY, S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **J. Clin. Invest.**, v. 110, p. 1093-1103, 2002.
- FAROOQI, S.; O'RAHILLY, S. Genetics of obesity in humans. **Endocr Rev.**, v. 27, n. 7, p. 710-718, 2006.
- FEILI-HARIRI, M.; FALKNER, D. H.; MOREL, P. A. Polarization of naive T cells into Th1 or Th2 by distinct cytokine-driven murine dendritic cell populations: implications for immunotherapy. **J. Leukoc. Biol.**, v. 78, p. 656-664, 2005.
- FENSKE, W.; ATHANASIOU, T.; HARLING, L.; DRECHSLER, C.; DARZI, A.; ASHRAFIAN, H. Obesity-related cardiorenal disease: the benefits of bariatric surgery. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 9, n. 9, p. 539-551, 2013.
- FITZGERALD, J. E.; KREUTZER, D. L. Localization of interleukin-8 in human gingival tissues. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 10, p. 297-303, 1995.
- FLO, T. H., SMITH, K. D.; SATO, S.; RODRIGUEZ, D. J.; HOLMES, M. A.; STRONG, R. K.; AKIRA, S.; ADEREM, A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial

infection by sequestering iron. **Nature**, v. 432, n. 7019, p. 917-921, 2004.

FONTAINE, K. R.; REDDEN, D. T.; WANG, C.; WESTFALL, A. O.; ALLISON, D. B. Years of life lost due to obesity. **JAMA**, v. 289, n. 2, p. 187-93, 2003.

GADIENT, R. A.; CRON, K. C.; OTTEN, U. Interleukin-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate nerve growth factor (NGF) release from cultured rat astrocytes. **Neuroscience Letters**, v. 117, p. 335-340, 1990.

GAGNON, A.; FOSTER, C.; LANDRY, A.; SORISKY, A. The role of interleukin 1 $\beta$  in the anti-adipogenic action of macrophages on human preadipocytes. **J. Endocrinol.**, v. 217, n. 2, p. 197-206, 2013.

GAMONAL, J.; ACEVEDO, A.; BASCONES, A.; JORGE, O.; SILVA, A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. **J. Periodontol.**, v. 71, p. 1535-1545, 2000.

GARCÍA-HERNÁNDEZ, A.; ARZATE, H.; GIL-CHAVARRÍA, I.; ROJO, R.; MORENO-FIERROS, L. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. **Bone**, v. 50, n. 1, p. 276-88, 2012.

GARLET, G. P.; CARDOSO, C. R.; SILVA, T. A.; FERREIRA, B. R.; AVILA-CAMPOS, M. J.; CUNHA, F. Q.; SILVA, J. S. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 21, p. 12-20, 2006.

GARLET, G. P.; MARTINS JUNIOR, W.; FONSECA, B. A.; FERREIRA, B. R.; SILVA, J. S. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v. 31, n. 8, p. 671-679, 2004.

GARRIDO JÚNIOR, A. B.; SANTO, M. A.; TAKEDA, F. R.; MARSON, A. G. Tratamento da obesidade: técnicas invasivas. **Rev. Bras. Med.**, v. 65, n. 10, p. 314-319, 2008.

GEMMELL, E.; YAMAZAKI, K.; SEYMOUR, G. J. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 13, p. 17-34, 2002.

GENCO, R. J.; BORGNAKKE, W. S. Risk factors for periodontal disease. **Periodontol.** 2000, v. 62, n. 1, p. 59-94, 2013.

GENCO, R. J.; GROSSI, S. G.; HO, A.; NISHIMURA, F.; MURAYAMA, Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. **Periodontol.**, v. 76, p. 2075-2084, 2005.

GESSER, H. C.; PERES, M. A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Rev. Saúde Pública**, v. 35, p. 289-293, 2001.

GHANIM, H.; ALJADA, A.; HOFMEYER, D.; SYED, T.; MOHANTY, P.; DANDONA, P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. **Circulation.**, v. 110, n. 12, p. 1564-1571, 2004.

GIBSON, C. D.; ATALAYER, D.; FLANCBAUM, L.; GELIEBTER, A. Body adiposity index (BAI) correlates with BMI and body fat pre- and post-bariatric surgery but is not an adequate substitute for BMI in severely obese women. **Int. J. Body Compos. Res.**, v. 10, n. 1, p. 9-14, 2012.

GISLETTE, T.; CHEN, J. The possible role of IL-17 in obesity-associated cancer. **ScientificWorldJournal**, v. 10, p. 2265-2271, 2010.

GOODSON, J. M.; GROppo, D.; HALEM, S.; CARPINO, E. Is obesity an oral bacterial disease? **J. Dent. Res.**, v. 88, n. 6, p. 519-23, 2009.

GRAVES, D. T.; AL-MASHAT, H.; LIU, R. Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v. 25(7 Suppl 1), p. 38-45, 2004.

GUILLAUME, M.; LAPIDUS, L.; BECKERS, F.; LAMBERT, A.; BJÖRNTORP, P. Cardiovascular risk factors in children from the Belgian province of Luxembourg. The Belgian Luxembourg Child Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 144, p. 867-880, 1996.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, n. 2, p. 89-99, 2009.

HALLEUX, C. M.; TAKAHASHI, M.; DELPORTE, M. L.; DETRY, R.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; BRICHARD, S. M. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 288, n. 5, p. 1102-1107, 2001.

HAUNER, H. The new concept of adipose tissue function. **Physiol. Behav.**, v. 83(4), p. 653-658, 2004.

HEBEBRAND, J.; HINNEY, A.; KNOLL, N.; VOLCKMAR, A. L.; SCHERAG, A. Molecular genetic aspects of weight regulation. **Dtsch. Arztebl. Int.**, v. 110, n. 19, p. 338-44, 2013.

HERSOUG, L. G.; LINNEBERG, A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? **Allergy**, v. 62, n. 10, p. 1205-1213, 2007.

HILL, J. O. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. **Endocr Rev.**, v. 27, n 7, p. 750-761, 2006.

HIRATSUKA, A.; ADACHI, H.; FUJIURA, Y. Strong association between serum hepatocyte growth factor and metabolic syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, p. 2927-2931, 2005.

HOLT, S. C.; EBERSOLE, J. L. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and

*Tannerella forsythia*: the ‘red complex’, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. **Periodontol.** **2000**, v. 38, p. 72-122, 2005.

ILLÁN-GÓMEZ, F.; GONZÁLVEZ-ORTEGA, M.; OREA-SOLER, I.; ALCARAZ-TAFALLA, M. S.; ARAGÓN-ALONSO, A.; PASCUAL-DÍAZ, M.; PÉREZ-PAREDES, M.; LOZANO-ALMELA, M. L. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. **Obes. Surg.**, v. 22, n. 6, p. 950-955, 2012.

IRIGARAY, P.; NEWBY, J. A.; LACOMME, S.; BELPOMME, D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. **Biomed. Pharmacother.**, v. 61, p. 665-678, 2007.

ITO, H.; HONDA, T.; DOMON, H.; ODA, T.; OKUI, T.; AMANUMA, R.; NAKAJIMA, T.; YAMAZAKI, K. Gene expression analysis of the CD4<sup>+</sup> T-cell clones derived from gingival tissues of periodontitis patients. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 20, p. 382-386, 2005.

JOHNSON, R. B.; SERIO, F. G. The contribution of interleukin-13 and -15 to the cytokine network within normal and diseased gingiva. **J. Periodontol.**, v. 78, n. 4, p. 691-5, 2007.

KAIN, J.; VIO, F.; ALBALA, C. Obesity trends and determinant factors in Latin America. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, p. 77-S86, 2003.

KATZ J.; BLACK, K. P.; MICHALEK, S. M. Host responses to recombinant hemagglutinin B of *Porphyromonas gingivalis* in an experimental rat model. **Infect. Immun.**, v. 6, p. 4352-4329, 1999.

KERN, P. A.; SAGHIZADEH, M.; ONG, J. M.; BOSCH, R. J.; DEEM, R.; SIMSOLO, R. B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. **J. Clin. Invest.**, v. 95, p. 2111-2119, 1995.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 6, p. 2548-56, 2004.

KHADER, Y. S.; BAWADI, H. A.; HAROUN, T. F.; ALOMARI, M.; TAYYEM, R. F. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, n. 1, p. 18-24, 2009.

KIM, E. J.; JIN, B.; H, BAE, K. H. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **J. Periodontol.**, v. 82, n. 4, p. 533-542, 2011.

KOLPEMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635-643, 2000.

KOOTTE, R. S.; VRIEZE, A.; HOLLEMAN, F.; DALLINGA-THIE, G. M.; ZOETENDAL, E. G.; DE VOS, W. M.; GROEN, A. K.; HOEKSTRA, J. B.; STROES, E. S.; NIEUWDORP, M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes. Metab.**, v. 14, n. 2, p. 112-120, 2012.

KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; ARORA, T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 27, n. 1, p. 59-72, 2013.

KOZAROV, E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. **Future Cardiol.**, v. 8, n. 1, p. 123-38, 2012.

KUMADA, M.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; KOBAYASHI, H.; OKAMOTO, Y.; OHASHI, K.; MAEDA, K.; NAGARETANI, H.; KISHIDA, K.; MAEDA, N.; NAGASAWA, A.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. **Circulation.**, v. 109, n. 17, p. 2046-2049, 2004.

KWON, H.; PESSIN, J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. **Front. Endocrinol. (Lausanne)**, v. 12, p. 4-71, 2013.

LACASA, D.; TALEB, S.; KEOPHIPHATH, M.; MIRANVILLE, A.; CLEMENT, K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. **Endocrinology**, v. 148, p. 868–877, 2007.

LAKKIS, D.; BISSADA, N. F.; SABER, A.; KHAITAN, L.; PALOMO, L.; NARENDRAN, S.; AL-ZAHRANI, M. S. Response to periodontal therapy in patients who had weight loss after bariatric surgery and obese counterparts: a pilot study. **J. Periodontol.**, v. 83, n. 6, p. 684-9, 2012.

LANGOUCHE, L.; MARQUES, M. B.; INGELS, C.; GUNST, J.; DERDE, S.; VANDER PERRE, S.; D'HOORE, A.; VAN DEN BERGHE, G. Critical illness induces alternative activation of M2 macrophages in adipose tissue. **Crit. Care**, v. 15, n. 5, p. R245, 2011.

LARSSON, B.; JOHANSSON, I.; HALLMANS, G.; ERICSON, T. Relationship between dental caries and risk factors for atherosclerosis in Swedish adolescents? **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v. 23, n. 4, p. 205-210, 1995.

LEHRKE, M.; REILLY, M. P.; MILLINGTON, S. C.; IQBAL, N.; RADER, D. J.; LAZAR, M. A. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. **PLOS Medicine**, v. 1, p. 45, 2004.

LEY, R. E.; BÄCKHED, F.; TURNBAUGH, P.; LOZUPONE, C. A.; KNIGHT, R. D.; GORDON, J. I. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 102, n. 31, p. 11070-11075, 2005.

LIN, Y.; LEE, H.; BERG, A. H.; LISANTI, M. P.; SHAPIRO, L.; SCHERER, P. E. The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 24255–63, 2000.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007.

LUNDGREN, T.; RENVERT, S.; PAPAPANOU, P. N.; DAHLÉN, G. Subgingival microbial profile of Papillon-Lefèvre patients assessed by DNA-probes. **J. Clin. Periodontol.**, v. 25, n. 8, p. 624-629, 1998.

MA, H.; CALDERON, T. M.; FALLON, J. T. Berman, J. W. Hepatocyte growth factor is a survival factor for endothelial cells and is expressed in human atherosclerotic plaques. **Atherosclerosis**, v. 164, p. 79-87, 2002.

MACOTELO, Y.; EMANUELLI, B.; MORI, M. A.; GESTA, S.; SCHULZ, T. J.; TSENG, Y. H.; KAHN, C. R. Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots. **Diabetes**, v. 61, n. 7, p. 1691-1699, 2012.

MAJORI, M.; CAMINATI, A.; CORRADI, M.; BRIANTI, E.; SCARPA, S.; PESCI, A. T-cell cytokine pattern at three time points during specific immunotherapy for mite-sensitive asthma. **Clin Exp Allergy**, v. 30, p. 341-347, 2000.

MALNICK SD, KNOBLER H. The medical complications of obesity. **QJM**, v. 99, n. 9, p. 565-579, 2006.

MANCUSO, P.; GOTTSCHALK, A.; PHARE, S. M.; PETERS-GOLDEN, M.; LUKACS, N. W.; HUFFNAGLE, G. B. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. **J. Immunol.**, v. 168, n. 8, p. 4018-4024, 2002.

MARTIN, T. J.; ROMAS, E.; GILLESPIE, M. T. Interleukins in the control of osteoclast differentiation. **Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.**, v. 8, p. 107-123, 1998.

MARTINS-FILHO, E. D.; CÂMARA-NETO, J. B.; FERRAZ, A. A., AMORIM, M., FERRAZ, E. M. Evaluation of risk factors in superobese patients submitted to conventional Fobi-Capella surgery. **Arq. Gastroenterol.**, v. 45, p. 3-10, 2008.

MATARESE, G.; CARRIERI, P. B.; LA CAVA, A.; PERNA, F.; SANNA, V.; DE ROSA, V.; AUFIERO, D.; FONTANA, S.; ZAPPACOSTA, S. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+) CD25+ regulatory T cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 102, n. 14, p. 5150-5155, 2005.

MATHIER, M. A.; RAMANATHAN, R. C. Impact of obesity and bariatric surgery on cardiovascular disease. **Med. Clin. N. Am.**, v. 91, p. 415-431, 2007.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J. Periodontol.**, v. 77, n. 8, p. 1289-1303, 2006.

MEDEIROS, M.; SAUNDERS, C.; CHAGAS, C. B.; PEREIRA, S. E.; SABOYA, C.; RAMALHO, A. Vitamin D deficiency in pregnancy after bariatric surgery. **Obes. Surg.**, v. 23, n. 10, p. 1679-1684, 2013.

MEISEL, P.; WILKE, P.; BIFFAR, R.; HOLTFRETER, B.; WALLASCHOFSKI, H.; KOCHER, T. Total Tooth Loss and Systemic Correlates of Inflammation: Role of Obesity. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 3, p. 644-50, 2012.

MEKKES, M. C.; WEENEN, T. C.; BRUMMER, R. J.; CLAASSEN, E. The development of probiotic treatment in obesity: a review. **Benef. Microbes**. 2013.

MICHALAKIS, K.; LE ROUX, C. Gut hormones and leptin: impact on energy control and

changes after bariatric surgery—what the future holds. **Obes. Surg.**, v. 22, p. 1648–1657, 2012.

MILLION, M.; RAOULT, D. The role of the manipulation of the gut microbiota in obesity. **Curr. Infect. Dis. Rep.**, v. 15, n. 1, p. 25-30, 2013.

MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares: Antropometria e Estado Nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. Rio de Janeiro, 2010.

MOCELLIN, S.; PANELLI, M. C.; WANG, E.; NAGORSEN, D.; MARINCOLA, F. M. The dual role of IL-10. **Trends Immunol.**, v. 24, p. 36–43, 2003.

MOORE, K. W.; DE WAAL MALEFYT, R.; COFFMAN, R. L.; OGARRA, A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 19, p. 683–765, 2001.

MORENO-NAVARRETE, J. M.; MANCO, M.; IBÁÑEZ, J.; GARCÍA-FUENTES, E.; ORTEGA, F.; GOROSTIAGA, E.; VENDRELL, J.; IZQUIERDO, M.; MARTÍNEZ, C.; NOLFE, G.; RICART, W.; MINGRONE, G.; TINAHONES, F.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. **Int. J. Obes. (Lond.)**, v. 34, n. 2, p. 240-249, 2010.

MORITA, I.; OKAMOTO, Y.; YOSHII, S.; NAKAGAKI, H.; MIZUNO, K.; SHEIHAM, A.; ABBAH, W. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. **J. Dent. Res.**, v. 90, n. 2, p. 199-202, 2011.

MORTON, G. J.; CUMMINGS, D. E.; BASKIN, D. G.; BARSH, G. S.; SCHWARTZ, M. W. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289–295, 2006.

NAIR S, LEE YH, ROUSSEAU E, CAM M, TATARANNI PA, BAIER LJ, BOGARDUS C, PERMANA PA. Increased expression of inflammation-related genes in cultured preadipocytes/stromal vascular cells from obese compared with non-obese Pima Indians. **Diabetologia**, v. 48, n. 9, p. 1784-1788, 2005.

NAPOLITANO A, LOWELL BB, DAMM D, LEIBEL RL, RAVUSSIN E, JIMERSON DC, LESEM MD, VAN DYKE DC, DALY PA, CHATIS P, et al. Concentrations of adiponectin in blood and rates of adiponectin secretion by adipose tissue in humans with normal, elevated and diminished adipose tissue mass. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 18, n. 4, p. 213-218, 1994.

NEELS, J. G.; PANDEY, M.; HOTAMISLIGIL, G. S.; SAMAD, F. Autoamplification of tumor necrosis factor- $\alpha$ : a potential mechanism for the maintenance of elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  in male but not female obese mice. **Am. J. Pathol.**, v. 168, n. 2, p. 435-444, 2006.

NIEMAN, D. C.; HENSON, D. A.; NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L.; EKKENS, M.; UTTER, A. C.; BUTTERWORTH, D. E.; FAGOAGA, O. R. Influence of obesity on immune function. **J. Am. Diet Assoc.**, v. 99, n. 3, p. 294-299, 1999.

NISHIMURA, F.; IWAMOTO, Y.; MINESHIBA, J.; SHIMIZU, A.; SOGA, Y.; MURAYAMA, Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. **J. Periodontol.**, v. 74, n. 1, p. 97-102, 2003.

NISHIMURA, F.; MURAYAMA, Y. Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity. **J. Dent. Res.**, v. 80, p. 1690-1694, 2001.

NOCKER, W. A.; RENZ, H. Neurotrophins in clinical diagnostics: pathophysiology and laboratory investigation. **Clinica Chimica Acta**, v. 352, p. 49-74, 2005.

NOV, O.; SHAPIRO, H.; OVADIA, H.; TARNOVSKI, T.; DVIR, I.; SHEMESH, E.; KOVSAN, J.; SHELEF, I.; CARMI, Y.; VORONOV, E.; APTE, R. N.; LEWIS, E.; HAIM, Y.; KONRAD, D.; BASHAN, N.; RUDICH, A. Interleukin-1 $\beta$  regulates fat-liver crosstalk in obesity by auto-paracrine modulation of adipose tissue inflammation and expandability. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e53626, 2013.

PALMING J.; GABRIELSSON, B. G.; JENNISCHE, E.; SMITH, U.; CARLSSON, B.; CARLSSON, L. M.; LÖNN, M. Plasma cells and Fc receptors in human adipose tissue--lipogenic and anti-inflammatory effects of immunoglobulins on adipocytes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 28, p. 43-8, 2006.

PASTER, B. J.; BOCHES, S. K.; GALVIN, J. L.; ERICSON, R. E.; LAU, C. N.; LEVANOS, V. A.; SAHASRABUDHE, A.; DEWHIRST, F. E. Bacterial diversity in human subgingival plaque. **J. Bacteriol.**, v. 183, n. 12, p. 3770-3783, 2001.

PATARO, A. L.; COSTA, F. O.; CORTELLI, S. C.; CORTELLI, J. R.; DUPIM SOUZA, A. C.; NOGUEIRA GUIMARÃES ABREU M. H.; GIRUNDI, M. G.; COSTA, J. E. Influence of obesity and bariatric surgery on the periodontal condition. **J. Periodontol.**, v. 83, n. 3, p. 257-66, 2012.

PEERAULLY, M. R.; JENKINS, J. R.; TRAYHURN, P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 287, p. E331-E339, 2004.

PETERSEN, E. W.; CAREY, A. L.; SACCHETTI, M.; STEINBERG, G. R.; MACAULAY, S. L.; FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 288, n. 1, p. E155-162, 2005.

PIOVANO, S. Bacteriology of most frequent oral anaerobic. **Anaerobe**, v. 5, p. 221-227, 1999.

PISCHON, N.; HENG, N.; BERNIMOULIN, J. P.; KLEBER, B. M.; WILLICH, S. N.; PISCHON, T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. **J. Dent. Res.**, v. 86, p. 400-409, 2007.

PRICE, R. R.; VISCOUNT, H.B.; STANLEY, M. C.; LEUNG, K-P. Targeted profiling of oral bacteria in human saliva and in vitro biofilms with quantitative real-time PCR. **Biofouling**, v. 23, p. 203-213, 2007.



PROMINTZER-SCHIFFERL, M.; PRAGER, G.; ANDERWALD, C.; MANDL, M.; ESTERBAUER, H.; SHAKERI-LEIDENMÜHLER, S.; PACINI, G.; STADLER, M.; BISCHOF, M.G.; LUDVIK, B.; LUGER, A.; KREBS, M. Effects of gastric bypass surgery on insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic obese patients. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, p. 1420-1426, 2011.

RAOULT, D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 27, n. 8, p. 631-4, 2008.

REA, R.; DONNELLY, R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? **Diabetes Obes. Metab.**, v. 6, p. 163-170, 2004.

REEVES, A. F.; REES, J. M.; SCHIFF, M.; HUJOEL, P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 160, n. 9, p. 894-899, 2006.

REIS, C. E. G.; VASCONCELOS, I. A. L.; BARROS, J. F. N. Políticas públicas de nutrição para o controle da obesidade infantil. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 29, n. 4, p. 625-633, 2011.

RITCHIE, C. S. Obesity and periodontal disease. **Periodontol.** 2000, v. 44, p. 154-63, 2007.  
ROMERO-GÓMEZ, M.; DEL MAR VILORIA, M.; ANDRADE, R. J.; SALMERÓN, J.; DIAGO, M.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, C. M.; CORPAS, R.; CRUZ, M.; GRANDE, L.; VÁZQUEZ, L.; MUÑOZ-DE-RUEDA, P.; LÓPEZ-SERRANO, P.; GILA, A.; GUTIÉRREZ, M. L.; PÉREZ, C.; RUIZ-EXTREMERA, A.; SUÁREZ, E.; CASTILLO, J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. **Gastroenterology**, v. 128, n. 3, p. 636-641, 2005.

ROSE, D.P.; KOMNINO, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obes. Rev.**, v. 5, n. 3, p. 153-165, 2004.

ROUSÉE, J. M.; BERMOND, D.; PIÉMONT, Y.; TOURNOUD, C.; HELLER, R.; KEHRLI, P.; HARLAY, M. L.; MONTEIL, H.; JÁULHAC, B. *Dialister pneumosintes* associated with human brain abscesses. **J. Clin. Microbiol.**, v. 40, p. 3871-3876, 2002.

SAITO, T.; SHIMAZAKI, Y.; KOGA, T.; TSUZUKI, M.; OHSHIMA, A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. **J. Dent. Res.**, v. 80, p. 1631-1636, 2001.

SAKAMOTO, M.; SUZUKI, M.; UMEDA, M.; ISHIKAWA, L.; BENNO, Y. Reclassification of *Bacteroides forsythus* (Tanner et al., 1986) as *Tannerella forsythensis* corrig., gen. nov., comb. nov. **Int. J. Syst. Evol. Microbiol.**, v. 52, p. 841-849, 2002.

SALEKZAMANI, Y.; SHIRMOHAMMADI, A.; RAHBAR, M.; SHAKOURI, S. K.; NAYEBI, F. Association between Human Body Composition and Periodontal Disease. **ISRN Dent.**, v. 2011, p. 1-5, 2011.

SCHINZARI, F.; TESAURO, M.; ROVELLA, V.; DI DANIELE, N.; MORES, N.; VENEZIANI, A.; CARDILLO, C. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 98, p. 1235-1241, 2013.

SEGAL A.; FANDIÑO J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 24 p. 68-72, 2002.

SHERMAN, V. Bariatric surgery. **Tex. Heart Inst. J.**, v. 40, n. 3, p. 296-297, 2013.

SILVA, J. A.; FERRUCCI, D. L.; PERONI, L. A.; ABRAHÃO, P. G.; SALAMENE, A. F.; ROSSA-JUNIOR, C.; CARVALHO, H. F.; STACH-MACHADO, D. R. Sequential IL-23 and IL-17 and increased Mmp8 and Mmp14 expression characterize the progression of an experimental model of periodontal disease in type 1 diabetes. **J. Cell. Physiol.**, v. 227, n. 6, p. 2441-50, 2012.

SJOSTROM, L.; LINDROOS, A. K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; DAHLGREN, S.; LARSSON, B.; NARBRO, K.; SJOSTROM, C. D.; SULLIVAN, M.; WEDEL, H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 2683–2693, 2004.

SLOTS, J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 20, p. 278-283, 2007.

SLOTS, J.; GENCO, R. J. Black-pigmented *Bacteroides* species, *Campylobacter* species, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. **J. Dent. Res.**, v. 63, n. 3, p. 412-421, 1984.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. **Periodontol.** 2000, v. 5, p. 7-25, 1994.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Periodontal microbial ecology. **Periodontol.** 2000, v. 38, p. 135-187, 2005.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT JUNIOR, R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin. Periodontol.**, v. 25, n. 2, p. 134-144, 1998.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; SMITH, C.; MARTIN, L.; HAFFAJEE, J. A.; UZEL, N. G.; GOODSON, J. M. Use of checkerboard DNA-DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 19(6), p. 352-362, 2004.

SOCRANSKY, S. S.; SMITH, C.; MARTIN, L.; PASTER, B. J.; DEWHIRST, F. E.; LEVIN, A. E. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. **Biotechniques**, v. 17, p.788-92, 1994.

SPRANGER, J.; KROKE, A.; MOHLIG, M.; HOFFMANN, K.; BERGMANN, M. M.; PFEIFFER A. F. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. **Diabetes**, v. 52, p. 812–817, 2003.

SPRONG, T.; ROOS, D.; WEEMAES, C.; NEELEMAN, C.; GEESING, C. L.; MOLLNES, T. E.; VAN DEUREN, M. Deficient alternative complement pathway activation due to factor D deficiency by 2 novel mutations in the complement factor D gene in a family with meningococcal infections. **Blood**, v. 107, n. 12, p. 4865-4870, 2006.

STARKE, E. M.; SMOOT, J. C.; SMOOT, L. M.; LIU, W. T.; CHANDLER, D. P.; LEE, H. H.; STAHL, D. A. Technology development to explore the relationship between oral health and the oral microbial community. **BMC Oral Health**, v. 15, p. 10-16, 2006.

STEFANIDIS, D.; MALIREDDY, K.; KUWADA, T.; PHILLIPS, R.; ZOOG, E.; GERSIN, K. S. Revisional bariatric surgery: perioperative morbidity is determined by type of procedure. **Surg. Endosc.**, v. 14, 2013.

STEJSKAL, D.; KARPÍSEK, M.; HUMENANSKA, V.; HANULOVA, Z.; STEJSKAL, P.; KUSNIEROVA, P.; PETZEL, M. Lipocalin-2: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA. **Horm. Metab. Res.**, v. 40, n. 6, p. 381-385, 2008.

SUGERMAN, H.J.; KELLUM, J. M.; ENGLE, K. M.; WOLFE, L.; STARKEY, J. V.; BIRKENHAUER, R.; FLETCHER, P.; SAWYER, M. J. Gastric bypass for treating severe obesity. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 55, p. 560-566, 1992.

SUSEN, S.; SAUTIERE, K.; MOUQUET, F.; CUILLERET, F.; CHMAIT, A.; MCFADDEN, E. P.; HENNACHE, B.; RICHARD, F.; DE GROOTE, P.; LABLANCHE, J.; DALLONGEVILLE, J.; BAUTERS, C.; JUDE, B.; VAN BELLE, E. Serum hepatocyte growth factor levels predict long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization. **Eur. Heart J.**, v. 26, p. 2387–2395, 2005.

SUVAN, J.; D'AIUTO, F.; MOLES, D. R.; PETRIE, A.; DONOS, N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. **Obes. Rev.**, v. 12, n. 5, p. e381-404, 2011.

TACK, C. J.; STIENSTRA, R.; JOOSTEN, L. A.; NETEA, M. G. Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. **Immunological Reviews**, v. 249, p. 239–252, 2012.

TANNER, A. C.; MILGROM, P. M.; KENT JUNIOR, R.; MOKEEM, S. A.; PAGE, R. C.; LIAO, S. I.; RIEDY, C. A.; BRUSS, J. B. Similarity of the oral microbiota of pre-school children with that of their caregivers in a population-based study. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 17, p. 379-387, 2002.

TELES, F. R.; TELES, R. P.; MARTIN, L.; SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 83, n. 9, p. 1183-1191, 2012.

TELES, R.; SAKELLARI, D.; TELES, F.; KONSTANTINIDIS, A.; KENT, R.; SOCRANSKY, S.; HAFFAJEE, A. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. **J. Periodontol.**, v. 81, n. 1, p. 89-98, 2010.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R.; KASER, A. Obesity and the microbiota. **Gastroenterology**, v. 136, p. 1476–1483, 2009.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br. J. Nutr.**, v. 92, n. 3, p. 347-55, 2004.

TURNBAUGH, P. J.; GORDON, J. I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. **J. Physiol.**, v. 587, n. 17, p. 4153-4158, 2009.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E. R.; GORDON, J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, 2006.

VAN DYKE, T.E.; KORNMAN, K. S. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. **J. Periodontol.**, v. 79, n. 8, p. 1503-1507, 2008.

VANGIPURAM, S. D.; SHEELE, J.; ATKINSON, R. L.; HOLLAND, T. C.; DHURANDHAR, N. V. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. **Obes. Res. May**, v. 12, n. 5, p. 770-777, 2004.

VINCENTS, B.; GUENTSCH, A.; KOSTOLOWSKA, D.; VON PAWEL-RAMMINGEN, U.; EICK, S.; POTEPA, J.; ABRAHAMSON, M. Cleavage of IgG1 and IgG3 by gingipain K from *Porphyromonas gingivalis* may compromise host defense in progressive periodontitis. **FASEB J.**, v. 25, n. 10, p. 3741-3750, 2011.

VISTOROPSKY, Y.; TROFIMOV, S.; MALKIN, I.; KOPYLIANSKY, E.; LIVSHITS, G. Genetic and environmental determinants of hepatocyte growth factor levels and their association with obesity and blood pressure. **Ann. Hum. Biol.**, v. 35, n. 1, p. 93-103, 2008.

WEISBERG, S. P.; MCCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L.; FERRANTE JUNIOR, A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v. 112, p.1796-808, 2003.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v. 112, n. 12, p. 1785-1788, 2003.

WILSON, M. J.; WEIGHTMAN, A. J.; WADE, W. G. Applications of molecular ecology in the characterization of uncultured microorganisms associated with human disease. **Rev. Med. Microbiol.**, v. 8, p. 91-101, 1997.

WOLF, A. M.; COLDITZ, G. A. Social and economic effects of body weight in the United States. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 63, p. 466S-469S, 1996.

WOOD, N.; JOHNSON, R. B.; STRECKFUS, C. F. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J. Clin. Periodontol.**, v. 30, n. 4, p. 321-327, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World health statistics 2012. Noncommunicable diseases: a major health challenge of the 21st century.** v. 1, p. 34-37, 2012.

YLÖSTALO, P.; SUOMINEN-TAIPALE, L.; REUNANEN, A.; KNUUTTILA, M. Association between body weight and periodontal infection. **J. Clin. Periodontol.**, v. 35, n. 4, p. 297-304, 2008.

YU, E. W.; BOUXSEIN, M.; ROY, A. E.; BALDWIN, C.; CANGE, A.; NEER, R. M.; KAPLAN, L. M.; FINKELSTEIN, J. S. Bone loss after bariatric surgery: Discordant results between DXA and QCT bone density. **J. Bone Miner. Res.**, 2013. doi: 10.1002/jbmr.2063.

ZEIGLER, C. C.; PERSSON, G. R.; WONDIMU, B.; MARCUS, C.; SOBKO, T.; MODÉER, T. Microbiota in the oral subgingival biofilm is associated with obesity in adolescence. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 1, p. 157-64, 2012.

ZEYDA, M.; STULNIG, T. M. Adipose tissue macrophages. **Immunol. Lett.**, v. 112, n. 2, p. 61-67, 2007.

ZHANG, H.; DIBASE, J. K.; ZUCCOLO, A.; KUDRNA, D.; BRAIDOTTI, M.; YU, Y.; PARAMESWARAN, P.; CROWELL, M. D.; WING, R.; RITTMANN, B. E.; KRAJMALNIK-BROWN, R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. **Proc. Natl. Acad. Sci .USA**, v. 106, n. 7, p. 2365-70, 2009.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1994. Erratum in: **Nature**, v. 374, n. 6521, p. 479, 1995.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-USP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICA II – ICB II  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA  
LABORATÓRIO DE ANAERÓBIOS

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: “POSSÍVEIS IMPACTOS DAS GASTROPLASTIAS SOBRE A MICROBIOTA PERIODONTAL DE PACIENTES COM OBESIDADE: DETERMINAÇÃO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO E IMUNOLÓGICO.”

*Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.*

---

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, residente e domiciliado na \_\_\_\_\_, portador da Cédula de identidade, RG \_\_\_\_\_, e inscrito no CPF \_\_\_\_\_ nascido(a) em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “Possíveis Impactos das Gastroplastias sobre a Microbiota Periodontal de Pacientes com Obesidade: Determinação do Perfil Microbiológico e Imunológico.” Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possa descobrir uma possível relação entre a obesidade e alterações na microbiota (microrganismos normalmente encontrados no corpo humano) e o sistema imunológico (defesa) do organismo humano e sua possível associação com as doenças periodontais, ou seja, dos tecidos que sustentam o dente na cavidade bucal, através do projeto

de doutorado intitulado: “Possíveis Impactos das Gastroplastias sobre a Microbiota Periodontal de Pacientes com Obesidade: Determinação do Perfil Microbiológico e Imunológico.”;

- II) Serão feitas 4 coletas de 10 mL de sangue, no período/intervalo de 12 meses;
- III) Essas coletas serão feitas apenas para este estudo e em nada influenciarão o meu tratamento; não vão me curar; não vão me causar nenhum problema, exceto o pequeno incômodo de dor no momento da coleta (introdução da agulha para retirada do sangue);
- IV) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer despesa pecuniária com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VI) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- VII) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- VIII) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX. Concordo que o material poderá ser utilizado em outros projetos desde que autorizado pela Comissão de Ética deste Instituto e pelo responsável por esta pesquisa.

Sim ou  Não

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Paciente /  Responsável \_\_\_\_\_

**Testemunha 1 :** \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

**Testemunha 2 :** \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

**Responsável pelo Projeto:** \_\_\_\_\_

Sheila Alexandra Belini Nishiyama  
Cirurgiã-dentista (CRO/PR 11.352)

**Telefone para contato: 3091 7344/ (44) 9947 9818**



## APÊNDICE B – Ficha de avaliação



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-USP**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICA II – ICB II**  
**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**  
**LABORATÓRIO DE ANAERÓBIOS**

---

### FICHA DE AVALIAÇÃO

PACIENTE \_\_\_\_\_ GRUPO \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### DADOS GERAIS

Nome:

\_\_\_\_\_

Idade : \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Gênero: ( ) Feminino ( ) Masculino

Profissão:

\_\_\_\_\_

Nome dos pais:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Endereço:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone:

\_\_\_\_\_

Dados da coleta:

Grupo I ( ) Grupo II ( )

Ocorrência de Diabetes Mellitus: ( ) sim ( ) não

Ocorrência de Hipertensão Arterial: ( ) sim ( ) não

Ocorrência de Dislipidemia: ( ) sim ( ) não

Outras doenças diagnosticadas:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Uso de algum medicamento crônico? ( ) Sim ( ) Não

Qual? \_\_\_\_\_

Antecedentes Familiares:

---

---

---

Funcionamento intestinal:

( ) Acima de uma vez ao dia ( ) Uma vez ao dia ( ) Uma vez a cada dois dias  
( ) Duas vezes por semana ( ) Uma vez por semana

Avaliação do apetite: ( ) Bom ( ) Regular ( ) Ruim

Por quê? \_\_\_\_\_

Dentição: ( ) completa ( ) incompleta ( ) prótese

Avaliação da mastigação: ( ) Bom ( ) Regular ( ) Ruim

Bebidas alcoólicas: ( ) sim ( ) não Tipo: \_\_\_\_\_

Quantidade: \_\_\_\_\_

Drogas/ outros vícios: ( ) sim ( ) não Tipo: \_\_\_\_\_ Quant.: \_\_\_\_\_

Suplementos vitamínicos/ minerais: ( ) sim ( ) não Tipo: \_\_\_\_\_ Quant.: \_\_\_\_\_

#### ANAMNESE ALIMENTAR

Como você considera sua alimentação?

( ) Muito bom ( ) Bom ( ) Razoável ( ) Ruim

Segue alguma dieta? ( ) Sim ( ) Não

Orientação: ( ) Nutricionista ( ) Médico ( ) Treinador esportivo

( ) Colega ( ) Meios de comunicação de massa

( ) Outros: \_\_\_\_\_

Apresenta alguma alergia alimentar? ( ) Sim ( ) Não

Qual: \_\_\_\_\_

Apresenta intolerância alimentar? ( ) Sim ( ) Não

Qual: \_\_\_\_\_

Alimentos que gosta?

---

---

---

Alimentos que desgosta?

---

---

---

Quantas pessoas fazem refeição em sua casa? \_\_\_\_\_

Quantidade de gordura/ mês: \_\_\_\_\_ Per capita: \_\_\_\_\_

Quantidade de açúcar/ mês: \_\_\_\_\_ Per capita: \_\_\_\_\_

Quantidade sal/ mês: \_\_\_\_\_ Per capita: \_\_\_\_\_

Ingestão hídrica/ dia: \_\_\_\_\_

Quantas refeições faz ao dia?

( ) Desj ( ) Col ( ) Alm ( ) Lanc ( ) Jant ( ) Ceia

( ) Outras: \_\_\_\_\_

Costuma evitar refeições durante o dia? ( ) Sim ( ) Não

Por quê? \_\_\_\_\_

Qual? \_\_\_\_\_

Costuma evitar a ingestão de algum alimento? ( ) Sim ( ) Não

Por quê? \_\_\_\_\_

Qual? \_\_\_\_\_

Sente-se saciado após término das refeições? ( ) Sim ( ) Não

### AVALIAÇÃO POR BIOIMPEDÂNCIA

Como você avalia seu peso (composição corporal)?

( ) Dentro da normalidade ( ) Acima ( ) Abaixo

Você concorda com a opinião de outras pessoas em relação a sua composição corporal?

( ) Sim ( ) Não

Peso atual: \_\_\_\_\_ Peso usual: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

Exame de bioimpedância elétrica:

Valor de resistência: \_\_\_\_\_

Valor de reactância: \_\_\_\_\_

Valor percentual de massa magra: \_\_\_\_\_

Peso da massa magra: \_\_\_\_\_

Valor percentual de massa gorda: \_\_\_\_\_

Peso da massa gorda: \_\_\_\_\_

Valor percentual de água corporal: \_\_\_\_\_

---

Assinatura do responsável



**PERIOGRAMA**

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Examinador: \_\_\_\_\_

		VESTIBULAR																																						
		18		17		16		15		14		13		12		11		21		22		23		24		25		26		27		28								
		D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D
IPV		A	A	A																																		A	A	A
ISG		A	A	A																																		A	A	A
PS		A	A	A																																		A	A	A
NCI		A	A	A																																		A	A	A
SS		A	A	A																																		A	A	A
SUP		A	A	A																																		A	A	A
F																																								
M																																								

		PALATAL																																						
		18		17		16		15		14		13		12		11		21		22		23		24		25		26		27		28								
		D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	M	P	D	M	P	D	M	P	D	M	P	D	M	P	D	M	P	D	M	P	D
IPV		A	A	A																																		A	A	A
ISG		A	A	A																																		A	A	A
PS		A	A	A																																		A	A	A
NCI		A	A	A																																		A	A	A
SS		A	A	A																																		A	A	A
SUP		A	A	A																																		A	A	A

		VESTIBULAR																																						
		48		47		46		45		44		43		42		41		31		32		33		34		35		36		37		38								
		D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D
IPV		A	A	A																																		A	A	A
ISG		A	A	A																																		A	A	A
PS		A	A	A																																		A	A	A
NCI		A	A	A																																		A	A	A
SS		A	A	A																																		A	A	A
SUP		A	A	A																																		A	A	A
F																																								
M																																								

		LINGUAL																																						
		48		47		46		45		44		43		42		41		31		32		33		34		35		36		37		38								
		D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D
IPV		A	A	A																																		A	A	A
ISG		A	A	A																																		A	A	A
PS		A	A	A																																		A	A	A
NCI		A	A	A																																		A	A	A
SS		A	A	A																																		A	A	A
SUP		A	A	A																																		A	A	A
F																																								
M																																								

IPV=Índice de Placa Visível (0/1)      SS=Sangramento a Sondagem (0/1)      NCI=Nível Clínico de Inserção (mm)      F=Furca (1/2/3)  
 ISG=Índice de Sangramento Gengival (0/1)      PS=Profundidade de Sondagem (mm)      SUP=Supuração (0/1)      M=Mobilidade (0/1/2/3)