

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ORTODONTIA E ORTOPEDIA FACIAL**

**INTERLEUCINAS NO FLUIDO DO SULCO GENGIVAL
HUMANO EM RESPOSTA A APLICAÇÃO DE FORÇA**

SUSIANE ALLGAYER

Porto Alegre

2015

Susiane Allgayer

**INTERLEUCINAS NO FLUIDO DO SULCO GENGIVAL
HUMANO EM RESPOSTA A APLICAÇÃO DE FORÇA**

*Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Doutor em
Odontologia, área de concentração em
Ortodontia e Ortopedia Facial, da Faculdade
de Odontologia, Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do Sul.*

Orientador: Prof. Dra. Dra Luciane Macedo de Menezes

Coorientador: Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Junior

Porto Alegre

2015

Agradecimentos especiais:

Ao meu marido, Celso Renato Sartori Bertoglio, pelo apoio incondicional.

Ao Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Junior, pelo auxílio na elaboração do projeto de pesquisa desta Tese e suporte na execução deste trabalho. Possibilitou a continuidade de minha formação e a realização do doutorado sanduiche na Universidade de Manitoba, Winnipeg, Canadá.

À Profa. Dra. Luciane Macedo de Menezes, que proporcionou experiência em pesquisa em diversos campos da Ortodontia do período de 2002 a 2015 no qual eu realizei os cursos de atualização, extensão, especialização, mestrado e doutorado.

Ao Prof. Dr. Eduardo Martinelli Santayana de Lima, pela brilhante orientação durante a minha especialização e mestrado, transmitidos conhecimentos que me orientam na prática clínica diária.

A colega Rejane Maria Schommer Hatje, que abriu as portas de seu consultório para conclusão da coleta da amostra durante a parte experimental e foi imprescindível para conclusão desta tese. Esta querida amiga acolhendo-me em sua residência de tal forma que me senti parte de sua família.

A Professora Susana Maria Deon Rizatto pela disponibilidade e empenho em transmitir parte de seus vastos conhecimentos ortodônticos.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Tavares, obrigada por transmitir seus conhecimentos. Abriu as portas de seu consultório particular o que foi fundamental para minha formação. Obrigada pela confiança em mim depositada quando conduzi os artigos científicos.

Aos Professores Dr. Telmo Bandeira Berthold e Dr. Ernani Menezes Marchioro, pela marcante contribuição na aprendizagem da ortodontia durante o curso.

Ao Prof. Dr. Fernando Martinelli Santayana de Lima pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Luiz Henrique Burnett Junior.

Ao Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber.

Ao Prof. Dr. Rafael Ramos de Oliveira.

Agradecimentos:

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, representada pelo Magnífico Reitor, Prof. Dr. Joaquim Clotet.

À Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, na pessoa do seu Diretor, Prof. Dr. Alexandre Bahlis.

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, na pessoa de sua coordenadora Profa. Dra. Ana Maria Spohr.

À Diretora do Instituto de Toxicologia e Farmacologia da PUCRS, Profa. Dra. Maria Martha Campos.

À coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Farmacêutica e Coordenadora Científica do Instituto de Toxicologia e Farmacologia da PUCRS, Profa. Dr. Fernanda Bueno Morrone.

À Diretora do laboratório de Imunologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas – IPB, Profa. Dra. Cristina Beatriz Bonorino.

A toda a equipe do Instituto de Pesquisas Biomédicas – IPB da PUCRS que me adotou seus laboratórios.

Aos Professores da Associação Brasileira de Odontologia - ABORS, pela minha formação como especialista.

Aos Professores da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela minha formação no mestrado.

Aos alunos da especialização, Mestrado e Doutorado em Ortodontia da PUCRS.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia da PUCRS.

A funcionária do CERLAP da PUCRS Carla Maria de Souza.

Aos funcionários da secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da PUCRS Davenir Menger Bruschi, Gabriel Jaques da Silva, Kléber Melo da Silva e Vanessa Alves Xavier.

Aos funcionários da biblioteca da PUCRS.

À Faculdade de Odontologia da Universidade de Manitoba, Winnipeg, Canadá, na pessoa do seu Diretor, Dr. Douglas Brothwell por permitir meu doutorado sanduíche naquela Universidade.

Ao chefe do departamento de Ortodontia da University of Manitoba Dr. William Wiltshire por me adotarem durante o doutorado sanduíche.

Aos Professores do departamento de Ortodontia da Universidade de Manitoba, Winnipeg, Canadá, em especial aos Profs. Dr. Fábio Pinheiro e Osmar Barreto, por terem me proporcionado um aprendizado único e crescimento profissional.

Aos Residentes da Ortodontia da da Universidade de Manitoba, Mireya Senye, Richard Halpern e Marc Olivier Aucoin por terem me acolhido em seu grupo.

Aos Prof. Dr. Steven Lindauer, Editor do periódico The Angle Orthodontist, pelos ensinamentos únicos durante o curso ministrado na Universidade de Manitoba pelo excelente convívio de dois dias.

Aos professores do departamento de Ortodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Toronto (U of Toronto,) Doutores Brain Thompson, William Wilson, James Marko, Angelos Metaxas, John Bozek, Kevin Kaller e John Fasken pelos ensinamentos clínicos e científicos.

Ao Professor do departamento de Ortodontia da Universidade de Toronto, Dr. John Daskalogiannakis pelos ensinamentos, ótimo convívio e amizade.

Aos Residentes da Ortodontia da da Universidade de Toronto, Dzmitry Zhylich, Pinar Alkumru, Sarah Mangialardo, John Scalia e Fatima Ebrahim por terem me acolhido como mais uma colega de turma.

À Diana Tucker, Curator of the Burlington Growth Centre for Craniofacial Growth da Faculdade de Odontologia da Universidade de Toronto e pelas orientações.

Ao CNPq por viabilizar recursos para a realização deste Curso de doutorado em Odontologia.

A todos que contribuíram na elaboração deste trabalho.

RESUMO

ALLGAYER, S. **Interleucinas no fluido do sulco gengival humano em resposta a aplicação de força ortodôntica**. Orientadora: Profa. Dra. Luciane Macedo de Menezes. Coorientador: Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Junior. Porto Alegre, PUCRS, Faculdade de Odontologia – Tese (Doutorado em Ortodontia e Ortopedia Facial), 2015.

O movimento dentário promovido por forças ortodônticas é baseado em alterações remodeladoras que ocorrem no ligamento periodontal e no osso que circundam os dentes. Este movimento pode ocorrer de forma mais rápida ou lenta, dependendo das características físicas da força aplicada e da resposta biológica induzida e é caracterizado por criação de zonas de compressão e tensão no ligamento periodontal. O conhecimento das alterações teciduais geradas é essencial para o planejamento do movimento do dente e de suas estruturas anexas para uma nova posição, sem danos aos tecidos.

Neste estudo, uma revisão de literatura teve como objetivo possibilitar a compreensão dos fenômenos celulares, bioquímicos e moleculares que ocorrem nas estruturas do ligamento periodontal (PDL) e, também do osso alveolar ao redor do dente e que estão envolvidos na movimentação dentária induzida.

A revisão sistemática teve como objetivo avaliar estudos sobre citocinas no fluido gengival (GCF) durante o tratamento ortodôntico, resumindo os padrões de regulação das citocinas mais estudadas e explorar suas implicações clínicas.

Além disso, foram investigadas alterações dos moduladores imunológicos e ósseos em resposta a aplicação da força ortodôntica. Para tanto o fluido gengival de dentes submetidos ao procedimento de expansão maxilar foi avaliado qualitativamente verificando concentrações de interleucinas e seu valor preditivo como marcador da intensidade da resposta inflamatória e *turnover* ósseo na movimentação ortodôntica. O objetivo da investigação foi avaliar se a força aplicada sobre o ligamento periodontal durante a expansão maxilar se reflete na composição do Fluido do Sulco Gengival (FSG), mais especificamente no nível de interleucina IL-17 dos lados de tensão ou compressão. As amostras do FSG foram coletadas das regiões mesiovestibulares e

mésiopalatinas de 32 molares de 16 pacientes com idade entre 7 a 14 anos, que tinham necessidade de expansão maxilar. Estes pacientes iniciaram o tratamento ortodôntico durante o período compreendido entre 2012 e 2013, na Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Eles receberam anéis nos primeiros molares permanentes superiores para a confecção de um aparelho disjuntor de Hyrax modificado. Os dados clínicos foram coletados por um investigador nas regiões supracitadas durante o período de ativação do aparelho.

Empregando-se o ensaio imunoenzimático (ELISA) foram detectados os níveis da interleucina. Os locais foram analisados para IL-17 antes da colocação do aparelho, 1, 7 e 14 dias de uso ativo do aparelho. As forças empregadas resultaram em um aumento da expressão de IL-17 nos tecidos periodontais após um dia de aplicação em ambos os lados, de tensão e compressão. Os níveis de IL-17 tenderam a ser maiores ($p \leq 0,05$) após sete dias de ativação do parafuso. Deste momento, até o décimo quarto dia, observou-se uma tendência para diminuição dos níveis de IL-17 ($p \leq 0,05$). Concluiu-se que houve um aumento na expressão de IL-17 em ambos os locais, de tensão e compressão, em resposta à aplicação de força.

Unitermos: Revisão Sistemática; Ortodontia Corretiva; Líquido do Sulco Gengival; Interleucina; Célula T; Movimento Dentário; Marcadores Biológicos.

ABSTRACT

ALLGAYER, S. **Interleukins in the human gingival sulcus fluid in response to the application of orthodontic forces.** Advisor: Prof. Dr Luciane Macedo de Menezes. Co-advisor: Prof. Dr Eraldo Luiz Batista Junior. Porto Alegre, PUCRS, School of Dentistry – Thesis (PhD in Orthodontics and Facial Orthopedics), 2015.

Tooth movement in response to orthodontic forces is results from remodeling changes that affect the periodontal ligament and the bone surrounding teeth. This movement may be faster or slower depending on the physical characteristics of the force applied and the biological response induced, and is characterized by zones of compression and tension on the periodontal ligament. Knowledge about the tissue changes generated in this process is essential to plan the movement of teeth and their adjoining structures into a new position without any damage to tissues.

In this study, the literature was reviewed to improve our understanding of the cellular, biochemical and molecular phenomena that affect the structures of the periodontal ligament (PL), as well as the alveolar bone surrounding the tooth and involved in the tooth movement that is induced in the process.

The purpose of our systematic review was to evaluate studies about cytokines in gingival fluid (GF) during orthodontic treatment, summarize the patterns of cytokine regulation that have been more frequently studied and discuss their clinical implications.

Additionally, we investigated changes in immunological and bone modulators in response to the application of orthodontic forces. For that purpose, GF of teeth that were involved in maxillary expansion was evaluated qualitatively to measure interleukin concentrations and their predictive value as a market of inflammatory response intensity and bone turnover during orthodontic movement. The purpose of this investigation was to evaluate whether the force applied on the PL during maxillary expansion affected the composition of the gingival crevicular fluid (GCF), specifically the level of IL-17 on the sides where tension and compression were applied. GCF samples were collected from the mesiobuccal and mesiolingual areas of 32 molars of 16 patients aged 7 to 14 years who had to undergo maxillary expansion. These patients started orthodontic treatment

sometime between 2012 and 2013 at the School of Dentistry of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil. Metal bands were placed around the permanent maxillary first molars to hold a modified Hyrax expander. One of the investigators collected clinical data about the sites listed above during activation of the expander. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect interleukin levels. The sites were examined to measure IL-17 before the device was placed and at 1, 7 and 14 days of active use of the expander. The forces applied resulted in an increase in IL-17 expression in periodontal tissues one day after the application of tension and compression at both measurement sites. IL-17 levels tended to be higher ($p \leq 0.05$) seven days after the Hyrax screw was activated. From that time to the fourteenth day, there was a tendency to a decrease in IL-17 levels ($p \leq 0.05$). We concluded that there was an increase in IL-17 expression at both tension and compression sites in response to force application.

Describers: Systematic Review; Orthodontics, Corrective; Gingival Crevicular Fluid; Interleukin; Th Cells; Tooth Movement; Biologic Marker.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	PROPOSIÇÃO.....	15
3	CAPÍTULO 1.....	16
4	CAPÍTULO 2.....	18
5	CAPÍTULO 3.....	20
6	CONSIDERAÇÕES	22
7	CONCLUSÕES.....	24
	REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES.....	25
	ANEXOS.....	26

1 INTRODUÇÃO

O movimento ortodôntico dos dentes é baseado em forças induzidas no ligamento periodontal e na remodelação óssea alveolar. Os estímulos mecânicos exercidos sobre os dentes causam uma resposta inflamatória nos tecidos periodontais. Os mediadores liberados nesta resposta inflamatória desencadeiam os processos biológicos associados com reabsorção e aposição do osso alveolar⁽¹⁻⁴⁾. Houve um avanço considerável na biologia óssea após a identificação do papel das citocinas na remodelação óssea. As citocinas estão envolvidas na iniciação, ampliação, perpetuação e resolução das respostas inflamatórias. Elas são mediadores-chave para o dano tecidual e desempenham um papel significativo na movimentação dentária, podendo ser classificadas como pró-inflamatórias e anti-inflamatórias^(1, 5, 6). As citocinas pró-inflamatórias apresentam importante papel na reabsorção óssea e radicular. Determinar os níveis das citocinas durante diversas fases do tratamento ortodôntico, sem dúvida, contribui para a compreensão dos mecanismos da movimentação dentária. Os aspectos biológicos do movimento dos dentes devem ser claramente determinados pois estas considerações auxiliam a utilizar forças adequadas em ortodontia⁽¹⁻⁵⁾.

A taxa de movimentação dentária depende da taxa de reabsorção óssea, que é regida por uma cascata de eventos e citocinas, as quais atuam em sinergia e antagonismo em um sistema altamente redundante^(2, 7). O estudo dos fatores que maximizam a velocidade do movimento dentário e explicam a variabilidade interindividual é indispensável, bem como o conhecimento sobre a biologia e sobre os fatores genéticos que são responsáveis por esta diferença na velocidade da remodelação óssea e dentária entre os pacientes. Este conhecimento fornece subsídios para melhorar o desempenho clínico seja na determinação da força ou na terapêutica aplicada aos pacientes⁽²⁾, diminuindo assim, os riscos de perda óssea, recessão gengival e reabsorção radicular.

A descoberta de uma nova célula, a TH 17, e suas citocinas, nomeadas interleucinas IL-17, com função única nos processos inflamatórios e autoimunes, como inflamações oculares, intestinais, artrite reumatóide, esclerose múltipla⁽⁷⁻¹²⁾, revelou a

necessidade de pesquisar sua concentração e a função no ligamento periodontal durante o tratamento ortodôntico. As diferenças existentes nos níveis das interleucinas IL-17 podem ser utilizadas como marcadores úteis da intensidade da resposta inflamatória na movimentação ortodôntica?

De acordo com essa perspectiva descrita, nos últimos anos, grandes esforços têm sido empregados para desenvolver marcadores bioquímicos de remodelação óssea que possam auxiliar na avaliação e monitoramento do *turnover* ósseo. A interleucina IL-17 tem grande potencial para melhorar tanto a gestão da remodelação óssea durante o tratamento ortodôntico quanto a individualização do potencial de resposta dos pacientes ao tratamento⁽¹³⁾.

Frente a estas considerações, o presente trabalho pretende avaliar qualitativamente o fluido do sulco gengival de dentes submetidos à Expansão Rápida da maxila – ERM, através da concentração de interleucinas verificando seu valor preditivo como marcador da intensidade da resposta inflamatória e *turnover* ósseo na movimentação dentária.

2 PROPOSIÇÃO

2.1 GERAL

O presente trabalho teve por objetivo avaliar as modificações bioquímicas detectáveis durante a movimentação dentária induzida.

2.2 ESPECÍFICA

2.2.1. Entender os princípios básicos da movimentação dentária induzida.

2.2.2. Verificar o estado atual do conhecimento baseado em evidência sobre citocinas e fluido do sulco gengival durante o movimento ortodôntico.

2.2.3. Determinar os níveis de IL-17 nos dentes de ancoragem de um disjuntor ortopédico do tipo Hyrax modificado em resposta a aplicação de força nos dentes 16 e 26.

3 CAPÍTULO 1

Artigo 1

Compreendendo o processo inflamatório na movimentação ortodôntica Uma revisão de literatura

Submetido ao periódico Ortodontia Gaúcha – Qualis B 4.

3 CAPÍTULO 1

Compreendendo o processo inflamatório na movimentação ortodôntica Uma revisão de literatura

Allgayer S.*

Menezes L.M.**

RESUMO

Esta revisão teve por objetivo elucidar os princípios básicos da movimentação dentária induzida. Através da revisão explicam-se as reações inflamatórias e imunológicas no periodonto observadas durante o tratamento ortodôntico. O estímulo, uma força mecânica, aplicada do lado de tensão ou compressão provoca o aparecimento de citocinas nos tecidos periodontais. Vários marcadores deste processo inflamatório, produzidos pelas células do ligamento periodontal, difundem-se para o fluido do sulco gengival. O conhecimento deste fenômeno vai ajudar o ortodontista clínico na tomada de decisões sobre o uso e aplicação do sistema de forças durante o tratamento ortodôntico.

PALAVRAS CHAVES: Ortodontia; Ortodontia Corretiva; Interleucina; Marcadores Biológicos, Inflamação.

* Aluna do Curso de Doutorado em Ortodontia e Ortopedia Facial da PUCRS, Mestre em Ortodontia e Ortopedia Facial da PUCRS, Especialista em Ortodontia pela ABORS e Especialista em Endodontia pela UPF.

** Doutora e Mestre em Ortodontia pela UFRJ e Coordenadora do Curso de Especialização e Mestrado em Ortodontia da PUCRS.

4 CAPÍTULO 2

Artigo 2

Cytokines in crevicular fluid and orthodontic force: A Systematic Review

Submetido ao periódico The Angle Orthodontist – Qualis A 2 – Fator de Impacto 1.277.

4 CAPÍTULO 2

Cytokines in crevicular fluid and orthodontic force: A Systematic Review

Allgayer S.*
 Menezes L.M.**
 Eraldo L. B.J.r. ***

Abstract

Objective: The purpose of this study is to evaluate studies on cytokines in the gingival crevicular fluid (GCF) during orthodontic treatment, summarizing the regulation patterns of the most commonly studied cytokines and exploring their clinical implications.

Materials and Methods: A number of key databases were searched using MESH terms and free text terms. An additional search was made by reference tracking. This review was registered in PROSPERO and the procedures suggested by it statement were followed. Data from the included studies were extracted from orthodontic mechanics, GCF sampling/handling methods, and cytokine measurements. Clinical studies written in English were browsed. Article selection was conducted by one reviewer and checked by a second investigator. **Results:** A total of 115 articles were identified, of which 25 were selected for detailed analysis. Common drawbacks consisted mainly of inadequacies in the study design (e.g. short duration and small number of study subjects). The most consistent result was a peak of cytokine levels at 1 d. Associations existed between prostaglandin E₂ (PGE₂) and interleukin-1b (IL-1b) and pain, velocity of tooth movement, and treatment mechanics. Interleukin-1b and PGE₂ showed different patterns of up-regulation, with IL-1b being more responsive to mechanical stress and PGE₂ more responsive to synergistic regulation of IL-1b and mechanical force. The results support, at the cellular level, the use of light continuous forces for orthodontic treatment. **Conclusions:** Most authors report, at the cellular level, the use of light continuous forces for orthodontic treatment because a light continuous force induces relatively longer lasting levels of cytokines that are needed for continuous periodontal remodeling. Further studies are necessary to determine the best protocols with regard to force level, mechanic and intervention schedule.

key words: Review; Orthodontics, Corrective; Gingival Crevicular Fluid (GCF); Interleukin; Th Cells.

* Graduate PhD student, Department of Orthodontics, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

** Associate professor, Department of Orthodontics, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

*** Associate professor, Department of f Periodontics, School of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Canada..

5 CAPÍTULO 3

Artigo 3

Interleukin 17 (IL-17) and Interleukin 23 (IL-23) levels are modulated by compressive orthodontic forces in humans.

Submetido ao periódico American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics
– Qualis A1 – Fator de Impacto 1.997.

5 CAPÍTULO 3

Interleukin 17 (IL-17) and Interleukin 23 (IL-23) levels are modulated by compressive orthodontic forces in humans.

Allgayer S.*

Menezes L.M.**

Eraldo L. B.J.r.***

Abstract

Introduction: The purpose of the investigation was to evaluate whether the application of orthodontic compressive forces affects the levels of Interleukin 17 (IL-17) and IL-23.

Methods: The CGF samples of the compression sites from thirty-two molars of 16 patients using a modified Hyrax appliance were collected. The sites were analyzed for IL-17, IL-23 and IL-1 β (positive control) at baseline and at one, seven and fourteen days of active wear of the appliance.

Results: Orthodontic forces resulted in increased levels of IL-17 and IL-23 in the GCF, which were statistically significant at 7 days of force application. At 14 days levels decreased to baseline levels; IL-1 β levels (positive control) were more elevated at all times after force application. IL-17 and IL-23 levels were significantly lower than IL-1 β and undetectable in some samples.

Conclusions: Upregulation of IL-17 and IL-23 occurred in response to the force application in compression sites. IL-17 and IL-23 may have a role in bone resorption that enables tooth movement. Monitoring the levels of inflammatory mediators might be a clinically useful procedure as they may help to define optimal forces to produce the most rapid tooth movement with the fewest undesirable side effects.

key words: Biologic Marker; Interleukin-17; Th17 Cells; Maxillary expansion; Orthodontic Appliances; Interleukin, Palatal Expansion Technique, Maxillary Expansion.

* Graduate PhD student, Department of Orthodontics, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, Master in Orthodontics and Dentofacial Orthopedics PUCRS, Specialist in Orthodontics ABORS Specialist in Endodontic UPF.

** Associate professor, Department of Orthodontics, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

*** Associate professor, Department of Periodontics, School of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Canada.

6 CONSIDERAÇÕES

O estímulo mecânico provoca uma reação inflamatória dos tecidos periodontais que desencadeia processos biológicos associados com a remodelação óssea. A análise química do FSG pode auxiliar na investigação das respostas dos tecidos dentário e periodontal associados com o movimento dentário.

Focalizando esse aspecto, a revisão de literatura tratou de estudos de amostragem na medição do FSG e a relação entre a produção de citocinas e forças de re-ativações a fim de avaliar se o FSG é uma ferramenta de diagnóstico para o uso na clínica em ortodontia. Além disso, drogas são excretadas através do FSG e podem ser usadas de forma proveitosa para avaliação da terapia ortodôntica.

Os fatores que maximizam a velocidade do movimento ortodôntico permanecem desconhecidos, assim, autores pesquisaram no sentido de explicar a diferença na velocidade de remodelação óssea entre os pacientes. Os resultados auxiliam no desempenho clínico futuro, seja, na aplicação da força, no controle da dor, no diagnóstico ou na terapêutica aplicada.

O avanço da biologia molecular traça novas perspectivas de uma ortodontia futura, quando a movimentação dentária se fará com auxílio de medicamentos, mas, para isso, faz-se necessário entender como eles atuam. Com tal entendimento, pode-se sugerir que drogas possam ser usadas para ampliar e acelerar os resultados do tratamento no futuro. Os membros da família IL-17 têm papel ativo na inflamação e isso torna-os alvos potenciais para a farmacoterapia futura e indústria farmacêutica.

Fatores que afetam a remodelação óssea e a movimentação dentária, como magnitude da força aplicada, características relacionadas com o paciente tentaram ser estabelecidos para a melhoria na eficiência do tratamento ortodôntico.

Além disso, há evidências clínicas que fármacos usados no controle da dor podem influenciar a atividade celular que é vital no processo de remodelação dos tecidos de sustentação dos dentes, fato que deveria ser levado em consideração nos pacientes usuários de agentes farmacológico. Conseqüentemente, alguns mediadores injetados localmente ou administrados via sistêmica, terapias hormonais, estresse e uso de drogas recreacionais interferem na movimentação dentária.

A Ortodontia, enquanto ramo da ciência e especialidade odontológica, pode abrir ainda mais seus horizontes a partir do pleno conhecimento da biologia da movimentação dentária induzida, pois suas perspectivas sinalizam este caminho. A biologia molecular evidencia que a intervenção terapêutica neste nível é só uma questão de tempo.

7 CONCLUSÕES

Artigo 1 (*Compreendendo o processo inflamatório na movimentação ortodôntica*)

O conhecimento atual sobre o movimento ortodôntico evidenciou que ele ocorre a partir de forças induzidas no ligamento periodontal e na remodelação óssea alveolar. Os estímulos mecânicos exercidos em um dente causam uma resposta inflamatória nos tecidos periodontais. Os mediadores liberados nesta resposta desencadeiam os processos biológicos associados com reabsorção e aposição do osso alveolar. O conhecimento deste fenômeno vai ajudar o ortodontista clínico na tomada de decisões sobre o uso e aplicação do sistema de forças durante o tratamento ortodôntico.

Artigo 2 (*Cytokines in crevicular fluid and orthodontic force: A Systematic Review*)

Os resultados mostraram implicação clínica para o tratamento ortodôntico e provêm evidência, a nível celular, de que a utilização de forças leves e contínuas é benéfico em ortodontia porque ela induz a manutenção dos níveis de citocinas que são necessárias para contínuo remodelamento periodontal.

Além disso, estudos com FSG oferecem a vantagem de serem não invasivos e com potencial no diagnóstico. Contudo ainda existe significativa heterogeneidade na literatura.

Artigo 3 (*Interleukin IL-17 in the human gingival sulcus fluid in response to application of forces*)

Foi possível demonstrar que o estímulo mecânico leva a uma reação inflamatória nos tecidos periodontais e aumento de IL-17 em ambos os lados de compressão e tensão, fato este que está associado com o processo biológico de remodelamento ósseo. Por fim, os níveis de mediadores no FSG podem ser usados como parâmetros para melhorar a efetividade do tratamento ortodôntico, assim como eles podem auxiliar a definir a força ótima para produzir movimento dental mais rápido com menos efeitos indesejáveis.

REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES

1. Basaran G, Ozer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006;130(1):7 e1-6.
2. Iwasaki LR, Chandler JR, Marx DB, Pandey JP, Nickel JC. IL-1 gene polymorphisms, secretion in gingival crevicular fluid, and speed of human orthodontic tooth movement. *Orthodontics and craniofacial research*. 2009;12(2):129-40.
3. Proffit WR, Fields HW. *Ortodontia Contemporânea*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1995.
4. Interlandi S. *Ortodontia: bases para iniciação*. 5 ed ed. São Paulo: Artes Médicas; 2002.
5. Iwasaki LR, Haack JE, Nickel JC, Morton J. Human tooth movement in response to continuous stress of low magnitude. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2000;117(2):175-83.
6. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 1996;75(1):562-7.
7. Tan ZY, Bealgey KW, Fang Y, Gong YM, Bao S. Interleukin-23: immunological roles and clinical implications. *International journal of biochemistry and cell biology*. 2009;41(4):733-5.
8. Pappu BP, Angkasekwinai P, Dong C. Regulatory mechanisms of helper T cell differentiation: new lessons learned from interleukin 17 family cytokines. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008;117(3):374-84.
9. Nakae S, Iwakura Y, Suto H, Galli SJ. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(5):1258-68.
10. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008;28(4):454-67.
11. Maloy KJ. The Interleukin-23/Interleukin-17 axis in intestinal inflammation. *Journal of Internal Medicine*. 2008;263(6):584-90.
12. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nature medicine*. 2007;13(6):711-8.
13. Herrmann M, Seibel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clin Chim Acta*. 2008;393(2):57-75.
14. Anderson DM, Novak PD, Keith J, Elliott MA. *Dicionário Médico Ilustrado Dorland 1ª ed*. São Paulo: Manole LTDA.; 1999.
15. Newman MG, Takei HH, Klokevold PR. *Carranza, Periodontia Clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
16. Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):879-84.

ANEXO A – ATA DE APROVAÇÃO DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DO PROJETO



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ORTODONTIA
NÍVEL: DOUTORADO
EXAME DE QUALIFICAÇÃO – ATA 47/11

Data: 23/novembro/2011 – 8h30

Candidata: SUSIANE ALLGAYER

Orientador: Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Júnior

Título da pesquisa: "INTERLEUCINAS (IL-17 E IL-23) E TELOPEPTÍDEO AMINOTERMINAL (NTX) NO FLUIDO DO SULCO GENGIVAL HUMANO EM RESPOSTA A APLICAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE FORÇAS ORTODÔNTICAS

Comissão Examinadora: Profa. Dra. Ivana Vargas
Prof. Dr. Rafael Ramos de Oliveira

Parecer:
 Aprovado

Aprovado com projeto pendente

Reprovado

Ass.: _____

Susiane Allgayer
Aluna

Ass.: _____

Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Júnior
Orientador

Ass.: _____

Profa. Dra. Ivana Vargas
Professora Avaliadora

Ass.: _____

Prof. Dr. Rafael Ramos de Oliveira
Professor Avaliador

Ass.: _____

Prof. Dr. José Antonio Poli de Figueiredo
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia

**ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELA
COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA PUCRS**



*Comissão Científica e de Ética
Faculdade da Odontologia da PUCRS*

Porto Alegre 11 de abril de 2012

O Projeto de: Tese

Protocolado sob nº: 0017/12
Intitulado: Interleucinas (IL-17 E IL-23) e telopeptídeo aminoterminal (NTX) no fluido do sulco gengival humano em resposta a aplicação de diferentes tipos de forças ortodônticas.
Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Junior
Pesquisadores Associados: Susiane Allgayer
Nível: Tese / Doutorado

Foi **aprovado** pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS em 11 de abril de 2012.

Este projeto deverá ser imediatamente encaminhado ao CEP/PUCRS.

Prof. Dra. Ana Maria Spohr

Presidente da Comissão Científica e de Ética da
Faculdade de Odontologia da PUCRS

ANEXO C - CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PUCRS

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC/RS

PROJETO DE PESQUISA

Título: INTERLEUCINAS (IL-17 E IL-23) E TEOPEPTÍDEO AMINOTERMINAL (NTX) NO FLUIDO DO SULCO GENGIVAL HUMANO EM RESPOSTA A APLICAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE FORÇAS ORTODÔNTICAS

Pesquisador: Eraldo Luiz Batista Junior

Versão: 1

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC/RS

CAAE: 03194312.0.0000.5336

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 38172

Data da Relatoria: 18/05/2012

Apresentação do Projeto:

projeto com boa apresentação, claro e objetivo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da pesquisa está claramente apresentado no texto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

sem risco

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

a pesquisa sobre biomarcadores de reabsorção óssea, resultante da degradação do colágeno tipo I, tem potencial clínico e justifica plenamente o projeto. o estudo também não acrescenta risco ou desconforto ao participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

todos os termos foram apresentados e adequadamente preenchidos.

Recomendações:

nada a acrescentar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

projeto sem pendencias.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO D – CARTA DE CONCESSÃO DA BOLSA PARA O DOUTORADO SANDUÍCHE NO CANADÁ

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
 SBN, Quadra 02, lote 06, Bloco L
 70.040-020 - Brasília, DF
 Brasil



JORGE LUIS NICOLAS AUDY
 PRÓ-REITOR DE PESQUISA, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO
 PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
 Av. Ipiranga 6681 - Predio 1 - Sala 302

Porto Alegre - RS
 90619900

Brasília, 6 de Junho de 2013
 Processo: BEX 6569/13-7

Prezado(a) Senhor(a),

Informamos que a Capes atendeu sua solicitação de concessão de bolsas de estudos, no âmbito do Programa Institucional de Bolsas de Doutorado Sanduíche no Exterior, à (ao) pós-graduando (a) **SUSIANE ALLGAYER**.

Encaminhamos, em anexo, os documentos abaixo relacionados:

- carta de concessão individual;
- duas vias do Termo de Compromisso, devendo uma delas ser assinada e devolvida à Capes;
- Orientações ao bolsista, disponível no link <http://www.capes.gov.br/bolsas/bolsas-no-externo/bolsistas-ativos/estagio-de-doutorando>, que deverão ser lidas atentamente.

Atenciosamente

GERALDO NUNES SOBRINHO
 Coordenação Geral de Bolsas no Exterior

ANEXO E – SUBMISSÃO DO ARTIGO 3

Prezada Dra. Susiane Allgayer,

Segue encaminhada a mensagem de confirmação do envio do manuscrito de sua autoria ao AJODO.

Atenciosamente,

Dr. Eraldo L. Batista Jr. DDS, MSc., PhD

Dept. of Diagnostics and Surgical Sciences, College of Dentistry

Faculty of Health Sciences, University of Manitoba

338B-790 Bannatyne Ave., Winnipeg, MB CANADA

From: American Journal of Orthodontics <ckburke@mac.com>

Date: March 1, 2015 at 10:02:56 PM CST

To: eraldo.batista@umanitoba.ca, eraldo.batista@me.com

Subject: Submission Confirmation for

Dear Dr. Batista Jr.,

Your submission entitled "Interleukin 17 (IL-17) and Interleukin 23 (IL-23) levels are modulated by compressive orthodontic forces in humans." has been received by journal American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial Systems as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ajodo/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics