



**CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

MARIA EDUARDA NAVARRO DOMINGOS DOS SANTOS

**A EPIGENÉTICA COMO FATOR MODIFICADOR NA PERIODONTITE APICAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Muriaé
2023**

MARIA EDUARDA NAVARRO DOMINGOS DOS SANTOS

**A EPIGENÉTICA COMO FATOR MODIFICADOR NA PERIODONTITE APICAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho apresentado como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Bacharelado em Odontologia do Centro Universitário UNIFAMINAS.

Orientador: Prof. MSc. Daniel Brandão Neto

**Muriaé
2023**

Santos, Maria Eduarda Navarro Domingos dos

* Cutter A epigenética como fator modificador na periodontite apical: uma revisão da literatura / Maria Eduarda Navarro Domingos dos Santos. Muriaé, 2023. XI, 31 f.: il.; 29 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – UNIFAMINAS - Muriaé, 2023.

Orientador (a): Prof. MSc. Daniel Brandão Neto.

1. Endodontia. 2. Lesões periapicais. 3. Periodontite apical. 4. Epigenética.
I. Santos, Maria Eduarda Navarro Domingos dos. II. A epigenética como fator modificador na periodontite apical: uma revisão da literatura.

* CDD

MARIA EDUARDA NAVARRO DOMINGOS DOS SANTOS

**A EPIGENÉTICA COMO FATOR MODIFICADOR NA PERIODONTITE APICAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho apresentado como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Bacharelado em Odontologia do Centro Universitário UNIFAMINAS.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. MSc. Ana Júlia Milani
Centro Universitário UNIFAMINAS



Prof. MSc. Daniel Brandão Neto
Centro Universitário UNIFAMINAS



Prof. MSc. Sandro Junio Oliveira Tavares
Universidade Federal Fluminense

Muriaé, 26 de junho de 2023

DEDICATÓRIA

Me faltam palavras para expressar tamanha gratidão por ter chegado até aqui. A Deus, toda honra, glória e louvor por essa conquista, por ter me sustentado até aqui, por todas as batalhas vencidas e aprendizados dia após dia. Aos meus pais, Carmen e Nelito, minha eterna gratidão pela vida, amor e sustentação. Dedico essa conquista aos que foram a base de tudo.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço primeiramente a Deus, por me permitir viver esse sonho e me manter firme no propósito d'Ele. Aos meus pais, Carmen e Nelito, minha eterna gratidão por tudo que fizeram por mim, pela vida, por me deixarem a herança do conhecimento, e por todo amor e carinho em mim depositados. À minha irmã Mariana pelo exemplo, por me mostrar os bons caminhos e estar sempre comigo, em todos os momentos. Aos meus familiares por todo o apoio durante essa caminhada. Agradeço aos amigos que cultivei ao longo da faculdade, sem vocês o caminho seria mais difícil e cansativo. Aos mestres, professores e preceptores, em especial ao meu orientador Daniel Brandão, toda a minha gratidão pelos ensinamentos diários, pela motivação e aprendizados ímpares que levarei por toda a profissão, e principalmente pela inspiração do amor à odontologia. A todos vocês, o meu muito obrigada por ter chegado até aqui.

EPÍGRAFE

“Pois foi Deus quem nos fez o que somos agora; em nossa união com Cristo Jesus, ele nos criou para que fizéssemos as boas obras que ele já havia preparado para nós.”

(Efésios 2:10)

SANTOS, Maria Eduarda Navarro Domingos dos. **A EPIGENÉTICA COMO FATOR MODIFICADOR NA PERIODONTITE APICAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA.** Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Bacharelado em Odontologia. Centro Universitário UNIFAMINAS, 2023.

RESUMO

A periodontite apical é uma patologia de origem multifatorial com importante componente inflamatório associado, que pode levar à destruição dos tecidos periodontais. É possível que, além dos fatores ambientais e genéticos inerentes ao hospedeiro, modificações epigenéticas possam estar entre seus fatores etiológicos. A epigenética compreende a modulação da expressão gênica de forma que a sequência de DNA não seja modificada. Dessa forma, o objetivo deste estudo é verificar, por meio de uma revisão de literatura, se há correlação e/ou influência epigenética na periodontite apical. Após uma busca nas bases de dados PubMed, BVS e Google Acadêmico foram encontrados um total de 57 artigos e outros 4 foram acrescentados por meio de busca manual. No total, 17 artigos foram selecionados para compor esta revisão. Os resultados encontrados na literatura são favoráveis no que tange ao componente genético envolvido na ocorrência de periodontite apical. Em relação ao componente epigenético, a literatura se apresenta um pouco controversa. Alguns autores afirmam que foram encontrados mecanismos de expressão gênica em genes envolvidos com a resposta imunológica do hospedeiro. Outros estudos sugerem que estes mecanismos e sua relação com a periodontite apical são pouco elucidados na atualidade, necessitando de mais pesquisas sobre o tema. Portanto, foi possível concluir que os resultados que demonstram a regulação epigenética de genes envolvidos na patogênese da periodontite apical são promissores e necessitam de uma abordagem mais aprofundada para que haja um consenso sobre o papel desses mecanismos no desenvolvimento, progressão e prognóstico da doença.

Palavras-chave: endodontia; lesões periapicais; periodontite apical; epigenética.

SANTOS, Maria Eduarda Navarro Domingos dos. **EPIGENETICS AS A MODIFYING FACTOR IN APICAL PERIODONTITIS: A LITERATURE REVIEW**. Monograph for the bachelor's degree in dentistry. Center University UNIFAMINAS, 2023.

ABSTRACT

Apical periodontitis is a pathology of multifactorial origin with an important associated inflammatory component, which can lead to the destruction of periodontal tissues. It is possible that, in addition to environmental and genetic factors inherent to the host, epigenetic modifications may be among its etiological factors. Epigenetics comprises the modulation of gene expression so that the DNA sequence is not modified. Thus, the aim of this study is to verify, through a literature review, whether there is a correlation and/or epigenetic influence on apical periodontitis. After a search in the PubMed, BVS and Google Scholar databases, a total of 57 articles were found and another 4 were added through manual search. In total, 17 articles were selected to compose this review. The results found in the literature are favorable regarding the genetic component involved in the occurrence of apical periodontitis. Regarding the epigenetic component, the literature is somewhat controversial. Some authors claim that gene expression mechanisms were found in genes involved in the host's immune response. Other studies suggest that these mechanisms and their relationship with apical periodontitis are currently poorly understood, requiring further research on the subject. Therefore, it was possible to conclude that the results that demonstrate the epigenetic regulation of genes involved in the pathogenesis of apical periodontitis are promising and require a more in-depth approach so that there is a consensus on the role of these mechanisms in the development, progression and prognosis of the disease.

Key Words: endodontics; periapical diseases; apical periodontitis; epigenetics.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACOES E SMBOLOS

AO – Albino Oxford

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

DA – Dark Agouti

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DNA – cido Desoxirribonucleico

HIF1A – Fator Induzido por Hipóxia-1 Alfa

IL-1 β – Interleucina 1 Beta PA – Periodontite apical

IL-6 – Interleucina 6

RNA – cido Ribonucleico

TLR2 – Receptor Toll-Like 2

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A – Fluxograma: resultado da busca nas bases de dados.....	31
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivos Gerais	14
2.2. Objetivos Específicos	14
3. METODOLOGIA	15
4. REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1. A origem das lesões periapicais	16
4.2. Patogenia da periodontite apical	17
4.3. Predisposição genética associada ao desenvolvimento da periodontite apical	18
4.4. Compreensão da epigenética.....	19
4.5. Mecanismos epigenéticos regulatórios.....	19
4.5.1. Metilação do DNA.....	20
4.5.2. Alterações em histonas	20
4.5.3. RNAs não codificantes	20
4.6. A epigenética como fator modificador na periodontite apical	21
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
8. APÊNDICE	31

1. INTRODUÇÃO

Dentre as diversas doenças que acometem as pessoas mais comumente na atualidade, destacam-se as patologias dentárias. Estas se referem a desordens que acometem o órgão dental e/ou seus tecidos adjacentes, sendo de extrema importância estudar sua causa e origem para definir um tratamento adequado (FOUAD *et al.*, 2020). Evidenciam-se, assim, as doenças pulpares e periapicais, por se tratar de alterações de grande complexidade, manifestações clínicas e sintomatológicas distintas (HASSELGREN; CALEV, 1994).

As lesões de origem periapical, apesar de serem facilmente encontradas na população, apresentam características diferentes entre si, como por exemplo o tipo de células, a extensão da lesão, presença ou não de tecido epitelial, formação de vasculatura no local e presença ou não de reabsorção óssea (BERAR *et al.*, 2016; LOVE; FIRTH, 2009). Além disso, o tipo de lesão e sua gravidade irão depender dos fatores etiológicos envolvidos. Dentre eles, estão: microrganismos, tempo de exposição ao agente causador, resposta imune do hospedeiro, bem como fatores individuais como a genética e até a epigenética (ÁLVARES *et al.*, 2018; COLIĆ *et al.*, 2009; ČOLIĆ *et al.*, 2007; TANI-ISHII *et al.*, 1994).

A periodontite apical pode ser compreendida como uma patologia de origem multifatorial (STASHENKO; YU; WANG, 1992), que está geralmente ligada à infecção pulpar por microrganismos e que causa destruição dos tecidos perirradiculares ao longo do tempo devido à resposta imunológica do hospedeiro frente ao quadro inflamatório local (MAZZI-CHAVES *et al.*, 2018). Essa alteração é caracterizada radiograficamente pela presença de lesão periapical ao redor do dente, com espessamento do espaço do ligamento periodontal (GARRIDO *et al.*, 2019).

Por muito tempo a PA foi exclusivamente ligada à infecção por microrganismos, mas evidências recentes têm demonstrado que fatores hereditários são cruciais no que tange à instalação, progressão e severidade da doença (CAVALLA *et al.*, 2021; DILL *et al.*, 2015; MAHESHWARI *et al.*, 2016; MENEZES-SILVA *et al.*, 2012). Assim sendo, há uma estrita relação entre a carga microbiana e a genética do hospedeiro, podendo favorecer ou não o surgimento da periodontite apical, assim como o aparecimento da doença de formas variadas ou influenciar de forma significativa no prognóstico do caso (JAKOVLJEVIC *et al.*, 2022).

Em alguns casos, quando a periodontite apical não é corretamente conduzida pelo cirurgião-dentista, seu manejo incorreto pode acarretar injúrias locais e até sistêmicas, a depender de sua evolução (CAVALLA *et al.*, 2021). Nesses casos, quando não há nenhum tipo de tratamento ou o tratamento é feito de forma incorreta, o paciente pode desenvolver uma infecção local grave, como a celulite, e esta pode se tornar sistêmica, trazendo risco de vida em alguns casos (MOGHIMI *et al.*, 2013).

Sob a ótica de Zivanovic *et al.* (2022), foi possível realizar uma correlação entre as variações genéticas individuais do paciente e a patogenia de doenças do periápice, em virtude da capacidade do hospedeiro de modular a resposta imunológica local. Isso pode ser explicado pela liberação de produtos químicos envolvidos na inflamação, como os mediadores inflamatórios, citocinas e fatores de crescimento (NADALIN *et al.*, 2012). Além disso, polimorfismos genéticos e a epigenética se evidenciam como possíveis fatores etiológicos importantes na periodontite apical persistente mesmo após o tratamento (PETEAN *et al.*, 2022).

Por fatores epigenéticos, podem ser entendidas alterações hereditárias na expressão gênica que não afetam a sequência de DNA, e que envolvem diversos mecanismos reguladores sob estímulos ambientais (FOUAD *et al.*, 2020). Os alvos mais comuns de alterações epigenéticas são RNAs não codificantes, a metilação do DNA e modificações em histonas (ADEODATO *et al.*, 2020).

Diante disso, este estudo visa compreender a epigenética como fator etiológico e modificador da periodontite apical, haja vista que é necessário elucidar a etiologia da doença para que esta seja corretamente diagnosticada e tratada (PETTY *et al.*, 2023).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Verificar, por meio de uma revisão de literatura, se há correlação e/ou influência epigenética na periodontite apical.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar o conceito de periodontite apical;
- Identificar o conceito de epigenética;
- Verificar a existência de componente epigenético que influencie no estabelecimento, progressão e prognóstico da periodontite apical.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão da literatura, sendo realizada uma busca primária nas bases de dados PubMed, BVS e Google Acadêmico com o intuito de avaliar a viabilidade da pesquisa e esclarecer superficialmente informações sobre o tema abordado. Posteriormente, foi efetuada uma nova busca eletrônica com os descritores de acordo com a nomenclatura DeCS em inglês: apical periodontitis, epigenetic e periapical diseases, utilizando-se o termo AND entre eles.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a pesquisa foram: artigos publicados nos últimos 5 anos (2018 a 2023), disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português, que estavam relacionados ao tema proposto. Foram excluídos da busca artigos publicados antes de 2018, em outros idiomas, teses, artigos de opiniões e artigos que não se encaixavam no tema proposto.

Ao final da busca, um total de 57 artigos foram encontrados nas bases de dados. Dentre eles, 4 artigos estavam duplicados e suas duplicatas foram removidas. Desse total, 29 artigos foram selecionados para leitura de resumo e 17 foram lidos na íntegra, sendo 11 escolhidos. Além disso, 30 artigos encontrados por meio de busca manual foram utilizados com a finalidade de contextualizar a temática proposta. Ao total, 41 artigos foram escolhidos para compor esta revisão.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. A origem das lesões periapicais

As lesões periapicais podem ser compreendidas como doenças que acometem o periodonto e suas adjacências, e que muito comumente decorrem de uma cárie que se estendeu até a polpa dentária, causando uma patologia irreversível do endodonto com destruição dos tecidos perirradiculares (HASSELGREN; CALEV, 1994). Dessa forma, o principal fator etiológico associado às lesões periapicais tem origem microbiana, visto que a lesão de cárie é desenvolvida pela presença de microrganismos do biofilme dentário, que proporciona a desmineralização do esmalte e dentina e conseqüentemente expõe a polpa dentária à microbiota oral. Assim, uma infecção localizada no interior do canal radicular é desenvolvida e há início do quadro de pulpíte (KAKEHASHI; STANLEY; FITZGERALD, 1965).

Outro importante fator etiológico envolvido na patogênese de lesões localizadas no periápice se dá pela ocorrência de traumatismos dentários, visto que o impacto provoca uma injúria à polpa, havendo ou não fratura com exposição pulpar (GALICIA; KHAN, 2022).

Após a infecção pulpar uma série de eventos intercelulares é desencadeada e mediadores inflamatórios são liberados, dando início a uma sequência de eventos que ocasionam a destruição e reparação tecidual. Um processo patológico ocorre quando há desequilíbrio, o que leva à necrose pulpar e progressão da doença (GALICIA; KHAN, 2022). Esses eventos celulares são complexos e envolvem uma minuciosa rede de sinalização inflamatória, e, portanto, estão intimamente relacionados à resposta imunológica do organismo (NADALIN *et al.*, 2012).

Em casos mais avançados pode ocorrer reabsorção óssea significativa, com ou sem a presença de sinais e sintomas clínicos como dor, inchaço, presença de exsudato, dentre outros (FOUAD *et al.*, 2020).

Na tentativa de cessar o quadro infeccioso é realizado o tratamento endodôntico, que tem como objetivo promover a limpeza e descontaminação do sistema de canais radiculares presentes no interior do dente, selando o conduto de forma hermética com cone de guta percha para que não ocorra nova infecção e, por conseguinte, o sistema imune do paciente possui a função de controlar e regredir a patologia existente (PETEAN *et al.*, 2022).

4.2. Patogenia da periodontite apical

A periodontite apical é um tipo de lesão periapical que pode ser definida como uma patologia de origem endodôntica e multifatorial, haja vista que seu estabelecimento resulta da associação entre fatores ligados ao hospedeiro e estímulos ambientais (FOUAD; KHAN, 2019). Portanto, pode-se dizer que a carga genética do paciente, e possivelmente fatores epigenéticos, podem influenciar na predisposição à periodontite apical (AMINOSHARIAE; KULILD, 2015).

Essa doença acomete os tecidos periodontais com a presença de inflamação local, podendo acarretar sintomatologia dolorosa e perda óssea. Por se tratar de uma doença crônica inflamatória, está intimamente ligada ao sistema imunológico, pois sua reação exacerbada à infecção local por microrganismos e/ou agressões externas é responsável pela destruição do periodonto (DINARELLO, 2000; KAKEHASHI; STANLEY; FITZGERALD, 1965). Radiograficamente, podemos observar rarefação óssea local e espessamento do espaço do ligamento periodontal (GARRIDO *et al.*, 2019).

O processo inflamatório é uma atividade fisiológica do organismo que ocorre em resposta a estímulos externos que causam algum tipo de dano tecidual ou pela identificação de um antígeno não reconhecido. Dessa forma, há o recrutamento das células de defesa do organismo frente a uma agressão que acomete o canal radicular, e por conseguinte, há a liberação de mediadores inflamatórios que causam dor e perda de função (AL GASHAAMY *et al.*, 2023). As citocinas envolvidas na inflamação controlam a atividade osteoclástica local, causando assim um desequilíbrio entre a destruição e formação óssea (SHEN; SILVA, 2021).

O tratamento para a periodontite apical se dá por meio de tratamento endodôntico, realizando a remoção completa da polpa, com a finalidade de se obter a máxima descontaminação possível do sistema de canais radiculares. Este processo tem o objetivo de eliminar os microrganismos causadores da doença, mantendo um ambiente propício para o restabelecimento da normalidade do periodonto. Como consequência, espera-se que o processo patológico desenvolvido na PA regrida e as atividades celulares inflamatórias e de reabsorção óssea sejam reguladas, de modo que ocorra a homeostasia local e reparação óssea (SHEN; SILVA, 2021).

Podemos compreender, dessa forma, que o sistema imunológico do paciente irá definir de maneira culminante o sucesso ou insucesso do tratamento realizado,

sendo um fator crucial no desenvolvimento, progressão e agravamento da periodontite apical. Entretanto, outros fatores podem contribuir para que não se obtenha a melhora do quadro ou até para a recidiva de PA algum tempo depois do tratamento (PETEAN *et al.*, 2022). Dentre eles, estão a contaminação do canal após a realização do tratamento devido a uma possível infiltração do material, e o erro de técnica, com a obturação, instrumentação ou irrigação insatisfatórias do conduto, que podem contribuir para a ineficiência da eliminação de microrganismos (NAIR, 2006).

4.3. Predisposição genética associada ao desenvolvimento da periodontite apical

O genoma humano compreende um conjunto de informações genéticas que são armazenadas no DNA, que é individual e hereditário. As pessoas apresentam diferenças entre si, o que gera uma variabilidade genética responsável por atribuir diferentes respostas frente a diversas patologias (FOUAD *et al.*, 2020). Essa variabilidade genética entre os indivíduos é capaz de elucidar a predisposição do hospedeiro a adquirir ou desenvolver determinada doença ou condição. Na sequência de DNA estão contidos os genes responsáveis pela codificação de proteínas que desempenham inúmeras funções no organismo, e podem apresentar variações que são denominadas polimorfismos. Esses polimorfismos podem também alterar a resposta do organismo frente a uma patologia ou estímulo ambiental (PETEAN *et al.*, 2022).

Pode-se compreender, portanto, que pacientes diferentes com o mesmo diagnóstico podem ter respostas imunológicas diferentes, sendo que um pode apresentar quadro clínico brando e o outro pode apresentar resposta exacerbada com piora significativa (PETTY *et al.*, 2023). Na periodontite apical, dessa forma, torna-se evidente a importante influência genética, podendo ser também modificada pelos polimorfismos genéticos relacionados à sua patogenia (CARTER *et al.*, 2017). Em vista disso, a persistência da PA também pode estar intimamente ligada a fatores inerentes ao hospedeiro (PETEAN *et al.*, 2022).

A explicação para isso é que o DNA do indivíduo, que controla suas funções fisiológicas, define a resposta imunológica – que é individual –, e esta é responsável pela progressão da periodontite apical, afetando assim o prognóstico do caso

(ZIVANOVIC *et al.*, 2021). Os subprodutos envolvidos na cascata inflamatória são também regulados por genes e pela expressão de proteínas pelo hospedeiro. Assim sendo, a expressão aumentada de citocinas e outros mediadores inflamatórios interferem no agravamento ou regressão da PA, dependendo do próprio organismo (DINARELLO, 2000).

4.4. Compreensão da epigenética

A epigenética ou epigenômica pode ser sucintamente entendida como um mecanismo fisiológico de expressão gênica modulada por diferentes processos que estão além do genoma, ou seja, modificam e controlam a expressão de diversos genes sem que ocorra alteração no código genético do hospedeiro (BLOCK; EL-OSTA, 2017; FOUAD *et al.*, 2020). Essa modulação na expressão dos genes pode ser estimulada tanto por fatores ambientais quanto podem ocorrer de forma aleatória, sendo um evento suscetível a todos os indivíduos (ADEODATO *et al.*, 2023).

Os mecanismos regulatórios mais comumente associados à epigenética são a metilação do DNA, modificações na conformação de histonas e RNAs não codificantes (ou micro RNAs). Entretanto, pode-se considerar que a resposta imunológica do organismo é um outro agente importante que atua em conjunto com os fatores epigenéticos mencionados, participando como um fator agravante em diversas patologias (ADEODATO *et al.*, 2023).

4.5. Mecanismos epigenéticos regulatórios

A epigenética, apesar de não provocar alterações no genoma do hospedeiro, pode ser passada de maneira hereditária para outras células após divisão celular (HANDEL; RAMAGOPALAN, 2010). As maneiras mais comuns que as células realizam essas alterações transcricionais, passando-as para a prole celular são por meio de alterações moleculares devido à metilação do DNA, modificações em histonas e por meio de RNAs não codificantes (BORDAGARAY *et al.*, 2022).

4.5.1. Metilação do DNA

Uma das principais formas de controle regulatório de expressão dos genes é a metilação do DNA, que ocorre por meio da incorporação de um grupo metil aos nucleotídeos presentes em sua cadeia (ESTELLER, 2002). Esse mecanismo pode ser vinculado, com base em diversos estudos, a um papel fundamental na instalação de várias doenças (FERNÁNDEZ *et al.*, 2019; HUANG *et al.*, 2020; QIN; SCICLUNA; VAN DER POLL; 2021). Essas alterações são muito observadas em sítios CpG, que são locais onde há predominância de nucleotídeos Citosina e Guanina, sendo regiões denominadas promotoras, fortemente relacionadas à ativação de diversos genes (BIRD, 2002; LOPEZ *et al.*, 2009). A metilação do DNA nesses locais pode atuar de duas formas distintas: por hipermetilação, tendo como consequência o silenciamento de genes; ou por hipometilação, quando ocorre a expressão aumentada de determinado gene (CAMPOS *et al.*, 2016).

4.5.2. Alterações em histonas

As proteínas denominadas histonas compõem a fita de DNA e se localizam no centro do filamento, sendo passíveis de sofrer modificações em suas extremidades. Dentre essas modificações, estão ligações moleculares de diversos grupos diferentes, como a metilação e acetilação, por exemplo (ADEODATO *et al.*, 2020). As modificações que ocorrem nas extremidades das histonas atuam como uma espécie de impressão positiva ou negativa, podendo estimular a transcrição de determinado gene ou o contrário (PAIVA *et al.*, 2019). Esse processo é altamente complexo e passível de diversas alterações, sendo assim, é característico por sua volubilidade (FOUAD *et al.*, 2020).

4.5.3. RNAs não codificantes

Os RNAs não codificantes, também chamados de microRNAs, também participam da regulação epigenética, mais precisamente na fase após a transcrição

do gene, ou seja, já na parte da tradução proteica, que é o momento em que a informação genética oriunda de um RNA mensageiro produz uma proteína (FABIAN; SONENBERG, 2012). Eles atuam inibindo a expressão gênica por meio da ligação ao RNA mensageiro, impedindo, dessa forma, o processo de tradução da proteína (AMBROS, 2004).

É provável que eles estejam intimamente ligados à progressão de doenças pulpaes e periapicais, incluindo a periodontite apical (GAO; ZHENG, 2013; YUE *et al.*, 2016) pois influenciam diretamente na expressão de genes envolvidos na resposta imunológica do hospedeiro, e conseqüentemente, em sua resposta inflamatória (SONKOLY; STÄHLE; PIVARCSI, 2008; SUGATANI; HRUSKA, 2009). Dessa forma, podem ser relacionados à destruição e regeneração óssea (GALICIA; KHAN, 2022).

Em virtude disso, é evidente que há uma grande necessidade de maior elucidação acerca do papel dos RNAs não codificantes na patogenia da periodontite apical, sendo este um importante objeto de estudo para compreensão do desenvolvimento da doença (SHEN; SILVA, 2021).

4.6. A epigenética como fator modificador na periodontite apical

Como mencionado anteriormente, uma gama de autores sugere que, assim como em outras doenças, há componente epigenético que influencie no desenvolvimento e progressão da periodontite apical (AMINOSHARIAE; KULILD, 2015). Por conseguinte, a PA foi classificada como uma doença de origem multifatorial, pois é resultado da soma de diversos fatores que interagem entre si, tendo um importante componente genético e possivelmente epigenético que atuam no seu estabelecimento (FOUAD *et al.*, 2020; KÜCHLER *et al.*, 2018).

Sabendo que a PA é uma doença que possui estrita relação com a resposta inflamatória, e conseqüentemente, com o sistema imunológico do paciente, é possível estabelecer uma relação entre a variabilidade genética da população em geral e fatores ambientais que influenciam na doença (RENZ *et al.*, 2011). Dessa forma, busca-se compreender a influência epigenética como um fator não apenas no desenvolvimento da PA, mas também como um fator modificador, isto é, relacionado ao grau de severidade da doença, como uma maneira de investigar seus diversos fenótipos em indivíduos diferentes (ZIVANOVIC *et al.*, 2021).

Alguns dos genes envolvidos na patogênese da periodontite apical, principalmente genes relacionados à inflamação, foram relatados na literatura com uma expressão exacerbada nesses locais, sendo o TLR2 responsável por ativar e mediar respostas inflamatórias do organismo (BORDAGARAY *et al.*, 2022), fortemente associado à metilação do DNA, sugerindo que fatores epigenéticos possam estimular a ocorrência e progressão da doença (FERNÁNDEZ *et al.*, 2020).

Além disso, os microRNAs também estão sendo fortemente relacionados à PA. Alguns estudos têm abordado o papel dessas moléculas no desenvolvimento da doença, como forma de compreender mais a fundo o componente epigenético envolvido na patogênese da PA. Dessa forma, busca-se investigar esse mecanismo de modulação da expressão gênica não somente para se obter uma relação com a ocorrência da doença, mas também para buscar respostas que auxiliem em seu diagnóstico e tratamento (SHEN; SILVA, 2021).

5. DISCUSSÃO

Considerando o conceito de periodontite apical, bem como seus fatores etiológicos, torna-se evidente que fatores genéticos podem ser importantes contribuintes em sua instalação e progressão, implicando dessa forma na apresentação da doença e em seu prognóstico. O estudo de Zivanovic *et al.* (2021) corrobora com essa concepção, visto que em sua pesquisa houve uma comparação entre modelos animais acerca do tema, o qual demonstrou resultados promissores quanto ao componente genético envolvido na resposta inflamatória de lesões periapicais. Considerando que os animais contidos em sua pesquisa possuíam diferentes linhagens genéticas e foram submetidos à indução de lesão periapical, constatou-se que os ratos do grupo Dark Agouti apresentaram um maior número de células inflamatórias no local, bem como uma expressão gênica maior de mediadores inflamatórios se comparados ao grupo de ratos Albino Oxford. Os ratos DA demonstraram, assim, lesões muito maiores em relação aos ratos AO. Esses resultados são importantes achados para elucidar a relação entre variação genética e o agravamento das doenças perirradiculares (ZIVANOVIC *et al.*, 2021).

Em outro estudo desenvolvido por Petean *et al.* (2022) foi possível identificar que a presença de polimorfismos em genes relacionados à regeneração óssea, inflamação e resposta imunológica do indivíduo está relacionada à suscetibilidade individual das pessoas no desenvolvimento da PA. Sendo assim, o autor recomenda que mais estudos sejam elaborados a fim de se compreender a função das células envolvidas neste processo, relacionando-as aos fatores do indivíduo (PETEAN *et al.*, 2022).

Em contrapartida, o trabalho de Jakovljevic *et al.* (2022) apontou que até então ainda não se pode dizer com exatidão sobre a existência de algum gene específico predisponente à ocorrência da periodontite apical em seres humanos, deixando claro que há uma brecha na literatura quanto à produção de estudos sobre esse tema, visto que, além da escassez, diversos estudos atuais possuem falhas metodológicas a esse respeito (JAKOVLJEVIC *et al.*, 2022). Esses achados reforçam as evidências de Mazzi-Chaves *et al.* (2018), que buscou encontrar um polimorfismo genético no gene HIF1A, relacionado à formação de microvasculatura local e reabsorção óssea por meio do controle celular dos osteoclastos, mas obteve respostas negativas em seus estudos, demonstrando que não foi possível correlacionar polimorfismos nesses

genes com o prognóstico favorável ou desfavorável da periodontite apical (MAZZI-CHAVES *et al.*, 2018).

Em vista disso, é válido ressaltar que os autores apresentam certa inconsistência e divergências entre si acerca do componente genético envolvido na patogênese da PA, havendo, dessa forma, a necessidade de que mais estudos sejam elaborados sobre essa temática, abrangendo uma amostra considerável em grupos populacionais diferentes para conter uma maior variabilidade genética (JAKOVLJEVIC *et al.*, 2022).

Sob uma nova perspectiva, a literatura vem abordando em estudos mais recentes alterações epigenéticas que podem influenciar no desenvolvimento, progressão e/ou agravamento da periodontite apical. Novas evidências indicam que a epigenética e seus mecanismos, bem como a relação dos genes entre si, podem ser apontadas como fatores etiológicos na periodontite apical (FOUAD *et al.*, 2020). Tal descoberta é sustentada por Bordagaray *et al.* (2022), que concluiu em sua pesquisa que a exacerbação da resposta imunológica do hospedeiro por meio da expressão aumentada de células de defesa do organismo é estimulada por metilação em ilhas CpG no gene TLR2 (BORDAGARAY *et al.*, 2022). Além disso, no que tange aos mediadores inflamatórios envolvidos na PA, um estudo feito por Adeodato *et al.* (2023) comprovou a hipometilação dos genes IL-6 e IL-1 β com consequente aumento de sua produção em um grupo de pessoas participantes da pesquisa, sugerindo forte influência epigenética na patogênese da doença através da metilação do DNA (ADEODATO *et al.*, 2023).

No entanto, alguns autores discorrem sobre a falta de informações que seja capaz de elucidar a presença de componente epigenético na PA. É o caso de Adeodato *et al.* (2020), que abordou a existência de mecanismos epigenéticos como possíveis contribuintes na ocorrência de periodontite apical, mas ainda assim não encontrou resultado favorável que comprove a influência epigenética em seu estabelecimento (ADEODATO *et al.*, 2020).

Torna-se evidente que os mecanismos epigenéticos regulatórios ainda são pouco estudados como contribuintes para a etiologia de doenças, como é o caso dos RNAs não codificantes. Em um estudo conduzido por Al Gashaamy *et al.* (2023), esses RNAs foram encontrados de maneiras diferentes em tecidos pulpaes e periapicais saudáveis em relação aos mesmos tecidos sob a presença de inflamação, indicando, por exemplo, que há aumento na expressão de microRNAs pró-

inflamatórios, que são encontrados em maior quantidade nesses locais (AL GASHAAMY *et al.*, 2023).

Corroborando com esses dados, uma revisão de literatura elaborada por Shen e Silva (2021) destacou a importante função dos microRNAs na ocorrência da periodontite apical, confirmando o papel regulatório destes na expressão de genes envolvidos na patogênese da doença. Além disso, os autores ressaltam que essas moléculas podem servir como biomarcadores e alvos terapêuticos para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento da PA. Sendo assim, é de suma importância a investigação aprofundada desses agentes para uma melhor compreensão de seu envolvimento com diversas patologias (GALICIA; KHAN, 2022; SHEN; SILVA, 2021).

6. CONCLUSÃO

Tendo como base os expostos anteriores, foi possível observar na literatura achados importantes que representam resultados promissores ao demonstrar a existência de influência genética e epigenética na PA, tendo como objeto de estudo células, mediadores e moléculas envolvidas no processo inflamatório. Portanto, ainda que não exista um consenso entre os autores sobre o papel desses mecanismos epigenéticos no desenvolvimento da doença, foi possível concluir que há evidências que demonstram metilação do DNA nos genes TLR2, IL-6 e IL-1 β , que estão intimamente relacionados ao processo inflamatório. Por outro ângulo, podemos concluir que os mecanismos envolvidos na epigenética necessitam de uma maior elucidação e que pesquisas devem ser direcionadas a fim de se obter respostas concretas acerca do papel apresentado por esses fatores no que se refere à expressão de genes envolvidos na ocorrência, progressão, agravamento e prognóstico da periodontite apical. Ademais, muitos autores reforçaram a necessidade de se preencher a lacuna existente na literatura sobre o tema.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEODATO, C. S. R. *et al.* Association of DNA sequence-independent genetic regulatory mechanisms with apical periodontitis: A scoping review. **Archives of Oral Biology**: v. 115, 2020.
- ADEODATO, C. S. R. *et al.* Interleukin 6 and Interleukin 1 β hypomethylation and overexpression are common features of apical periodontitis: A case-control study with gingival tissue as control. **Archives of Oral Biology**: v. 150, 2023.
- AL GASHAAMY, Z. J. *et al.* MicroRNA expression in apical periodontitis and pulpal inflammation: a systematic review. **PeerJ**: v. 11, 2023.
- ÁLVARES, P. R. *et al.* Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase-2 and tumor necrosis factor alpha in periapical lesions. **Journal of Endodontics**: v. 44, 1783-1787, 2018.
- AMBROS, V. The functions of animal microRNAs. **Nature**: v. 431, p. 350-355, 2004.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C. Association of functional gene polymorphism with apical periodontitis. **J. Endod**: Oxford, v. 41, n. 7, 41 p. 999-1007, 2015.
- BERAR, A. M. *et al.* Radiological, histological and immunohistochemical evaluation of periapical inflammatory lesions. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**: v. 57, p. 419-823, 2016.
- BIRD, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. **Genes Dev.**: v. 16, n. 1, p. 6-21, 2002.
- BLOCK, T.; EL-OSTA, A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. **Artherosclerosis**: v. 266, p. 31-40, 2017.
- BORDAGARAY, M. J. *et al.* CpG Single-Site Methylation Regulates TLR2 Expression in Proinflammatory PBMCs From Apical Periodontitis Individuals. **Front Immunol.**: Londres, v. 13, p. 1-9, 2022.
- CAMPOS, K. *et al.* DNA Methylation of MMP9 Is Associated with High Levels of MMP-9 Messenger RNA in Periapical Inflammatory Lesions. **Journal of Endodontics**: v. 42, n. 1, p. 127-130, 2016.
- CARTER, C. J. *et al.* The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Front Aging Neurosci.**: v. 9, p. 408, 2017.
- CAVALLA, F. *et al.* Determinants of Periodontal/Periapical Lesion Stability and Progression. **J Dent Res.**: v. 100, p. 29-36, 2021.
- COLIĆ, M. *et al.* Immunomodulatory activity of IL-27 in human periapical lesions. **Journal of Dental Research**: v. 88, p. 1142-1147, 2009.

- ČOLIĆ, M. *et al.* Interleukin-17 plays a role in exacerbation of inflammation within chronic periapical lesions. **European Journal of Oral Sciences**: v. 115, p. 315-320, 2007.
- DILL, A. *et al.* Analysis of multiple cytokine polymorphisms in individuals with untreated deep carious lesions reveals IL1B (rs1143643) as a susceptibility factor for periapical lesion development. **J Endod.**: v. 41, p. 197-200, 2015.
- DINARELLO, C. A. Proinflammatory Cytokines. **Impact Of Basic Research On Tomorrow's Medicine**: v. 118, n. 2, p. 503-508, 2000.
- ESTELLER, M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. **Oncogene**: v. 21, p. 5427-5440, 2002.
- FABIAN, M.R.; SONENBERG, N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC. **Nat Struct Mol Biol.**: v. 19, n. 6, p. 586-593, 2012.
- FERNÁNDEZ, A. *et al.* Epigenetic Regulation of Tlr2-Mediated Periapical Inflammation. **Int Endod J.**: v. 53, n. 9, p. 1229-1237, 2020.
- FERNÁNDEZ, A. *et al.* Expression of Toll-Like Receptors 2 and 4 and Its Association With Matrix Metalloproteinases in Symptomatic and Asymptomatic Apical Periodontitis. **Clin Oral Investig.**: v. 23, n. 12, p. 4205-4212, 2019.
- FOUAD, A. F. *et al.* Genetic and Epigenetic Characterization of Pulpal and Periapical Inflammation. **Frontiers in physiology**: Londres, v. 11, n. 4, p. 21, 2020.
- FOUAD, A. F.; KHAN, A. A. **Etiology and pathogenesis of pulpitis and apical periodontitis**: Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis. 3^a ed. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2019.
- GALICIA, J.; KHAN, A. A. Non-coding RNAs in endodontic disease. **Seminars in Cell & Developmental Biology**: v. 124, p. 82-84, 2022.
- GAO, B.; ZHENG, L. Expressão de microRNA em lesão óssea de periodontite apical de rato. **Res. Óssea**: v. 1, n. 2, p. 170-185, 2013.
- GARRIDO, M. *et al.* Carga inflamatória sistêmica elevada e risco cardiovascular em adultos jovens com lesões apicais endodônticas. **J. Endodontics**: Oxford, v. 45, n. 2, p. 111-115, 2019.
- HANDEL, A. E.; RAMAGOPALAN, S. V. Is Lamarckian evolution relevant to medicine? **BMC Med Genet.**: v. 11, p. 73, 2010.
- HASSELGREN, G.; CALEV, D. Endodontics emergency treatment sound and simplified. **New York State Dental Journal**: v. 60, n. 6, p. 31-33, 1994.
- HUANG, K. T. *et al.* Aberrant DNA Methylation of the Toll-Like Receptors 2 and 6 Genes in Patients With Obstructive Sleep Apnea. **PloS One**: v. 15, n. 2, p. 1-16, 2020.

JAKOVLJEVIC, A. *et al.* Single nucleotide polymorphisms as a predisposing factor for the development of apical periodontitis—An umbrella review. **International Endodontic Journal**: v. 55, n. 7, p. 700-713, 2022.

KAKEHASHI, S.; STANLEY, H. R.; FITZGERALD, R. J. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**: v. 20, n. 3, p. 340-349, 1965.

KÜCHLER, E. C. *et al.* Tendências atuais da genética na pesquisa da periodontite apical. **Pesquisa Oral Brasileira**: v. 32, p. 72, 2018.

LOPEZ, J. *et al.* The context and potential of epigenetics in oncology. **Br J Cancer**: v. 100, n. 4, p. 571-577, 2009.

LOVE, R. M.; FIRTH, N. Histopathological profile of surgically removed persistent periapical radiolucent lesions of endodontic origin. **International Endodontic Journal**: v. 42, p. 198-202, 2009.

MAHESHWARI, K. *et al.* Heat Shock 70 Protein Genes and Genetic Susceptibility to Apical Periodontitis. **J Endod.**: v. 42, p. 1467-1471, 2016.

MAZZI-CHAVES, J. F. *et al.* Influence Of Genetic Polymorphisms In Genes Of Bone Remodeling And Angiogenesis Process In The Apical Periodontitis. **Braz. Dent. J.**: v. 29, n. 2, p. 179-183, 2018.

MENEZES-SILVA, R. *et al.* Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response. **J Endod.**: v. 38, p. 604-607, 2012.

MOGHIMI, M. *et al.* Spread of odontogenic infections: a retrospective analysis and review of the literature. **Quintessence Int.**: v. 44, p. 351-361, 2013.

NADALIN, M. R. *et al.* Presence of Myofibroblasts and Matrix Metalloproteinase 2 in Radicular Cysts, Dentigerous Cysts, and Keratocystic Odontogenic Tumors: A Comparative Immunohistochemical Study. **Journal of Endodontics**: v. 38, n. 10, p. 1363-1367, 2012.

NAIR, P. N. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. **Int Endod J.**: v. 39, n. 4, p. 249-281, 2006.

PAIVA, J. T. *et al.* Epigenética: mecanismos, herança e implicações no melhoramento animal. **Arch. Zootec.**: v. 68, n. 262, p. 304-311, 2019.

PETEAN, I. B. F. *et al.* Genetic, Cellular and Molecular Aspects involved in Apical Periodontitis. **Braz. Dent. J.**: v. 33, n. 4, 2022.

PETTY, L. E. *et al.* Genome-wide association study identifies novel risk loci for apical periodontitis. **Research Square**: v. 1, p. 1-19, 2023.

QIN, W.; SCICLUNA B. P.; VAN DER POLL, T. The Role of Host Cell DNA Methylation in the Immune Response to Bacterial Infection. **Front Immunol.**: Londres, v. 12, p. 1-17, 2021.

RENZ, H. *et al.* Gene-environment interaction in chronic disease: a European Science Foundation forward look. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**: v. 128, p. 27-49, 2011.

SHEN, Z.; SILVA, R. M. MicroRNAs: emerging players in apical periodontitis. **J. Appl. Oral Sci.**: v. 29, p. 1-7, 2021.

SONKOLY, E.; STÄHLE, M.; PIVARCSI, A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. **Seminars in Cancer Biology**: v. 18, n. 2, p. 131-140, 2008.

STASHENKO, P.; YU, S. M.; WANG, C. Y. Kinetics of immune cell and bone resorptive responses to endodontic infections. **J Endod.**: v. 18, n. 9, p. 422-426, 1992.

SUGATANI, T.; HRUSKA, K. A. Impaired micro-RNA pathways diminish osteoclast differentiation and function. **Journal of Biological Chemistry**: v. 284, n. 7, p. 4667-4678, 2009.

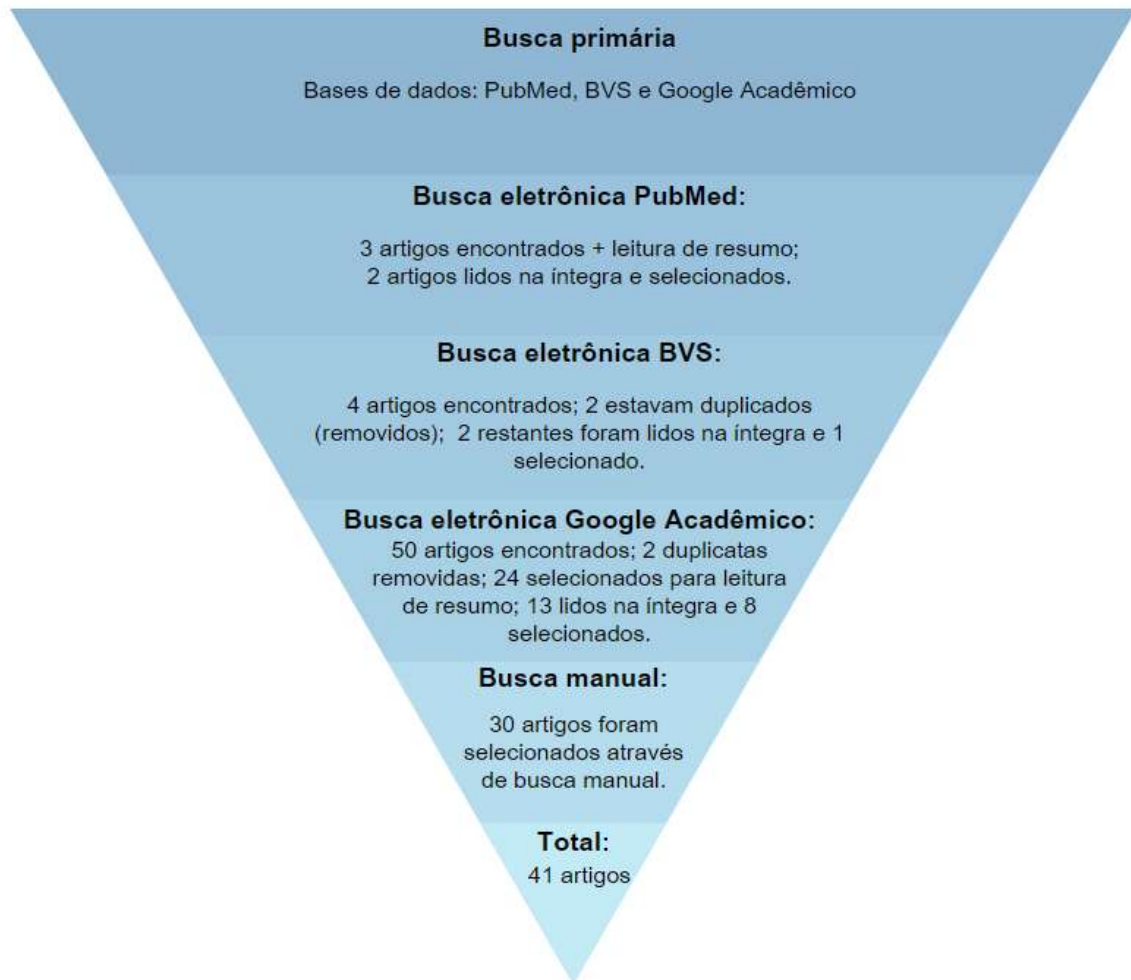
TANI-ISHII, N. *et al.* Changes in root canal microbiota during the development of rat periapical lesions. **Oral Microbiology and Immunology**: v. 9, p. 129-135, 1994.

YUE, J. *et al.* Perfis de expressão de microRNAs associados à inflamação em lesões periapicais e inflamação de fibroblastos do ligamento periodontal humano. **J Endod.**: v. 42, n. 12, p. 1773-1778, 2016.

ZIVANOVIC, S. *et al.* Periapical lesions in two inbred strains of rats differing in immunological reactivity. **International Endodontic Journal**: v. 55, n. 1, p. 64-78, 2022.

8. APÊNDICE

Apêndice A - Fluxograma: resumo da busca nas bases de dados



Fonte: Elaborado pela autora (2023).