

Estresse oxidativo e falhas endodônticas: Implicações para a saúde sistêmica

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.019-004>

Danilo Cassiano Ferraz

MSc
Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

Nara Sarmiento Macedo Signorelli

MSc
Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

Eugênio Luigi Iorio

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil
International Observatory of Oxidative Stress, Salerno, Italy

Camilla Christian Gomes Moura

PhD
Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil
Faculdade de Medicina de Uberlândia, Uberlândia, Brasil
E-mail: camillamoura@ufu.br

RESUMO

O capítulo aborda a relação entre a periodontite apical crônica (PAC) e o estresse oxidativo, tanto local quanto sistêmico, destacando como esse processo inflamatório pode impactar a saúde geral do paciente. Dentro deste contexto a medicina endodôntica emergiu como um campo importante para entender como infecções periapicais não tratadas ou tratadas inadequadamente podem agravar doenças sistêmicas, como diabetes e doenças cardiovasculares. Discute-se o papel das espécies reativas de oxigênio (EROs) sobre o desenvolvimento de lesões apicais, aumentando o processo inflamatório e comprometendo a resposta imune. Além disso, essa revisão inclui estudos que relacionam a redução dos níveis de EROs e a melhora na atividade antioxidante após o tratamento endodôntico, evidenciando a importância de um tratamento adequado para prevenir complicações sistêmicas e promover a saúde geral.

Palavras-chave: Periodontite apical crônica, Estresse oxidativo, Medicina endodôntica, Espécies reativas de oxigênio.



1 INTRODUÇÃO

1.1 MEDICINA ENDODÔNTICA

O medo de ir ao dentista é um fenômeno complexo e multifacetado, influenciado por vários fatores psicológicos e comportamentais. As principais razões que levam ao medo de tratamentos odontológicos incluem experiências traumáticas anteriores, ansiedade, hipersensibilidade exacerbada a estímulos sensoriais como sons e cheiros, e influência de fatores sociais e culturais. Esse medo geralmente se desenvolve após uma experiência odontológica negativa, especialmente durante a infância (Duker et al., 2022) e tem como um dos principais desencadeadores a dor de origem endodôntica. Segundo Santos-Puerta & Penacoba-Puente (2022), a antecipação da dor é um preditor significativo tanto da dor durante o tratamento endodôntico quanto do adiamento futuro de tratamentos endodônticos.

Um estudo recente (Dou et al., 2018) mostrou que pacientes com pulpite irreversível, uma condição dolorosa comum em tratamentos endodônticos, frequentemente experimentam um aumento da ansiedade antes e durante o tratamento. O estudo destaca que a dor, tanto a antecipada quanto a vivida durante o tratamento, é um fator importante na geração de ansiedade odontológica. Além disso, pacientes com experiências prévias negativas tendem a apresentar níveis mais elevados de ansiedade, o que intensifica a dor durante o tratamento endodôntico.

O adiamento ou a ausência de tratamento endodôntico de um dente com pulpite irreversível ou necrose pulpar pode resultar em complicações que comprometem não apenas a saúde bucal, mas também a saúde geral, podendo resultar em aumento dos níveis de mediadores pró-inflamatórios, estresse oxidativo, e desbalanço no controle de doenças sistêmicas de caráter crônico (Segura-Egea et al., 2015; Poornima et al., 2021). Do conhecimento emergente da inter-relação entre as condições patológicas endodônticas e doenças sistêmicas, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e osteoporose, surgiu o conceito de "medicina endodôntica". Este campo estuda como infecções crônicas nos tecidos periapicais, geralmente associadas a necrose pulpar ou tratamento endodôntico inadequado, podem influenciar negativamente a saúde sistêmica e vice-versa (Segura-Egea et al., 2015; Segura-Egea et al., 2023). A medicina endodôntica, portanto, reconhece o papel do tratamento endodôntico adequado não só na preservação da saúde bucal, mas também na prevenção de complicações sistêmicas associadas.

2 DA POLPA SADIA À PERIODONTITE APICAL: O PAPEL DO BALANÇO OXIDATIVO NO ESTABELECIMENTO DA DOENÇA

A polpa dental é formada por tecido conjuntivo frouxo, altamente vascularizado, que, por envelhecimento fisiológico ou por fatores externos, como cáries, procedimentos restauradores, hábitos parafuncionais, traumas acidentais ou intervenções iatrogênicas, tem suas características morfológicas



e sua resposta à estímulos alterada (Hirsch et al., 2017). Estudos recentes apontam várias citocinas (como interleucinas - IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 – e fator de necrose tumoral - TNF- α) como importantes marcadores de um processo inflamatório pulpar irreversível (Zanini et al., 2017). Independente do fator de agressão, caso mantido, este levará à necrose do tecido pulpar, que evoluirá com resposta inflamatória periapical seja ela aguda ou crônica, além da ativação do sistema imune do hospedeiro (Sasaki & Stashenko 2012). Esse processo inflamatório adjacente ao ápice radicular é conhecido como periodontite apical (PA), tendo como um dos fatores causais a infecção microbiana por bactérias anaeróbias dentro do canal radicular, responsável por uma resposta imune-inflamatória, dano tecidual e formação de lesão osteolítica (Rôças et al., 2014).

Denominamos periodontite apical crônica (PAC) à lesão osteolítica formada durante a fase crônica, caracterizada como uma área radiolúcida apical nas radiografias periapicais. O aparecimento desta lesão com significado clínico é precedido por uma complexa estratégia de defesa que envolve tanto componentes da imunidade inata como adquirida (Rôças et al., 2014). O sistema inato, é geneticamente programado para identificar danos celulares e invasão de microrganismos. Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastócitos e células *natural killer* fazem parte desse complexo grupamento celular. Os macrófagos são células altamente especializadas que identificam, englobam e destroem patógenos e células apoptóticas de forma rápida. Devido ao processo chamado de “polarização”, eles respondem a diversos estímulos presentes no microambiente tecidual, demonstrando uma elevada plasticidade. Podem adotar um perfil inflamatório, focado no combate à infecção, ou um perfil anti-inflamatório, liberando mediadores que recrutam células envolvidas na cicatrização tecidual (Viola et al., 2019).

Um dos mecanismos comumente adotados pelo sistema inato para combater agressões envolve a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), os quais participam dos processos de sinalização celular, afetando funções como expressão gênica, proliferação, migração e morte celular (Hernandez-Rios et al., 2017). Embora as EROs desempenhem um papel crucial na defesa do hospedeiro, também podem induzir danos teciduais, afetando o DNA, proteínas e lipídios, além de estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias e enzimas como as metaloproteinases (MMPs), contribuindo para a destruição tecidual (Nathan & Cunningham-Bussel 2013).

As EROs são geradas por diversas vias catalíticas que envolvem enzimas específicas, localizadas em diferentes compartimentos celulares, como as óxido nítrico sintases (iNOS). Essas EROs podem ser classificadas em radicais livres e espécies não radicais. Os radicais livres, que possuem um ou mais elétrons desemparelhados, são altamente reativos e incluem o superóxido (O $_2^-$) e o radical hidroxila (OH $^-$). As espécies não radicais, como o peróxido de hidrogênio (H $_2$ O $_2$) também desempenham um papel importante como agentes oxidantes e podem ser facilmente convertidas em radicais. Além das EROs derivadas do oxigênio, espécies reativas de nitrogênio e cloro, como o óxido



nítrico (NO) e o ácido hipocloroso (HOCl), também são relevantes em processos patológicos, contribuindo para a inflamação e o dano tecidual (Georgiou et al., 2021).

Os antioxidantes são definidos como substâncias que, mesmo em baixas concentrações desempenham um papel crucial ao neutralizar os efeitos dos radicais livres, sendo capazes de retardar ou inibir significativamente o processo de oxidação (Halliwell & Gutteridge 2022). Esses mecanismos de defesa antioxidante envolvem tanto reações enzimáticas quanto não enzimáticas. Entre as enzimas antioxidantes mais importantes estão a superóxido dismutase (SOD), que converte superóxido em peróxido de hidrogênio, a catalase (CAT), que decompõe o peróxido de hidrogênio, e as peroxidases dependentes de tiol, como a glutathione peroxidase (GSH-PX). De modo geral, as EROs e os mecanismos antioxidantes interagem em equilíbrio para manter os processos fisiológicos normais (Macedo Signorelli et al., 2024).

Um distúrbio nesse equilíbrio pelo aumento excessivo dos componentes oxidantes, é denominado estresse oxidativo e tem sido o foco de inúmeros estudos nas áreas médicas e odontológica (Saleh et al., 2023; Viglianisi et al., 2023; Estornut et al., 2024). O estresse oxidativo está envolvido no mecanismo de aparecimento de lesões periapicais, mas a degradação celular causada por oxidação também é um mecanismo relevante e fortemente envolvido na patogênese de diversas doenças crônicas inflamatórias, incluindo diabetes mellitus, doença cardiovascular, aterosclerose, artrite e câncer (Akalin et al., 2007; Akalin et al., 2008; Nunes & Abreu 2012).

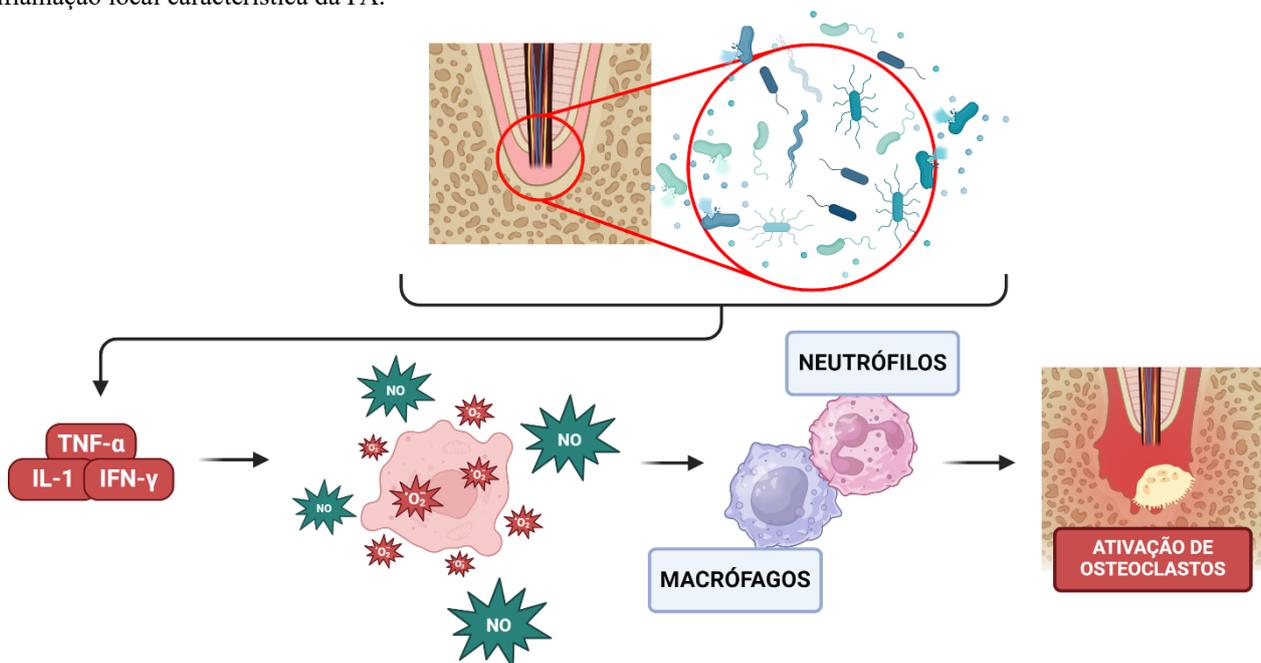
3 MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO FRENTE AS PERIODONTITES APICAIS CRÔNICAS

Durante uma infecção endodôntica, os receptores *Toll-like* (TLRs) localizados na superfície dos fagócitos são ativados por padrões moleculares presentes em bactérias ou em células danificadas. Essa ativação desencadeia uma série de respostas imunes, incluindo fagocitose, produção de EROs e ativação das respostas imunológicas humoral e celular. As EROs são essenciais na defesa contra patógenos invasores. Componentes como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), produzido em excesso, pode atravessar as membranas celulares e atuar como um mensageiro intracelular, ativando várias vias de sinalização e intensificando o processo inflamatório (Lamster & Novak 1992; Mody et al., 2001). Como resultado, são liberados mediadores inflamatórios, como citocinas e metaloproteinasas de matriz (MMPs), que contribuem para a manutenção do processo inflamatório local (Dezerega et al., 2012).

Diversos estudos indicam que, na PA, há uma elevação significativa nos níveis de EROs em comparação com os tecidos periodontais saudáveis. Essas moléculas pró-oxidantes, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o superóxido (O_2^-), estão diretamente relacionadas à ativação de enzimas como a mieloperoxidase (MPO) (Sies & Jones 2020). Essa enzima, ao reagir com o H_2O_2 na presença de cloro, gera hipoclorito, um agente oxidante extremamente reativo. Embora o hipoclorito seja crucial

na defesa contra patógenos, ele também pode promover a degradação da matriz extracelular, intensificando o processo inflamatório em lesões periapicais (Vengerfeldt et al., 2017). Além das EROs derivadas do oxigênio, o óxido nítrico (NO) também desempenha um papel importante na periodontite apical. O NO é produzido pelas enzimas óxido nítrico sintase (NOS), sendo a isoforma induzível (iNOS) a mais prevalente nas lesões apicais. A produção de NO é estimulada por toxinas bacterianas e citocinas inflamatórias, o que não só promove a destruição dos tecidos periapicais, mas também contribui para o desenvolvimento de inflamações crônicas e o aumento das lesões. Assim, o NO pode ser considerado um fator chave tanto na destruição do tecido quanto na perpetuação do processo inflamatório (Loureiro et al., 2021).

Figura 1. Mecanismo dos radicais livres no desenvolvimento da periodontite apical (PA). A figura ilustra a progressão de um tecido saudável exposto a bactérias e endotoxinas, que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF- α e IFN- γ . Essas citocinas ativam a produção de radicais livres, como por exemplo o superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (NO), que por sua vez recrutam macrófagos e neutrófilos. Esse recrutamento leva à amplificação da resposta inflamatória, favorecendo a diferenciação de osteoclastos e contribuindo para a destruição tecidual, perpetuando a inflamação local característica da PA.



As EROs também podem ter um papel indireto no dano tecidual promovido pelas PA, uma vez que são capazes de gerar danos a componentes biológicos específicos, como lipídios, proteínas e DNA. A peroxidação lipídica, por exemplo, leva à quebra das membranas celulares, liberando produtos como o malondialdeído (MDA), um marcador comumente elevado em lesões apicais. Além disso, as proteínas também sofrem danos oxidativos, que podem ser medidos pela formação de produtos de oxidação avançada das proteínas. Esses processos, em conjunto, comprometem a integridade celular e exacerbam a inflamação local (Vengerfeldt et al., 2017).

Por fim, os sistemas antioxidantes desempenham um papel crucial na modulação do estresse oxidativo em lesões apicais. Enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a glutathione peroxidase



(GSH-PX) são responsáveis por neutralizar as EROs e impedir que elas causem danos adicionais aos tecidos. Contudo, em pacientes com PA, o equilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante parece estar alterado, resultando em níveis reduzidos de antioxidantes, como a GSH, nos tecidos afetados (Gulcin 2020; Bains et al., 2021; Munteanu & Apetrei 2021). Estudos (Vengerfeldt et al., 2017; Jakovljevic et al., 2018; Kudo et al., 2018; Bains et al., 2021; Loureiro et al., 2021) mostram que esse desequilíbrio oxidativo está diretamente relacionado à gravidade das lesões periapicais. Esse processo ocorre por meio de danos moleculares diretos e disfunções na sinalização redox, o que resulta em desequilíbrio na homeostase óssea, uma resposta pró-inflamatória exacerbada e ativação de metaloproteinases de matriz (MMPs) (Vengerfeldt et al., 2017).

4 O SISTEMA REDOX ORAL E SEUS BIOMARCADORES NO ENTENDIMENTO DA PERIODONTITE APICAL

Evidências indicam que os tecidos da cavidade oral expressam um sistema redox próprio, cuja função biológica, embora não completamente compreendida, parece ser crucial na resposta adaptativa a diversos estressores físicos, químicos ou biológicos. A maioria das informações disponíveis sobre as características bioquímicas e funcionais desse sistema deriva de avaliações indiretas, como a medição de biomarcadores específicos liberados pelos tecidos glandulares, dentais e periodontais, que podem ser detectados em fluidos da cavidade oral, como a saliva e o fluido crevicular (Maciejczyk et al., 2019). No entanto, a falta de indicações detalhadas sobre a origem desses biomarcadores torna sua interpretação mais complexa. Por exemplo, o peróxido de hidrogênio detectado em uma amostra periapical pode sugerir a ativação da fagocitose, se liberado por um macrófago, ou a transmissão de um sinal, se liberado por um fibroblasto gengival, por exemplo. A recente descoberta de que algumas cepas bacterianas que podem produzir peróxido de hidrogênio adicionam mais complexidade a esse quadro (Painter et al., 2015). Soma-se a isso dificuldade em padronizar procedimentos analíticos para marcadores do estresse oxidativo, pois não há métodos universalmente aceitos para a coleta e processamento de amostras, nem valores de referência disponíveis para biomarcadores em populações saudáveis, dificultando a avaliação clínica. Portanto não é possível, pelo menos no estado atual do conhecimento, estabelecer se uma variação significativa nos níveis de um determinado marcador é a causa ou a consequência de um evento patogênico observado (Sies & Jones 2020; Forman & Zhang 2021; Sies et al., 2022).

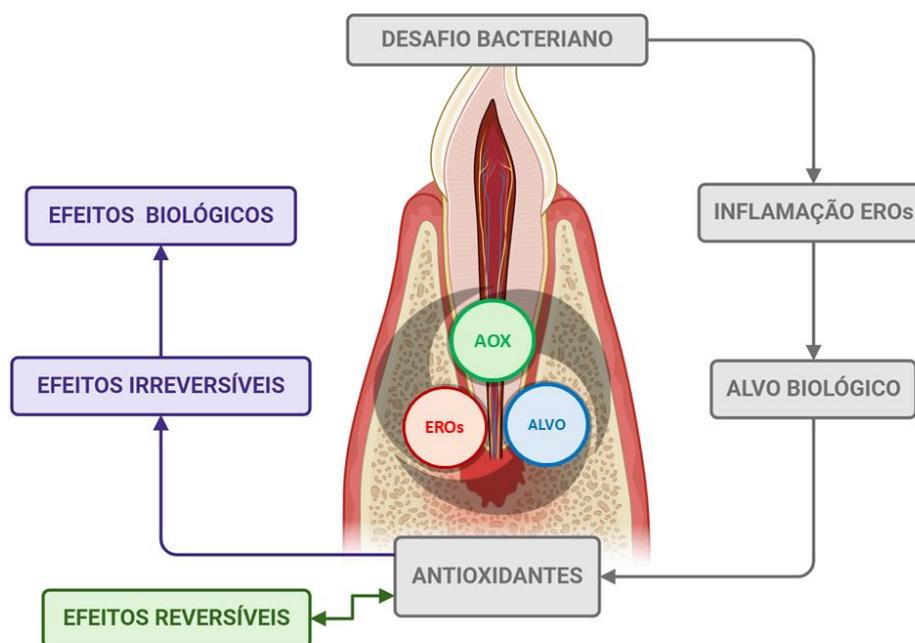
Em uma recente revisão de escopo, Macedo Signorelli et al., (2024) avaliaram os métodos mais utilizados para coletar amostras e analisar os níveis de EROs na periodontite apical. Os dados levantados mostraram uma variedade de biomarcadores utilizados para avaliar o estresse oxidativo, os quais carecem de especificidade para identificar espécies reativas de forma precisa, tanto na avaliação *in situ* da periodontite apical, quanto em seus possíveis efeitos sistêmicos. Em resumo, muitos



pesquisadores levantam sérias dúvidas sobre o significado clínico dos resultados da análise de biomarcadores relacionados ao funcionamento do sistema redox (Forman & Zhang 2021; Sies et al., 2022). Diante dessas limitações metodológicas, a avaliação do estresse oxidativo em pacientes com PA continua sendo um grande desafio (Hernandez-Rios et al., 2017; Georgiou et al., 2021; Macedo Signorelli et al., 2024).

A cavidade oral faz o ambiente externo entrar em contato com os sistemas respiratório e digestivo. É improvável que o controle das trocas de energia, matéria e sinais entre o ambiente e o meio interno, e particularmente a resposta a infecções bacterianas, seja confiado apenas aos mediadores do sistema imunológico "não específico", como eicosanoides ou citocinas, responsáveis pela resposta inflamatória (Nair 2004; Braz-Silva et al., 2019; Lent-Schochet & Jialal 2024). Em consonância com essa visão, a ativação da molécula NADPH oxidase localizada na membrana das células inflamatórias é provavelmente um dos primeiros eventos em resposta a uma infecção bacteriana (Vermot et al., 2021). Afinal, o sistema redox é um sistema ancestral, que apareceu antes do desenvolvimento do sistema imunológico, controlando os mecanismos de sinalização e defesa, explorando a troca de equivalentes redutores (Trachootham et al., 2008; Moldogazieva et al., 2020). Infelizmente, essa evidência por si só não nos permite concluir que a resposta oxidativa precede a inflamatória, mas demonstrar, por meio de biomarcadores redox adequados, que um dos iniciadores da periodontite apical é o estresse oxidativo, o que poderia abrir novos cenários na prevenção e tratamento dessa doença. Pensemos no uso generalizado de nutracêuticos "antioxidantes" que são cada vez mais comuns no campo odontológico (Qi et al., 2022; Cenzato et al., 2023). A eficácia e precisão de tais suplementos poderiam ser aprimoradas pela avaliação de polimorfismos específicos associados a enzimas-chave do sistema redox, como, por exemplo, a glutathione peroxidase ou a catalase. De qualquer forma, independentemente de qualquer intervenção, a análise genética de polimorfismos pode ser fundamental para estratificar indivíduos com maior risco, auxiliando na personalização dos tratamentos.

Figura 1: Representação esquemática da relação entre estresse oxidativo, inflamação e periodontite apical. A figura destaca o papel das EROs na promoção da inflamação e os alvos biológicos impactados durante o estresse oxidativo. São ilustrados tanto os efeitos reversíveis quanto irreversíveis, enfatizando a importância dos antioxidantes (AOX) em mitigar os danos induzidos por desafios bacterianos. A importância de direcionar as EROs e a inflamação por meio de tratamentos endodônticos adequados também é retratada, visando reduzir complicações sistêmicas e promover a saúde bucal.



5 LANÇANDO UM OLHAR SOBRE AS ALTERAÇÕES SISTÊMICAS

A medicina endodôntica tem ganhado crescente atenção, evidenciando a relação entre infecções endodônticas, como a PA, e o estresse oxidativo, tanto local quanto sistêmico, com impacto sobre a saúde geral dos pacientes. Nos últimos anos, dezenas de estudos têm demonstrado a associação entre a prevalência de PA e doenças sistêmicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e outras condições crônicas. Embora a associação entre essas condições não prove necessariamente uma relação causal, a ciência avança no entendimento de como o desequilíbrio do sistema redox, causado pela presença de EROs, contribui para a exacerbação do quadro inflamatório local e sistêmico (Georgiou et al., 2021).

A inflamação crônica gerada por lesões periapicais cria um ambiente de estresse oxidativo, que piora os danos teciduais, especialmente em pacientes com doenças sistêmicas preexistentes, como o diabetes. Em indivíduos diabéticos, a capacidade de cicatrização e resposta imune são comprometidas, levando a uma maior severidade das lesões periapicais e retardando o processo de cura (Segura-Egea et al., 2015). Além disso, estudos indicam que o processo inflamatório crônico relacionado à PA pode agravar doenças cardiovasculares, sugerindo uma interconexão entre as condições endodônticas e sistêmicas (Sebring et al., 2022).

Pesquisas mais recentes reforçam o papel do tratamento endodôntico no controle da inflamação sistêmica. Poornima et al., (2021) verificaram que o tratamento endodôntico adequado reduz significativamente os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade em adultos saudáveis com PA, sugerindo que a saúde bucal tem impacto direto na saúde sistêmica. Além disso, Inchingolo et al.,



(2014) observaram que, após o tratamento, os níveis de EROs diminuíram e a concentração de antioxidantes aumentou, evidenciando a importância do manejo correto da PA para restaurar o equilíbrio redox no organismo. Estudos adicionais em saliva também corroboram esses achados, mostrando concentrações elevadas de EROs em pacientes com PA, o que reforça o papel do estresse oxidativo na progressão da doença (Giebultowicz et al., 2011; Vengerfeldt et al., 2017).

Uma revisão abrangente realizada por Segura-Egea et al., (2015) analisou a relação entre PA e doenças sistêmicas, com foco particular no diabetes mellitus. A revisão concluiu que o comprometimento do sistema imunológico e o aumento das EROs em pacientes diabéticos resultam em uma prevalência maior de infecções endodônticas e em dificuldades no processo de cicatrização. Outros estudos destacam que os radicais livres também estão associados a diversas doenças humanas, incluindo condições neurodegenerativas, vasculares e reumáticas, além de câncer (Zhou et al., 2021). Essas evidências sugerem que decisões clínicas, especialmente em casos de dentes assintomáticos sem tratamento protético imediato, devem ser reavaliadas à luz dessas novas descobertas (Rajagopal & Kelly 2020).

Portanto, o controle adequado de infecções endodônticas não apenas favorece a saúde bucal, mas também desempenha um papel crucial na prevenção de complicações sistêmicas mais graves. Dessa forma, o papel do médico na promoção da saúde integral deve incluir a consideração das condições endodônticas como parte do manejo global de doenças crônicas, como diabetes e hipertensão, ampliando a compreensão da relação entre saúde bucal e saúde sistêmica.

6 O EFEITO SISTÊMICO DA PERIODONTITE APICAL BASEADA EM HÁBITOS DELETÉRIOS

Além dos efeitos sistêmicos associados à PA, já abordados neste capítulo, comportamentos individuais, como o tabagismo, têm sido amplamente estudados. O tabagismo e o fumo passivo são reconhecidos como problemas graves de saúde pública, com impactos significativos na saúde sistêmica e bucal. Ao longo das últimas décadas, estudos têm apontado o tabagismo como um fator de risco significativo para a ocorrência de lesões periapicais e para o insucesso de tratamentos endodônticos (Pinto et al., 2020). A fumaça do cigarro, além de ser um conhecido agente carcinogênico, tem sido diretamente associada à maior prevalência de infecções crônicas, incluindo a PA (Thuller et al., 2021; Vasques et al., 2023; Kulothungan et al., 2024; Possenti et al., 2024; Vasques et al., 2024). Embora a prevalência do tabagismo tenha diminuído em alguns países (Lyle & Hendrie 2024), a exposição ao fumo passivo continua sendo uma preocupação significativa, afetando milhões de pessoas que, embora não fumem, estão expostas a substâncias nocivas liberadas pelo cigarro. Em ambos os casos, o comprometimento da saúde bucal está relacionado a um efeito negativo na resposta imunológica e na capacidade de regeneração tecidual.

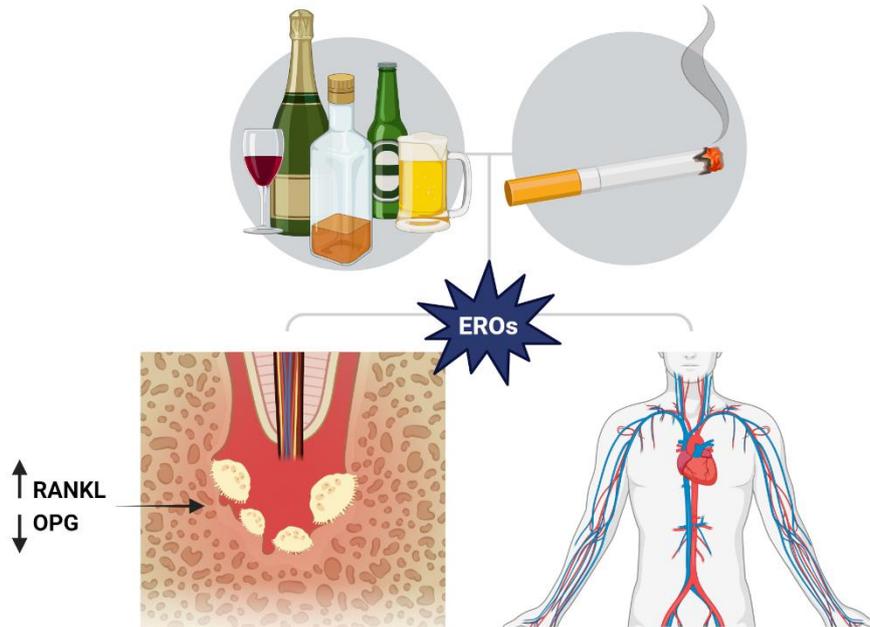


O tabagismo interfere tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, exacerbando respostas inflamatórias e suprimindo a defesa imunológica. A fumaça do cigarro contribui para a desregulação metabólica, prejudicando a respiração mitocondrial em células-chave como os macrófagos, o que favorece a progressão de condições inflamatórias, como a PA, por meio da indução de EROs (da Silva et al., 2023; Vasques et al., 2023). As EROs desestabilizam o equilíbrio entre a atividade osteoblástica e osteoclástica, promovendo a reabsorção óssea. Em lesões osteolíticas, como as presentes na PAC, esse processo é especialmente prejudicial, já que o reparo ósseo depende da capacidade do corpo de restaurar o osso reabsorvido. No entanto, a presença contínua de EROs dificulta a proliferação dos osteoblastos e aumenta a atividade dos osteoclastos, agravando a destruição óssea. Além disso, o tabagismo reduz o fluxo sanguíneo nos tecidos periapicais, comprometendo o transporte de nutrientes e oxigênio, essenciais para a regeneração (Saaoud et al., 2023; Pinto et al., 2024).

Outro hábito deletério associado a condições inflamatórias crônicas, incluindo a PA, é o alcoolismo. O consumo excessivo de álcool tem efeitos profundos no sistema imunológico, favorecendo um estado de inflamação sistêmica crônica. Isso ocorre porque o álcool também compromete a função de várias células imunes, como os macrófagos e linfócitos, o que diminui a capacidade do corpo de combater infecções (Dal-Fabbro et al., 2019; Dal-Fabbro et al., 2019). Além disso, o álcool acelera o metabolismo celular, o que leva a uma maior produção de EROs em células hepáticas, diminuindo os níveis de antioxidantes, como a já citada GSH (Metro et al., 2022). Essa produção elevada de EROs também afeta negativamente o metabolismo ósseo, prejudicando o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. O álcool reduz a atividade dos osteoblastos e aumenta a dos osteoclastos, diminuindo a densidade mineral óssea. Esse processo, combinado com uma infecção, como no caso da PA, agrava a reabsorção óssea e intensifica a inflamação periapical.

O consumo crônico de álcool também afeta diretamente o sistema ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), crucial na regulação da osteoclastogênese. O consumo crônico de álcool aumenta a expressão de RANKL e diminui a de OPG, resultando em uma maior ativação dos osteoclastos e intensificação da perda óssea. Em pacientes com PA, essa interação entre o álcool e os mecanismos osteoclásticos acelera a destruição dos tecidos periapicais, agravando a condição. As EROs desempenham um papel central nesse processo, pois estimulam a osteoclastogênese e a reabsorção óssea, enquanto inibem a regeneração óssea ao reduzir a função dos osteoblastos (Mody et al., 2001; Braz-Silva et al., 2019; Dal-Fabbro et al., 2019).

Figura 3. O esquema ilustra os efeitos do consumo de álcool e tabaco na geração de EROs, que elevam a expressão de RANKL e reduzem OPG, estimulando a diferenciação de osteoclastos e consequentemente a reabsorção óssea. A produção aumentada de EROs, decorrente do consumo crônico de álcool e cigarro, também impacta diversos tecidos sistêmicos, incluindo o coração, pulmões e fígado, exacerbando os danos inflamatórios nesses órgãos.



Inúmeros estudos em modelos animais têm investigado o impacto da injeção de nicotina ou exposição à fumaça do cigarro no desenvolvimento das PACs e seus efeitos sistêmicos, tanto no sangue quanto em órgãos alvo. Vasques et al. (2023; 2024) demonstraram um agravamento da PAC em ratos expostos à fumaça de cigarro, achados que foram corroborados por da Silva et al., (2023). O impacto do álcool no desenvolvimento da PAC e sua repercussão na remodelação óssea também foi explorado por Dal-Fabbro et al. (2019a; 2019b), que observaram que animais submetidos ao consumo crônico de álcool apresentaram maior reabsorção óssea, causada pela ativação osteoclástica. Pinto et al. (2023; 2024), utilizando um modelo que combinava os dois hábitos deletérios, mostraram uma exacerbação significativa da resposta inflamatória local tanto pelo uso de injeções de nicotina quanto de álcool, com efeitos ainda mais intensos quando ambos os fatores estavam associados. Além disso, esses efeitos pró-inflamatórios também foram observados de forma sistêmica, com alterações em vários marcadores metabólicos, disfunção hepática e renal, e aumento na produção de mediadores inflamatórios sistêmicos (Pinto et al., 2024). Embora os resultados de estudos com animais devam ser interpretados com cautela ao serem aplicados à prática clínica, os dados sugerem claramente que os impactos da PAC sobre os mecanismos de estresse oxidativo são intensificados na presença de hábitos deletérios.

Clinicamente, essas descobertas levantam importantes implicações para o manejo de pacientes com PA que apresentam histórico de tabagismo ou alcoolismo. Embora a relação entre esses hábitos deletérios e a PA seja relatada, a inconsistência dos estudos disponíveis, principalmente devido às variações nos modelos experimentais e na falta de padronização em ensaios clínicos, limita a aplicabilidade direta dos resultados. No entanto, é inegável que o tratamento de pacientes com PA deve



levar em consideração o histórico de consumo de álcool e tabaco, pois esses fatores podem afetar tanto a evolução da doença quanto o sucesso do tratamento endodôntico. Em última instância, abordar esses hábitos deletérios como parte de um plano de tratamento holístico não só melhora a saúde bucal, mas também contribui para o bem-estar geral dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo de livro foi elaborado com o apoio de financiamento de pesquisa, concedido em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001; pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (INCT Saúde Oral e Odontologia) 406840/2022-9; 406261/2023-7; e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG, números de concessão APQ-02105-18 e APQ-00927-23.



REFERÊNCIAS

- Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E (2007) Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 34(7), 558-565.
- Akalin FA, Isiksal E, Baltacioglu E, Renda N, Karabulut E (2008) Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 53(1), 44-52.
- Bains R, Tikku AP, Chandra A, Ali W, Verma P (2021) Effect of Endodontic Treatment on Serum Glutathione (GSH) Levels in Patients with Chronic Apical Periodontitis: A Clinical Pilot Study. *Journal of Advanced Oral Research* 12(1), 81-85.
- Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P (2019) Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontol Scand* 77(3), 173-180.
- Cenzato N, Khijmatgar S, Carloni P *et al.* (2023) What is the use of nutraceuticals in dentistry? A scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 27(11), 4899-4913.
- da Silva ACR, Vasques AMV, Bueno CRE *et al.* (2023) Effects of cigarette smoke inhalation on the immune-inflammatory profile of experimental apical periodontitis in rats. *Int Endod J* 56(12), 1559-1570.
- Dal-Fabbro R, Marques-de-Almeida M, Cosme-Silva L *et al.* (2019) Effects of different alcohol concentrations on the development of apical periodontitis in rats. *Arch Oral Biol* 108, 104538.
- Dal-Fabbro R, Marques de Almeida M, Cosme-Silva L *et al.* (2019) Chronic alcohol consumption changes blood marker profile and bone density in rats with apical periodontitis. *J Investig Clin Dent* 10(3), e12418.
- Dezerega A, Madrid S, Mundi V *et al.* (2012) Pro-oxidant status and matrix metalloproteinases in apical lesions and gingival crevicular fluid as potential biomarkers for asymptomatic apical periodontitis and endodontic treatment response. *J Inflamm (Lond)* 9(1), 8.
- Dou L, Vanschaayk MM, Zhang Y, Fu X, Ji P, Yang D (2018) The prevalence of dental anxiety and its association with pain and other variables among adult patients with irreversible pulpitis. *BMC Oral Health* 18(1), 101.
- Duker LIS, Grager M, Giffin W, Hikita N, Polido JC (2022) The Relationship between Dental Fear and Anxiety, General Anxiety/Fear, Sensory Over-Responsivity, and Oral Health Behaviors and Outcomes: A Conceptual Model. *Int J Environ Res Public Health* 19(4).
- Estornut C, Rinaldi G, Carceller MC, Estornut S, Perez-Leal M (2024) Systemic and local effect of oxidative stress on recurrent aphthous stomatitis: systematic review. *J Mol Med (Berl)* 102(4), 453-463.
- Forman HJ, Zhang H (2021) Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 20(9), 689-709.
- Georgiou AC, Cornejo Ulloa P, Van Kessel GMH, Crielaard W, Van der Waal SV (2021) Reactive oxygen species can be traced locally and systemically in apical periodontitis: A systematic review. *Arch Oral Biol* 129, 105167.



Giebultowicz J, Wroczynski P, Samolczyk-Wanyura D (2011) Comparison of antioxidant enzymes activity and the concentration of uric acid in the saliva of patients with oral cavity cancer, odontogenic cysts and healthy subjects. *J Oral Pathol Med* 40(9), 726-730.

Gulcin I (2020) Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol* 94(3), 651-715.

Halliwell B, Gutteridge JMC (2022) Reprint of: Oxygen Free Radicals and Iron in Relation to Biology and Medicine: Some Problems and Concepts. *Arch Biochem Biophys* 726, 109246.

Hernandez-Rios P, Pussinen PJ, Vernal R, Hernandez M (2017) Oxidative Stress in the Local and Systemic Events of Apical Periodontitis. *Front Physiol* 8, 869.

Hirsch V, Wolgin M, Mitronin AV, Kielbassa AM (2017) Inflammatory cytokines in normal and irreversibly inflamed pulps: A systematic review. *Arch Oral Biol* 82, 38-46.

Inchingolo F, Marrelli M, Annibali S *et al.* (2014) Influence of endodontic treatment on systemic oxidative stress. *Int J Med Sci* 11(1), 1-6.

Jakovljevic A, Andric M, Nikolic N *et al.* (2018) Levels of oxidative stress biomarkers and bone resorption regulators in apical periodontitis lesions infected by Epstein-Barr virus. *Int Endod J* 51(6), 593-604.

Kudo H, Takeichi O, Makino K, Hatori K, Ogiso B (2018) Expression of silent information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) in periapical granulomas. *J Oral Sci* 60(3), 411-417.

Kulothungan V, Ramamoorthy T, Sarveswaran G, Jadhav SY, Mathur P (2024) Association of Tobacco Use and Cancer Incidence in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol* 10, e2400152.

Lamster IB, Novak MJ (1992) Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 3(1-2), 31-60.

Lent-Schochet D, Jialal I (2024) Chronic Granulomatous Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Loureiro C, Buzalaf MAR, Moraes FRN *et al.* (2021) Quantitative proteomic analysis in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis. *Int Endod J* 54(6), 834-847.

Lyle G, Hendrie D (2024) Global smoking-related deaths averted due to MPOWER policies implemented at the highest level between 2007 and 2020. *Global Health* 20(1), 40.

Macedo Signorelli NS, Rende SGS, Iorio EL, Ferraz DC, Paranhos LR, Moura CCG (2024) Identification of oxidative stress biomarkers in apical periodontitis: A scoping review with bibliometric analysis. *Aust Endod J*.

Maciejczyk M, Zalewska A, Ladny JR (2019) Salivary Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Proteins and Lipids in Healthy Children, Adults, and the Elderly. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 4393460.

Metro D, Corallo F, Fedele F *et al.* (2022) Effects of Alcohol Consumption on Oxidative Stress in a Sample of Patients Recruited in a Dietary Center in a Southern University Hospital: A Retrospective



Study. *Medicina (Kaunas)* 58(11).

Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer LL (2001) Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic Biol Med* 31(4), 509-519.

Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Zavadskiy SP, Kuz'menko AN, Terentiev AA (2020) Dual Character of Reactive Oxygen, Nitrogen, and Halogen Species: Endogenous Sources, Interconversions and Neutralization. *Biochemistry (Mosc)* 85(Suppl 1), S56-S78.

Munteanu IG, Apetrei C (2021) Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *Int J Mol Sci* 22(7).

Nair PN (2004) Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med* 15(6), 348-381.

Nathan C, Cunningham-Bussell A (2013) Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 13(5), 349-361.

Nunes CdR, Abreu AMdOWd (2012) Influência dos radicais livres e envolvimento do processo inflamatório na aterosclerose. *Vértices (Campos dos Goitacazes)* 14(3), 53-69.

Painter KL, Strange E, Parkhill J, Bamford KB, Armstrong-James D, Edwards AM (2015) Staphylococcus aureus adapts to oxidative stress by producing H₂O₂-resistant small-colony variants via the SOS response. *Infect Immun* 83(5), 1830-1844.

Pinto KP, Ferreira CM, Maia LC, Sassone LM, Fidalgo TKS, Silva E (2020) Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *Int Endod J* 53(8), 1068-1083.

Pinto KP, Fidalgo T, de Lima CO *et al.* (2024) Chronic alcohol and nicotine consumption as catalyst for systemic inflammatory storm and bone destruction in apical periodontitis. *Int Endod J* 57(2), 178-194.

Poornima L, Ravishankar P, Abbott PV, Subbiya A, PradeepKumar AR (2021) Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis - a preliminary prospective, longitudinal interventional study. *Int Endod J* 54(4), 501-508.

Possenti I, Scala M, Carreras G *et al.* (2024) Exposure to second-hand smoke and breast cancer risk in non-smoking women: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 131(7), 1116-1125.

Qi F, Huang H, Wang M, Rong W, Wang J (2022) Applications of Antioxidants in Dental Procedures. *Antioxidants (Basel)* 11(12).

Rajagopal S, Kelly A (2020) Shared Decision Making in Endodontics. *Prim Dent J* 9(4), 31-36.

Rôças IN, Siqueira JF, Jr., Del Aguila CA, Provenzano JC, Guilherme BP, Goncalves LS (2014) Polymorphism of the CD14 and TLR4 genes and post-treatment apical periodontitis. *J Endod* 40(2), 168-172.

Saaoud F, Shao Y, Cornwell W, Wang H, Rogers TJ, Yang X (2023) Cigarette Smoke Modulates Inflammation and Immunity via Reactive Oxygen Species-Regulated Trained Immunity and Trained



Tolerance Mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 38(13-15), 1041-1069.

Saleh EAM, Al-Dolaimy F, Qasim Almajidi Y *et al.* (2023) Oxidative stress affects the beginning of the growth of cancer cells through a variety of routes. *Pathol Res Pract* 249, 154664.

Santos-Puerta N, Penacoba-Puente C (2022) Pain and Avoidance during and after Endodontic Therapy: The Role of Pain Anticipation and Self-Efficacy. *Int J Environ Res Public Health* 19(3).

Sasaki H, Stashenko P (2012) Interrelationship of the pulp and apical periodontitis. *Seltzer and Bender's Dental Pulp*, 277-299.

Sebring D, Buhlin K, Norhammar A *et al.* (2022) Endodontic inflammatory disease: A risk indicator for a first myocardial infarction. *Int Endod J* 55(1), 6-17.

Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Martin-Gonzalez J, Cintra LTA (2023) Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *Int Endod J* 56 Suppl 2, 219-235.

Segura-Egea JJ, Martin-Gonzalez J, Castellanos-Cosano L (2015) Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J* 48(10), 933-951.

Sies H, Belousov VV, Chandel NS *et al.* (2022) Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23(7), 499-515.

Sies H, Jones DP (2020) Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21(7), 363-383.

Thuller K, Armada L, Valente MI, Pires FR, Vilaca CMM, Gomes CC (2021) Immunoexpression of Interleukin 17, 6, and 1 Beta in Primary Chronic Apical Periodontitis in Smokers and Nonsmokers. *J Endod* 47(5), 755-761.

Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P (2008) Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal* 10(8), 1343-1374.

Vasques AMV, da Silva ACR, Bueno CRE *et al.* (2023) Inflammatory profile of apical periodontitis exacerbated by cigarette smoke inhalation: Histological and immunohistochemical analysis in rats. *Int Endod J* 56(4), 465-474.

Vasques AMV, da Silva ACR, Bueno CRE *et al.* (2024) Bone Resorption in Apical Periodontitis Enhanced by Cigarette Smoke Inhalation: Histometric, Immunohistochemical, and Microtomographic Analysis in Rats. *J Endod* 50(4), 493-498.

Vengerfeldt V, Mandar R, Saag M, Piir A, Kullisaar T (2017) Oxidative stress in patients with endodontic pathologies. *J Pain Res* 10, 2031-2040.

Vermot A, Petit-Hartlein I, Smith SME, Fieschi F (2021) NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology. *Antioxidants (Basel)* 10(6).

Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S *et al.* (2023) The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *J Pers Med* 13(2).

Viola A, Munari F, Sanchez-Rodriguez R, Scolaro T, Castegna A (2019) The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol* 10, 1462.



Zanini M, Meyer E, Simon S (2017) Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. *J Endod* 43(7), 1033-1051.

Zhou H, Li J, Chen Z, Chen Y, Ye S (2021) Nitric oxide in occurrence, progress and therapy of lung Cancer: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 21(1), 678.