

IMUNOLOGIA DA PERIODONTITE: UMA ANÁLISE DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DA DOENÇA PERIODONTAL

Data de submissão: 28/02/2024

Data de aceite: 01/04/2024

Jordânia Marques de Oliveira Freire

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/9070055317899542>

Livya Maria Vasconcelos Lima Sousa

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<https://lattes.cnpq.br/7126509779398517>

Ívina Alcântara Rodrigues

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6360044860550597>

Beatriz Silva de Sousa

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<https://lattes.cnpq.br/3145698401332429>

Raissa Linhares Ribeiro de Menezes

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3506483444172272>

Ana Luiza Silva Nascimento

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<https://lattes.cnpq.br/5317016422832923>

Matheus Martins de Oliveira

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4749325318502702>

Idinez Yury Aguiar Costa

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1928831562978803>

RESUMO: A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, resultando na degradação do ligamento periodontal e na perda óssea alveolar. Os mecanismos imunológicos desempenham um papel crucial na patogênese da periodontite, envolvendo uma resposta inflamatória exacerbada a microrganismos periodontopatogênicos. A presença de biofilme bacteriano desencadeia a ativação de células imunológicas, como neutrófilos e macrófagos, que liberam mediadores pró-inflamatórios. A resposta imunológica adaptativa também é acionada, com linfócitos T e B contribuindo para a cascata inflamatória. No entanto, o desequilíbrio nesses mecanismos pode levar a uma resposta imunológica inadequada, resultando em dano tecidual progressivo. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas, visando modular a resposta imunológica e controlar a progressão da periodontite.

PALAVRAS-CHAVE: Resposta imunológica; Microrganismos Periodontopatogênicos; Desequilíbrio imunológico

IMMUNOLOGY OF PERIODONTITIS: AN ANALYSIS OF THE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASE

ABSTRACT: Periodontitis is a chronic inflammatory disease affecting the supportive tissues of the teeth, leading to the degradation of the periodontal ligament and alveolar bone loss. Immunological mechanisms play a crucial role in the pathogenesis of periodontitis, involving an exacerbated inflammatory response to periodontopathogenic microorganisms. The presence of bacterial biofilm triggers the activation of immune cells, such as neutrophils and macrophages, releasing pro-inflammatory mediators. The adaptive immune response is also engaged, with T and B lymphocytes contributing to the inflammatory cascade. However, an imbalance in these mechanisms can lead to an inadequate immune response, resulting in progressive tissue damage. Understanding these mechanisms is essential for the development of targeted therapeutic approaches aimed at modulating the immune response and controlling the progression of periodontitis.

KEYWORDS: Immune response; Periodontopathogenic microorganisms; Immunological imbalance

PERIODONTITE

As doenças periodontais apresentam uma elevada predominância na população brasileira e podem ser subdivididas em reversíveis e não reversíveis. Na categoria reversível podemos citar a gengivite, que é uma forma leve da doença periodontal ocasionada pela presença de microrganismos patogênicos e é caracterizada por uma reação inflamatória da gengiva marginal, aumentando o fluxo sanguíneo, a permeabilidade vascular e a migração de leucócitos polimorfonucleares para o tecido conjuntivo periodontal (HIROHATA *et al.*, 2014; HUSSAIN *et al.*, 2015; GASNER, NS., 2024).

As bactérias podem, então, penetrar mais profundamente nos tecidos e no periodonto circundante. Isso desencadeia uma resposta do hospedeiro na tentativa de defender contra a invasão bacteriana. No entanto, durante o processo de proteção contra as bactérias, as defesas do hospedeiro também levam à destruição do periodonto. A periodontite leva à perda de fixação do periodonto, perda de colágeno, infiltrado inflamatório e formação de bolsa, o que subsequentemente progride para a perda óssea alveolar, potencialmente resultando na perda do dente afetado (SLOTS, 2013; WINNING *et al.*, 2015; GASNER AND SCHURE, 2023).

Segundo a OMS, 10 a 15% da população têm indícios de periodontite, podendo ser observadas nas mais diversas classes sociais e culturais (THOMSON; SHEIHAM; SPENCER, 2012). A periodontite é uma patologia tratável, no entanto representa a principal causa de edentulismo e conseqüentemente levando ao desequilíbrio do sistema estomatognático, comprometendo a mastigação, a deglutição, a fala, assim como a estética do sorriso, reduzindo a autoestima dos pacientes e conseqüentemente afetando a qualidade de vida (CHANG *et al.*, 2017). Além de afetar os tecidos de suporte dos

dentos, a periodontite também está relacionada com doenças sistêmicas como: doenças cardiovasculares (ROMANDIN *et al.*, 2018), diabetes (ZHOU *et al* 2015), podendo estar relacionado ao fator de risco para pré-eclâmpsia (KHALIGHINEJAD *et al.*, 2017) e para a indução de partos prematuros (MCCUAIG *et al.*, 2018).

A etiopatogenia da periodontite é complexa e, provavelmente, multifatorial, destacando o efeito da formação do biofilme dental como agente precursor para o desenvolvimento da patologia (KINANE *et al.*, 2017). O acúmulo contínuo de comunidades de biofilme polimicrobiano supra e subgingival evoca uma resposta imune persistente do hospedeiro dentro do periodonto (Hajishengallis *et al.*, 2020).

Esse processo ocorre na maioria das vezes quando a higiene oral é insuficiente, ocasionando a desorganização das colônias, aumentando o número de microrganismos no biofilme, o que acarretará em alterações dos fatores ecológicos locais, permitindo, assim, o surgimento de novas espécies. Fatores ambientais também podem estar relacionados à progressão da periodontite, como tabagismo, fatores socioeconômicos, e até fatores genéticos também podem participar dessa progressão (KINNEY; RAMSEIER; GIANNOBILE, 2007). Desta forma, a flora que era composta predominantemente por bactérias gram-positivas e sacarolíticas, é gradativamente substituída por gram-negativas proteolíticas (LOPEZ-PIRIZ, 2007).

As espécies bacterianas *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Campylo bacterrectus*, *Eubacterium nodatum*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus intermedius* e *Fusobacterium nucleatum*, estão em número elevado em pacientes com periodontite, e a presença destas bactérias está relacionada positivamente com o aumento da perda de inserção e da profundidade da bolsa periodontal (AMALIYA *et al.*, 2015).

Recentemente, Malone e colaboradores (2021) caracterizaram um mecanismo pelo qual *T. denticola* medeia efeitos diretos na função da barreira celular por meio da dinâmica de remodelação da actina em células do ligamento periodontal. A coloração por imunofluorescência revelou que o desafio com *T. denticola* reduziu a abundância de fibras de estresse de actina, complementada por uma diminuição de 30% na expressão da proteína β -actina observada por Western blotting. O sequenciamento de RNA corroborou tais descobertas de tal forma que, após desafio com *T. denticola*, as células PDL demonstraram regulação positiva de vias relacionadas à actina e ao citoesqueleto, incluindo transdução de sinal da proteína Ras e regulação de pequena transdução de sinal mediada por GTPase. A partir destes genes, o *RASA4* foi identificado como significativamente regulado positivamente após o desafio com *T. denticola*. O papel da proteína efetora dentilisina de *T. denticola* na reorganização da actina foi investigado em seguida, no qual a dentilisina purificada foi suficiente para aumentar a regulação positiva de *RASA4*. A ativação da metaloproteinase de matriz (MMP) -2 é aumentada após desafio com *T. denticola*; como tal, investigou-se o efeito das alterações mediadas por *T. denticola*

na dinâmica da actina e o efeito desta na actividade da MMP-2 em células PDL. *T. denticola* aumentou significativamente a atividade de MMP-2, e este efeito foi anulado pelo agente polimerizante Jasplakinolide e aumentado pelo agente despolimerizante Latrunculin B, indicando que *T. denticola* promove a expressão de MMP-2 *via* despolimerização de actina.

Embora as bactérias sejam fatores etiológicos, a progressão da periodontite é determinada pela resposta imune-inflamatória e pela suscetibilidade do hospedeiro que conduzirá ao edema gengival, infiltração de leucócitos e liberação de mediadores inflamatórios como citocinas, prostaglandinas e espécies reativas do oxigênio (EROs) causando a formação de bolsas periodontais e reabsorção óssea (MENEZES *et al.*, 2005; TEIXEIRA *et al.*, 2017).

As células epiteliais funcionam como uma barreira física contra patógenos e provocam respostas imunes inatas e adquiridas. As reações inatas incluem a resposta inflamatória imediata e não envolvem mecanismos imunológicos. As primeiras células a chegarem ao local da infecção são os neutrófilos, seguindo de macrófagos e linfócitos que tentam fagocitar e matar as bactérias, no entanto, com a persistência do estímulo inflamatório, não conseguem inibir o processo inflamatório. As reações adaptativas tendem a ser mais efetivas, visto que desencadeiam uma resposta imunológica com envolvimento de mecanismos celulares e não celulares direcionados aos agentes que causaram a agressão crônica. As células dendríticas de Langerhans dentro do epitélio absorvem material microbiano e o trazem para o tecido linfóide para apresentação aos linfócitos (BENAKANAKERE *et al.*, 2012; FERES *et al.*, 2016).

Uma vez que os linfócitos chegam ao local do dano, as células B se transformam em células plasmáticas produtoras de anticorpos. A quantidade e a avidéz dos anticorpos são consideradas importantes na proteção contra a periodontite (ARANHA *et al.*, 2013). As células T estão envolvidas na destruição óssea na doença periodontal por influenciarem e direcionarem a diferenciação das células em TH1 e TH2. Desta forma, podem ter grandes impactos no desenvolvimento e/ou progressão da doença periodontal (KAWAI *et al.*, 2006). As células TH1 produzem citocinas inflamatórias, participantes na destruição dos tecidos (TNF- α , IL-1, IL-6, MMPs, PGE2), enquanto as células TH2 produzem citocinas anti-inflamatórias (TGF- α , IL-4, IL-10 e IL-12). Estas respostas dependem do tipo de antígeno e da duração do estímulo (TENG, 2003) podendo levar à reabsorção óssea alveolar pelos osteoclastos, e à degradação das fibras do ligamento pelas metaloproteinases da matriz e à formação de tecido de granulação (SORSA *et al.*, 2016).

MECANISMOS CELULARES DA PERDA ÓSSEA ALVEOLAR

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo composto por células da matriz extracelular sendo subdividido em parte inorgânica e orgânica. A matriz orgânica é constituída principalmente por 95% de colágeno tipo I, e a parte inorgânica contém predominantemente cálcio e fósforo, que aparecem na forma de cristais de hidroxiapatita depositados na matriz colagenosa (HUANG *et al.*, 2020). Esse tecido tem funções básicas como suporte, proteção, locomoção, regulação dos níveis de cálcio no sangue, armazenamento de fosfato e está sob o controle de fatores sistêmicos, como os hormônios, e fatores locais, como os fatores de crescimento e as citocinas (HUANG *et al.*, 2020). Apesar do aspecto inerte, os ossos são estruturas altamente dinâmicas, que durante toda a vida do indivíduo, estão em processo de remodelação. Nesse processo de remodelação participam células distintas como os osteoblastos e osteoclastos. Existe uma conversa cruzada entre essas células que coordenam suas atividades para garantir que as lacunas de reabsorção geradas pelos osteoclastos sejam preenchidas com osso novo produzido pelos osteoblastos, a fim de manter a homeostase óssea durante a remodelação óssea (ZHAO, 2017). Se este balanço se inclinar a favor dos osteoclastos, ocorrerão reabsorções patológicas, como na periodontite, artrite reumatoide e doenças osteoporóticas (SCHETT *et al.*, 2012; GOLDRING *et al.*, 2013).

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas formadas pela fusão dos precursores mononucleares, derivados de células progenitoras hematopoiéticas da linhagem dos monócitos/macrófagos, que chegam ao local da reabsorção via corrente sanguínea (IHN HJ *et al.*, 2021). Os osteoclastos possuem morfologia e características próprias, como a formação de uma borda pregueada adjacente à matriz calcificada em reabsorção (TAT *et al.*, 2009; DEGUCHI *et al.*, 2016).

Os osteoblastos são células mononucleadas, de origem mesenquimal, que sintetizam a matriz orgânica, constituída de colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, proteoglicanas, fosfoproteínas. Estes componentes interagem entre si e organizam-se, fornecendo um arcabouço que permite a deposição de sais minerais, além do fato de algumas destas moléculas atuarem diretamente na mineralização (GREGGI *et al.*, 2021). Os osteoblastos também possuem receptores para hormônios, como o da tireoide, da paratireoide (PTH), estrogênios, glicocorticoides, insulina e vitamina D (1,25-Dihidroxivitamina D3). Ainda, secretam fatores de regulação como interleucina-6 (IL-6) e fatores de crescimento como TGF- β que são fatores locais que agem na proliferação, diferenciação e atividade osteoblástica (SODEK *et al.*, 2000).

Durante o ciclo de remodelação óssea, o osso velho e danificado é reabsorvido pelos osteoclastos, através da secreção de ácidos e enzimas proteolíticas na superfície do osso. Subsequentemente, os osteoclastos migram para a área do osso onde está havendo reabsorção e sofrem apoptose. Eles são repostos pelos osteoblastos, os quais sintetizam

nova matriz óssea (VAN'THOF; RALSTON, 2001; TAT *et al.*, 2009). Em condições fisiológicas normais, a formação e a reabsorção óssea são fenômenos acoplados e dependentes. Este equilíbrio promove homeostase óssea incluindo a manutenção da integridade estrutural e do metabolismo do cálcio (COCHRAN, 2008).

Entretanto, em algumas condições patológicas, esse equilíbrio pode ser desviado em favor dos osteoclastos, determinando o surgimento da reabsorção óssea, compreendendo múltiplas etapas que incluem: proliferação de precursores de osteoclastos imaturos, diferenciação e maturação desse tipo celular e degradação das matrizes orgânicas e inorgânicas do tecido ósseo (WU R *et al.*, 2021).

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea são importantes para avaliar o dinamismo do tecido ósseo e são, atualmente, considerados indispensáveis nas avaliações de efetividade de novas drogas para o tratamento de patologias ósseas, além de trazerem grandes contribuições científicas sobre a fisiologia e a fisiopatologia do osso (WU R *et al.*, 2021). A fosfatase alcalina total (FAT), contida no plasma, é o somatório de várias isoenzimas provenientes do osso, do fígado, do intestino, e durante a gravidez, da placenta. A fosfatase alcalina óssea (FAO) é um marcador da atividade osteoblástica, e o surgimento desta enzima coincide com a formação óssea (GOES *et al.*, 2012; MENEZES *et al.*, 2012; SOUSA *et al.*, 2016). Esta enzima está presente no ligamento periodontal e encontra-se alterada na periodontite. Assim, a dosagem de fosfatase alcalina óssea pode ser utilizada como um marcador da atividade da doença ou como parâmetro de resposta ao tratamento instituído (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

A osteoclastogênese é regulada por uma cascata de eventos que envolvem a participação de moléculas e citocinas pro-inflamatórias bem como do eixo RANK (receptor ativador NF- κ B), seu ligante RANKL e osteoprotegerina (OPG), o qual apresenta um papel crucial em lesões patológicas que envolvem inflamação crônica (GOES *et al.*, 2012).

A tríade molecular composta por RANK, RANKL (RANK ligante), OPG tem sido descrita como um sistema chave para o controle da diferenciação e da função dos osteoclastos. O RANKL pertence à superfamília do TNF, sendo produzido pelos osteoblastos, tanto na forma solúvel como na de membrana. Após a ligação ao seu receptor, o RANK, que está localizado nas células pré-osteoclásticas induz a diferenciação e a formação de osteoclastos maduros multinucleados. A esse processo denominamos de osteoclastogênese, culminando com a reabsorção óssea (NAKASHIMA *et al.*, 2011; ALGATE *et al.*, 2016).

OPG é um membro da superfamília do receptor de TNF, sendo produzida pelos osteoclastos e atua como receptor solúvel para RANKL exercendo efeito inibitório no processo de diferenciação dos pré-osteoclastos. OPG através da ligação com RANKL inibe a ligação RANK-RANKL, prevenindo a ativação de RANK e a osteoclastogênese, resultando na inibição da reabsorção óssea. Assim, RANKL pode ser descrito como sendo pro-reabsortivo, e OPG como sendo um agente anti-reabsortivo (TAT *et al.*, 2009).

Durante a resposta inflamatória, citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-8, IL-1 β , IL-17, podem induzir a osteoclastogênese e a perda óssea, pelo aumento da expressão de RANKL e diminuição de OPG. Por outro lado, os mediadores anti-inflamatórios, IL-10 e interferon- γ (IFN- γ), podem diminuir a expressão de RANKL e aumentar a expressão de OPG, inibindo a osteoclastogênese (GRAVES, 2008; GOES *et al.*, 2012; ARAUJO *et al.*, 2013).

A ligação do RANKL ao pré-osteoclasto ocorre no estágio em que estas células de origem hematopoiéticas se diferenciam em unidade formadora de colônia de granulócitos e macrófagos (UFC-GM). Essa ligação na UFC-GM na presença de fator estimulante de colônia de macrófagos (FSCM) induz a diferenciação de pré-osteoclastos em células multinucleadas que se tornam osteoclastos maduros. Quando RANK liga-se ao seu ligante específico, inicia-se a osteoclastogênese, com ativação e formação de osteoclastos e reabsorção óssea. Entretanto quando a concentração de OPG é relativamente maior que a expressão de RANKL, OPG liga-se ao RANKL inibindo sua ligação ao RANK. Desse modo, ocorre uma redução na formação de osteoclastos e apoptose dos osteoclastos pré-existentes (COCHRAN, 2008).

Segundo Koide e colaboradores (1995), quando os patógenos periodontais colonizam a região, induzem reações inflamatórias nos tecidos circundantes, e células imunológicas, como células B, macrófagos e células T (Th1 e Th17) são recrutados para o foco inflamatório. Desta forma, a produção de citocinas pró-inflamatórias e PGE2 são amplificadas no sítio inflamatório. As células ativadas secretam RANKL em forma solúvel. As citocinas pró-inflamatórias e PGE2 desempenham papéis importantes na destruição do osso alveolar induzindo a expressão de RANKL pelos osteoblastos. Além disso, receptores “*toll-like*” ligam-se diretamente sobre os osteoblastos e osteoclastos, e os sinais mediados por esses receptores induzem a expressão de RANKL pelos osteoblastos e melhoram a atividade de reabsorção óssea pelos osteoclastos (GRAVES *et al.*, 2011).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) formam um grupo de enzimas com a habilidade comum de degradar vários componentes da matriz extracelular, principalmente colágeno, elastina, laminina, fibronectina e proteoglicanos. As MMPs estão envolvidas em vários processos fisiológicos, como, por exemplo, o desenvolvimento embrionário, a ovulação, erupção dental, a renovação e remodelação da matriz extracelular. Entretanto, elas também estão presentes em situações patológicas, tais como a tumorigênese, a metástase, na artrite reumatoide, osteoporose e periodontite (McCARTHY *et al.*, 2008).

As principais células que produzem MMPs são os leucócitos polimorfonucleares, os queratinócitos, os monócitos, os macrófagos, os fibroblastos e as células mesenquimais. Essas células são capazes de responder a fatores de crescimento e citocinas, incluindo, TNF- α , IL-1 β e TGF- α . Na presença desses fatores de crescimento e citocinas, essas células liberam as MMPs de grânulos específicos de armazenamento para o meio extracelular.

A atividade das MMPs é controlada também por meio dos inibidores específicos, conhecidos como inibidores teciduais de MMPs (TIMPs). O equilíbrio entre a produção de MMPs e a de TIMPs representa um ponto principal para manter a homeostase da matriz extracelular (NAVARRO *et al.*, 2006; GRAVES, 2008)

PERIODONTITE E OS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são leucócitos polimorfonucleares e fagócitos profissionais do sistema imunológico inato, desencadeando um papel importante como primeira linha de defesa em resposta a patógenos invasores (BASSANI, B *et al.* 2023). Os neutrófilos podem desencadear a destruição do tecido periodontal através da liberação de enzimas degradativas, (metaloproteinases de matriz) ou substâncias citotóxicas (espécies reativas de oxigênio). Os neutrófilos surgem como atores importantes durante a inflamação crônica, autoimunidade e tumores também devido à sua interferência direta ou indireta com outras células da imunidade inata e adaptativa, incluindo macrófagos, células dendríticas e células T. (Bassani, B *et al.* 2023). Os neutrófilos são os principais leucócitos recrutados para o tecido gengival em resposta ao biofilme bacteriano, sendo essenciais para a manutenção dos tecidos orais saudáveis. Caso ocorra deficiência ou excesso dessas células pode acarretar danos periodontais (CORTÉS-VIEYRA *et al.*, 2016). Conseqüentemente, todo desvio da atividade normal dos neutrófilos (recrutamento diminuído ou excessivo; função prejudicada ou hiperatividade) causa perturbação da homeostase no tecido periodontal, levando a formas diferentes da doença, desde periodontite de início precoce em crianças com defeitos congênitos (por exemplo, *deficiência* de adesão de leucócitos) à periodontite crônica em adultos (Hajishengallis G. *et al* 2023).

O complemento do recrutamento e ativação de neutrófilos foi amplamente documentado em pacientes com periodontite. A infiltração de neutrófilos é uma característica atuante nas lesões da doença periodontal (Dutzan *et al.*, 2016 ; Hajishengallis e Chavakis, 2021 ; Landzberg *et al.*, 2015 ; Williams *et al.*, 2021), e a hiperativação de neutrófilos foi comprovada em amostras de sangue de pacientes com periodontite (Gustafsson *et al.*, 2006 ; Landzberg *et al.*, 2015). No entanto, há suspeita que a imunopatologia mediada por neutrófilos seja uma força motriz da patologia da doença (Dutzan *et al.*, 2018). Porém, os mecanismos pelos quais os neutrófilos auxiliam para a patologia da doença não são totalmente compreendidos. Recentemente, armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) foram recomendados como fatores na imunopatologia periodontal mediada por neutrófilos (Magan-Fernandez *et al.*, 2020 ; White *et al.*, 2016).

PERIODONTITE E ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Estresse oxidativo é uma condição que descreve um estado potencialmente causado por radicais livres – produção excessiva de oxigênio livre proveniente da oxidação de substratos tais como açúcares, gorduras e proteínas glicadas. É decorrente de um desequilíbrio persistente entre a produção de espécies moleculares altamente reativas (oxigênio e nitrogênio) e defesas antioxidantes, levando a um dano celular. O oxigênio é necessário para a vida de todos os organismos vivos aeróbios uma vez que o utilizam na respiração celular mitocondrial, convertendo-o em água, por meio da sua redução sequencial. Esta conversão é incompleta e cerca de 1% do oxigênio utilizado é liberado não como água, mas como espécies reativas de oxigênio (EROs ou “ROS - Reactive Oxygen Species”). Estas incluem os radicais de oxigênio e têm propriedades oxidantes no ambiente celular. A produção de EROs é um mecanismo de proteção essencial contra doenças associadas à infiltração fagocítica como a defesa do hospedeiro contra patógenos bacterianos. Como exemplo de ROS carregadas temos o ânion superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH^\cdot), enquanto que para espécies não carregadas, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (DAHIYA et al., 2013; TOMOFUJI et al., 2009b).

Os radicais livres tentam ganhar estabilidade capturando um elétron adicional de estruturas moleculares à sua volta. A molécula doadora que perde um elétron neste processo de oxidação-redução é denominada oxidada e tem a capacidade de oxidar outras moléculas causando um dano às células vizinhas. Num primeiro momento, apenas características negativas foram atribuídas às EROs, sendo reconhecido o seu envolvimento na etiologia de muitas doenças, especialmente as associadas com o envelhecimento. O papel desempenhado pelas EROs é dependente da sua concentração, sendo que concentrações baixas têm uma função fisiológica. Enquanto, concentrações elevadas originadas pelo estresse oxidativo são perigosas à manutenção da integridade celular. Sob condições normais, os compostos EROs são neutralizados na célula pela ação de enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GSH Px), glutatona reduzida (GSH), vitaminas C e E (DAHIYA et al., 2013; TRIVEDI; LAL, 2017).

Evidências crescentes indicam que a periodontite induz a produção excessiva de ROS no tecido periodontal. Portanto, o aumento do estresse oxidativo circulante induzido pela periodontite pode afetar negativamente a saúde sistêmica. O excesso de lesão celular causado pela ROS e a inflamação em hPDLCs foram explorados para esclarecer seu papel no desenvolvimento da periodontite. (BALTACIOGLU et al., 2014; TSAI et al., 2005).

Em um estudo realizado utilizou-se H_2O_2 , uma espécie crucial de ROS, para irritar hPDLCs como um modelo in vitro. Os resultados indicaram que concentrações de H_2O_2 entre 0,3 mM e 0,5 mM afetaram adversamente a viabilidade celular de maneira dependente de dose e tempo. Optou-se por 0,3 mM como a concentração experimental, observando que desencadeou apoptose celular em um padrão de tempo-dependência, confirmado por

análise citométrica de fluxo e ensaio TUNEL. Embora tenha induzido apoptose precoce em 6h, o tratamento prolongado aumentou a apoptose tardia e leve necrose. (Lixi Shi *et al.*, 2021)

Além disso, hPDLCs expostos a H₂O₂ exibiram menor atividade ALP em comparação com os controles. O efeito do H₂O₂ na diferenciação osteogênica foi investigado por coloração ARS, demonstrando que hPDLCs expostos tinham menos nódulos mineralizados, sugerindo uma supressão significativa da diferenciação osteogênica. As medições de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e NLRP3 em hPDLCs estimulados com/sem H₂O₂ foram realizadas para explorar a relação entre a ROS e as reações inflamatórias. Os resultados indicaram um aumento significativo na expressão de TNF- α , IL-1 β e IL-6 em hPDLCs expostos ao H₂O₂. Além disso, a proteína NLRP3 aumentou notavelmente, sugerindo uma possível associação entre a ativação da ROS e a inflamação mediada por NLRP3 (Fig. 1J-K). (Lixi Shi *et al.*, 2021)

Em resumo, a inflamação geralmente está ligada à geração de ROS em níveis celulares e em fluidos biológicos. A periodontite apical (AP), uma resposta inflamatória a infecções microbianas, é reconhecida por produzir ROS localmente na extremidade da raiz, influenciando a sinalização celular e causando desequilíbrio oxidativo. Essa sinalização desencadeia uma resposta pró-inflamatória, ativando metaloproteinases (MMPs) e contribuindo para a formação e progressão da lesão AP. Biomarcadores de estresse oxidativo associados a esses processos também são detectados no sangue e na saliva de indivíduos com AP, destacando a importância do tratamento. Compreender o mecanismo de produção de ROS na inflamação crônica pode ser crucial para aprimorar os tratamentos locais e sistêmicos. Esse conhecimento pode, no futuro, aprimorar os diagnósticos, controlando os níveis de ROS localmente em fluido gengival crevicular (GCF) ou saliva. Pesquisas futuras podem explorar o uso de antioxidantes, como vitaminas de venda livre, para restaurar o equilíbrio oxidativo. Além disso, produtos químicos com propriedades antioxidantes podem ser investigados para reduzir a dor e promover a resolução da periodontite apical após tratamento endodôntico. (GEORGIU *et al.*, 2021).

PERIODONTITE E ÓXIDO NÍTRICO

Na periodontite, as bactérias e seus produtos interagem com o epitélio juncional, penetrando no tecido conjuntivo e induzindo a resposta inflamatória. O epitélio, devido a sua rápida taxa de renovação celular, deixa a superfície da mucosa constantemente exposta à colonização bacteriana resultando no recrutamento leucocitário (VITKOV, LJUBOMIR *et al.* 2021). Uma vez expostas aos produtos bacterianos, as células epiteliais passam a liberar mediadores inflamatórios como: fator de necrose tumoral (TNF), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e óxido nítrico (NO) (GOMES, PAULO ROBERTO CARNEIRO *et al.* 2023).

NO é um radical livre associado a múltiplas funções fisiológicas que incluem: a modulação do tônus e da integridade cardiovascular, regulação da agregação plaquetária, neurotransmissão e forte atividade oxidativa que contribui para a morte de microrganismos. NO é sintetizado a partir de L-arginina por um grupo de isoenzimas denominadas coletivamente NO sintase (NOS). NOS existe como três isoformas distintas, as isoformas endoteliais (eNOS), as neuronais (nNOS) e as induzíveis (iNOS). eNOS e nNOS são constitutivamente expressos e liberam pequenas quantidades de NO durante um curto período. Em contraste, a via iNOS é principalmente regulada no nível da transcrição e sua ativação leva à produção de uma grande quantidade de NO por maiores períodos de tempo (KIECHLE; MALINSKI, 1993; SAMPATH, CHETHAN *et al.* 2021).

Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ , bem como endotoxinas são potentes indutores de iNOS em uma grande variedade de tipos de células, enquanto que os glicocorticóides e as citocinas anti-inflamatórias, tais como, interleucina-4 (IL-4), IL-10 e o fator de crescimento transformante- β (TGF- β) suprimem a produção de NO (YAN; HUANG, XIANGDAO, 2019).

Os produtos microbianos associados à reação local inflamatória característica da periodontite são potentes indutores de síntese de NO. De fato, a inibição de síntese de NO reduz a reabsorção óssea em animais (ŞENGÜL, Volkan *et al.* 2022). Por outro lado, níveis baixos (basais) de NO parecem ser cruciais para o metabolismo dos osteoblastos. Embora a indução bacteriana de iNOS tenha sido demonstrada *in vitro*, o papel do NO na patogênese da periodontite não foi totalmente elucidado (MARIANO *et al.*, 2012; THOMAS; PULEO, 2011).

PERIODONTITE E AS CITOCINAS

Citocinas são definidas como moléculas proteicas que são expelidas pelas células do sistema imunológico que tem inúmeras funções na resposta imune e se conectam a receptores específicos a fim de enviar diversos sinais estimulatórios, inibitórios para as diferentes células desse sistema (MOULTON, 2016). Além disso, as citocinas estimulam as células alvo a produzir mais citocinas, amplificando a resposta imune-inflamatória (ZHANG, 2007).

A inflamação crônica e os níveis de citocinas desempenham um papel crucial nos processos destrutivos que ocorrem na periodontite. Vários mediadores inflamatórios, como as interleucinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, estão envolvidos na periodontite (SCAREL-CAMINAGA *et al.*, 2004; LOO *et al.*, 2012). Dentre as citocinas anti-inflamatórias podem-se destacar o INF- γ , IL-4 e a IL-10 como citocinas inibidoras de RANKL, desta forma sendo moderadores chaves da inflamação (LOPES *et al.*, 2017). Essas moléculas atuam participando do aumento da cascata de citocinas pró-inflamatórias e do recrutamento, ativando e diferenciando células imunes específicas (HAJISHENGALLIS, 2015; PAN *et al.*, 2019).

A IL-10 é produzida por monócitos, células T e células B e estimula a produção de anticorpos protetores e regula negativamente as citocinas pró-inflamatórias (CATER *et al.*, 2012). Citocinas pró inflamatórias como TNF- α , IL-1, podem estar em grande parte concentradas nos tecidos da bolsa periodontal, na qual essas citocinas inflamatórias podem ser liberadas. Por esse motivo, a periodontite representa um importante fator de risco para patologias, como doenças cardiovasculares (TROIANO, G *et al.*, 2015) infecções respiratórias, diabetes e doenças renais (DIOGUARDI, M *et al.*, 2016). Franke e colaboradores (2008) demonstraram que a diminuição nos níveis normais de IL-10 ou de seu receptor resultou em distúrbios inflamatórios em camundongos e humanos. Já Zhang *et al.* (2014) demonstraram que o polimorfismo do gene da IL-10 pode reduzir a produção de IL-10 estando associada à redução da densidade mineral óssea em mulheres com propensão a osteoporose. Além disso, níveis baixos de IL-10 resultam em um antagonismo insuficiente de citocinas pró-inflamatórias e colagenases, o que pode afetar diretamente doenças causadas pela perda óssea, como a periodontite (ZHANG *et al.*, 2014).

O fator desencadeante para periodontite são os agentes microbianos que provocam uma resposta imune-inflamatória no hospedeiro. Essa inflamação é iniciada e mantida por mediadores pro-inflamatórios como as citocinas (TNF- α e IL-1 β) e quimiocinas (IL-8) que são continuamente produzidas por células imunes (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

O TNF- α é uma proteína trimérica que foi descoberta em 1975 por Carswell *et al* e é considerada uma das principais citocinas relacionadas ao processo inflamatório e imune, agindo em diferentes locais no organismo (VITALE; RIBEIRO; 2007). Essa citocina é secretada por macrófagos, mas também por células NK, mastócitos e linfócitos T e B. Sendo o principal estímulo para sua produção lipopolissacarídeos de bactérias gram negativas. Após a liberação do TNF- α ele se liga a receptores específicos, conhecidos como receptores de TNF (TNF-R) I e II, para que possam produzir seus efeitos biológicos. Pesquisas sugerem que, principalmente o TNF-RII pode desencadear o gatilho para apoptose, no entanto o mecanismo que determina qual efeito será dominante ainda não está totalmente elucidado. Desta forma, o principal efeito fisiológico do TNF- α é promover a resposta inflamatória por meio do recrutamento de leucócitos.

Dentre os processos inflamatórios que essa proteína está relacionada, podemos citar a periodontite, pois atua como mediador na destruição tecidual, estando em níveis aumentados no fluido crevicular gengival de locais doentes (GUL *et al.*, 2016). TNF- α exerce seu efeito sobre a osteoclastogênese, atuando diretamente nos precursores de osteoclastos, bem como indiretamente, aumentando a produção de M-CSF e RANKL em células mesenquimais (HAN *et al.*, 2018). Estudos em roedores e primatas mostraram que o TNF- α desempenha papel fundamental no processo inflamatório, na reabsorção do osso alveolar e na parede de inserção do tecido conjuntivo. Esses resultados corroboram com os já encontrados no nosso grupo de pesquisa, que demonstrou que essa citocina modula a resposta imune-inflamatória durante o curso evolutivo da periodontite em ratos (LIMA *et al.*, 2004).

A IL-1 é secretada em duas formas moleculares, α e β , por macrófagos, células β , neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais (DINARELLO, 1988; KJELDSEN *et al.*, 1993). Van Dyke e colaboradores (1993) relataram que ambas as formas possuem efeitos pró-inflamatórios podendo induzir reabsorção óssea, uma vez que tem sido demonstrado que a IL-1 é idêntica estruturalmente ao fator de ativação osteoclástica, sendo, também, potente inibidor de formação óssea (YOSHIMURA *et al.*, 1997; MOGI *et al.*, 1999; KINANE *et al.*, 2001; TUTER *et al.*, 2001).

A IL-1 β estimula a produção de mediadores catabólicos do tecido conjuntivo e do osso, incluindo a própria IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandina E2 (PGE2) e metaloproteinases de matriz (MMP). Esses fatores contribuem para a perpetuação da degradação do tecido conjuntivo, bem como com o recrutamento e ativação dos osteoclastos (BOCH *et al.*, 2001; KARIMBUX *et al.*, 2012; CETINKAYA *et al.*, 2013; HIRANO *et al.*, 2015). Ressalta-se que a atividade ósteo reabsortiva da IL-1 β parece ser prostaglandina-dependente. Além da estimulação osteoclástica, esta citocina também exerce quimiotaxia para neutrófilos e macrófagos (HIRANO *et al.*, 2015).

A interleucina-8 (IL-8) é uma importante quimiocina sendo responsável por induzir a quimiotaxia de células inflamatórias, como os neutrófilos (ANDIA *et al.*, 2012; SAJADI *et al.*, 2018). Além disso, a IL-8 é produzida precocemente na resposta inflamatória, e sua presença persiste por um longo período (DEFORGE *et al.*, 1992). Na região gengival, essa citocina é ativada pela migração dos neutrófilos, que é a primeira linha de defesa contra as bactérias periodontopatogênicas, possuindo papel importante no metabolismo ósseo, pois atua na diferenciação e atividade dos osteoclastos (BENDRE *et al.*, 2003; MARSHALL, 2005; ZHANG *et al.*, 2014).

PERIODONTITE E AS PROSTAGLANDINAS

Um dos passos enzimáticos sequenciais responsáveis pela biossíntese das prostaglandinas é regulado pelas isoenzimas ciclooxigenases (COX). No início dos anos 90 foi demonstrada a existência de duas isoformas da COX, a saber: COX-1 e COX-2, que são enzimas associadas à membrana. A isoforma constitutiva, COX-1, induz a produção de PGs envolvidas na regulação de funções fisiológicas como citoproteção da mucosa gástrica, homeostase renal e função plaquetária. Uma segunda isoforma, COX-2, codificada por um gene diferente, é expressa em resposta a estímulos inflamatórios e mitogênicos, sendo, portanto, responsável pela formação das PGs associadas com a resposta inflamatória. Essas linhas de evidência determinaram a sugestão de que a inibição de COX-2 seria responsável pelos efeitos terapêuticos dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), enquanto a inibição de COX-1 seria responsável pela toxicidade desses agentes (PEJCIC *et al.*, 2010).

Além do envolvimento em processos inflamatórios, a COX-2 também tem sido implicada em crescimento e formação tumoral (OSHIMA *et al.*, 2001; MESA *et al.*, 2012), sugerindo que os inibidores seletivos da COX-2 podem ter uma nova indicação terapêutica. A identificação das duas isoformas de COX, citadas acima, levou ao desenvolvimento de inibidores seletivos de COX-2, que foram lançados com menores efeitos colaterais, uma vez que as prostaglandinas gastroprotetoras produzidas via COX-1 são poupadas. Estudos observacionais mostram riscos cardiovasculares aumentados dentro de semanas de tratamento com inibidores da COX-2 e altas doses de anti-inflamatórios não esteroidais, além do naproxeno, que é a alternativa mais segura. Os inibidores da COX são medicamentos que devem ser usados intermitentemente, na menor dosagem e especialmente entre indivíduos com risco cardiovascular aumentado (STILLER *et al.*, 2022). Esses achados sugerem que COX-2, além de desempenhar um papel chave na fisiopatologia da inflamação e da carcinogênese, também está envolvida na manutenção de funções fisiológicas essenciais no sistema cardiovascular e no rim (MEAGHER, 2004; MESA *et al.*, 2012).

As principais alterações inflamatórias observadas na periodontite são: eritema gengival, edema e reabsorção óssea, mediadas por ações diretas das PG, particularmente aquelas da série E (PGE2) (CHOI *et al.*, 2005). De fato, estudos sugerem que a concentração de PGE- 2 no fluido gengival pode ser utilizada como um marcador da periodontite (CHOI *et al.*, 2005). Ainda, as PGs estão envolvidas no recrutamento de osteoclastos estimulados por IL-1, podendo afetar as células progenitoras dos mesmos, além de promover sua diferenciação (WANG *et al.*, 2005; PESEVSKA *et al.*, 2017). Além disso, alguns autores sugerem que o principal efeito de PGE2 sobre a reabsorção é através da regulação positiva do receptor ativador do NF- kB, expressão do ligante RANKL e pela inibição da expressão da OPG em células osteoblásticas (BLACKWELL *et al.*, 2010). Ademais, atividades de remodelação e deslocamento dentário estão envolvidas na ocorrência de um processo inflamatório na região do periodonto, em resposta às forças ortodônticas, bem como aparelhos, fios ou bráquetes. Mediadores inflamatórios, como prostaglandinas (PGs), interleucinas (ILs; IL-1, -6, -17), a superfamília do fator de necrose tumoral (TNF) - α e o ativador do receptor do fator nuclear (RANK)/ligante RANK (RANKL) A /osteoprotegerina (OPG) está aumentada no ligamento periodontal (LPD) durante a movimentação dentária ortodôntica. (YAMAGUCHI *et al.*, 2021).

Uma das maneiras de se inibir a síntese de PG é através da inibição da COX pelos AINEs. Esses agentes são usados como adjuvantes na terapia periodontal, e alguns autores sugerem que a capacidade dos AINEs de reduzir a reabsorção óssea da periodontite se deve à inibição de PGE2. Neste sentido, nosso grupo demonstrou que indometacina (inibidor não seletivo da COX) e meloxicam (inibidor preferencial de COX-2) reduziram a perda óssea alveolar em um modelo de periodontite em ratos (BEZERRA *et al.*, 2000). Embora a reabsorção óssea pareça ser reduzida pelos AINEs, sua completa

inibição não acontece (PAQUETTE *et al.*, 2000). Essa observação está de acordo com as evidências que implicam outros mediadores (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17) na fisiopatologia da periodontite, os quais são frequentemente dependentes da presença de PGE2, sugerindo que a atuação conjunta desses mediadores deve ser mais importante que a ação isolada de cada um desses (RUWANPURA *et al.*, 2004). De forma interessante, demonstrou-se que IL-1 β induz a produção de PGE2 em fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo, o que levaria à expressão e ativação de genes para MMP. Se a produção de PGE2 é inibida, não haveria efeitos sobre a expressão dos genes das MMP. Este pode ser um mecanismo pelo qual os AINES retardariam a degradação de osso e colágeno (WANG *et al.*, 2005; de ARAÚJO JUNIOR *et al.*, 2013).

De acordo com Grenier *et al.* (2002), os AINES inibem a formação de prostaglandinas, incluindo a PGE2. O nível de PGE2 tem sido observado aumentado na periodontite comparado com pacientes saudáveis, mas os estudos mostraram um aumento na perda de massa óssea e risco de fratura em pacientes que usaram AINES (RICHARDS *et al.*, 2006; VESTERGAARD *et al.*, 2012). Outro AINE, celecoxib (inibidor da COX-2), pode ser um tratamento adjuvante eficaz em conjunto com raspagem e alisamento radicular para reduzir progressiva perda de inserção em indivíduos com periodontite crônica. O efeito benéfico da droga persistiu até aos 6 meses pós-administração. No entanto, dado o aumento de riscos cardiovasculares associados com o uso desta droga, vem sendo utilizada sob estrita observação às diretrizes de dosagem e administração (YEN *et al.*, 2008). Vários tratamentos e estratégias têm sido desenvolvidos para atingir a resposta do hospedeiro na periodontite. Os inibidores de MMP, tais como doxiciclina (GAPSKI *et al.*, 2004), e inibidores farmacológicos de NF- κ B e p38 estão sendo ativamente desenvolvidos para gerenciar doenças ósseas inflamatórias (ADAMS *et al.*, 2001).

REFERENCIAS

- ADAMS, J. L.; BADGER, A. M.; KUMAR, S.; LEE, J. C. **MAP kinase: molecular target for the inhibition of pro-inflammatory cytokines.** Progress in medicinal chemistry, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 1-60, May 2001.
- ALGATE, K., HAYNES, D. R.; BARTOLD, P. M.; CROTTI, T. N.; CANTLEY, M. D. **The effects of tumour necrosis factor- α on bone cells involved in periodontal alveolar bone loss; osteoclasts, osteoblasts and osteocytes.** Journal of periodontal research, Nova Jersey, v. 51, n. 5, p. 549-566, Dec. 2016.
- AMALIYA, A.; LAINE, M. L.; DELANGHE, J. R.; LOOS, B. G.; VAN WIJK, A. J.; VAN DER VELDEN, U. **Java project on periodontal diseases: periodontal bone loss in relation to environmental and systemic conditions.** Journal of clinical periodontology, Nova Jersey, v. 42, n. 4, p. 325-332, Feb. 2015.
- ANDIA, D. C.; LETRA, A.; CASARIN, R. C. V.; CASATI, M. Z.; LINE, S. R. P.; DE SOUZA, A. P. **Genetic analysis of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 58, n. 2, p. 211-217, Feb. 2013.

ARANHA, A. M. F., REPEKE, C. E., GARLET, T. P., VIEIRA, A. E., CAMPANELLI, A. P., TROMBONE, A. P. F., LETRA, A.; SILVA, R. M.; GARLET, G. P. **Evidence supporting a protective role for th9 and th22 cytokines in human and experimental periapical lesions.** Journal of endodontics, Chicago, v. 39, n. 1, p. 83-87, Jan. 2013.

BALTACIOĞLU, Esra et al. **Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?** Journal of periodontology, v. 85, n. 10, p. 1432-1441, 2014.

BENAKANAKERE, M.; KINANE, D. F. **Innate cellular responses to the periodontal biofilm.** Periodontal Disease, [s.l.], v.15, n. 1, p. 41-55, 2012.

BENDRE, M. S.; MONTAGUE, D. C.; PEERY, T.; AKEL, N. S.; GADDY, D.; SUVA, L. J. **Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease.** Bone, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 28–37, July 2003.

BEZERRA, M. M.; DE LIMA, V.; ALENCAR, V. B.; VIEIRA, I. B.; BRITO, G. A. C.; RIBEIRO, R. A.; ROCHA, F. A. C. **Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition Prevents Alveolar Bone Loss.** Journal of periodontology, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1009-1014, June 2000.

BLACKWELL, K. A.; RAISZ, L. G.; PILBEAM, C. C. **Prostaglandins in bone: bad cop, good cop?** Trends in Endocrinology & Metabolism, [s.l.], v. 21, n. 5, p. 294-301, May 2010.

BOCH, J. A.; WARA-ASWAPATI, N.; AURON, P. E. **CONCISE review biological: interleukin 1 signal transduction—current concepts and relevance to periodontitis.** Journal of dental research, Michigan, v. 80, n. 2, p. 400-407, Feb. 2001.

CETINKAYA, B.; GUZELDEMIR, E.; OGUS, E.; BULUT, S. **Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis.** Journal of periodontology, Chicago, v. 84, n. 1, p. 84-93, Jan. 2013.

CHANG, P. C.; CHAO, Y. C.; HSIAO, M. H.; CHOU, H. S.; JHENG, Y. H.; YU, X. H.; LEE, N.; YANG, C.; LIU, D. M. **Inhibition of Periodontitis Induction Using a Stimuli-Responsive Hydrogel Carrying Naringin.** Journal of periodontology, Chicago, v. 88, n. 2, p. 190-196, Feb. 2017.

CHOI, B. K.; MOON, S. Y.; CHA, J. H.; KIM, K. W.; YOO, Y. J. **Prostaglandin E2 is a main mediator in receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-dependent osteoclastogenesis induced by Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Treponema socranskii.** Journal of periodontology, Chicago, v. 76, n. 5, p. 813-820, May 2005.

COCHRAN, D. L. **Inflammation and bone loss in periodontal disease.** Journal of periodontology, Chicago, v. 79, n. 8S, p. 1569-1576, Aug. 2008.

CORTÉS-VIEYRA, R.; ROSALES, C.; URIBE-QUEROL, E. **Neutrophil functions in periodontal homeostasis.** Journal of immunology research, [s.l.], v. 2016, n. 1, p. 1-9, Feb. 2016.

DAHIYA, Parveen et al. **Reactive oxygen species in periodontitis.** Journal of Indian Society of Periodontology, v. 17, n. 4, p. 411, 2013.

DE ARAÚJO JÚNIOR, R. F.; SOUZA, T. O.; DE MEDEIROS, C. A. X.; DE SOUZA, L. B.; DE LOURDES FREITAS, M.; DE LUCENA, H. F.; ALVES, M. S. C. F.; DE ARAÚJO, A. A. **Carvedilol decrease IL-1 β and TNF- α , inhibits MMP-2, MMP-9, COX-2, and RANKL expression, and up-regulates OPG in a rat model of periodontitis.** PLoS One, California, v. 8, n. 7, p. e66391, July 2013.

DEFORGE, L. E.; FANTONE, J. C.; KENNEY, J. S.; REMICK, D. G. **Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood.** The Journal of clinical investigation, [s.l.], v. 90, n. 5, p. 2123-2129, Nov. 1992.

DEGUCHI, T.; ALANNE, M. H.; FAZELI, E.; FAGERLUND, K. M.; PENNANEN, P.; LEHENKARI, P.; HANNINEN, P. E.; PELTONEN, J.; NÄREOJA, T. **In vitro model of bone to facilitate measurement of adhesion forces and super-resolution imaging of osteoclasts.** Scientific reports, Londres, v. 6, n. 1, p. 22585, Mar. 2016

DINARELLO, C. A. **Biology of interleukin 1.** The FASEB Journal, Maryland, v. 2, n. 2, p. 108-115, Feb. 1988.

FERES, M.; TELES, F.; TELES, R.; FIGUEIREDO, L. C.; FAVERI, M. **The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth.** Periodontology 2000, Copenhagen, v. 72, n. 1, p. 30-53, Aug. 2016.

FRANKE, A.; BALSCHUN, T.; KARLSEN, T. H.; SVENTORAITYTE, J.; NIKOLAUS, S.; MAYR, G.; DOMINGUES, F. S.; ALBRECHT, M.; NOTHNAGEL, M.; ELLINGHAUS, D.; SINA, C.; ONNIE, C.; WEERSMA, R. K.; STOKKERS, P. C. F.; WIJMENGA, C.; GAZOULI, M.; STRACHAN, D.; V, W. L.; VERMEIRE, S.; RUTGEERTS, P.; ROSENSTIEL, P.; KRAWCZAK, M.; VATN, M. H. **Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility.** Nature genetics, [s.l.], v. 40, n. 11, p. 1319, Oct. 2008.

FROST, Deanna Baker. **Systemic Lupus Erythematosus—Basic, Applied, and Clinical Aspects.** 2016.

GAPSKI, R.; BARR, J. L.; SARMENT, D. P.; LAYHER, M. G.; SOCRANSKY, S. S.; GIANNOBILE, W. V. **Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial.** Journal of periodontology, Chicago, v. 75, n. 3, p. 441-452, Mar. 2004.

GASNER, Noah S.; SCHURE, Ryan S. **Periodontal disease.** In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2023.

GEORGIU, A. C. et al. **Reactive oxygen species can be traced locally and systemically in apical periodontitis: A systematic review.** Archives of Oral Biology, v. 129, p. 105167, 2021.

GOES, P.; MELO, I. M.; DUTRA, C. S.; LIMA, A. P. S.; LIMA, V. **Effect of alendronate on bone-specific alkaline phosphatase on periodontal bone loss in rats.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 57, n. 11, p. 1537-1544, Nov. 2012.

GOLDRING, S. R.; PURDUE, P. E.; CROTTI, T. N.; SHEN, Z.; FLANNERY, M. R.; BINDER, N. B.; ROOS, F. P.; MCHUGH, K. P. **Bone remodelling in inflammatory arthritis.** Annals of the Rheumatic Diseases, Londres, v. 72, n. 2, p. 525. 2013

GOMES, Paulo Roberto Carneiro et al. **Salivary biomarkers present in patients with periodontitis without clinical distinction: findings from a meta-analysis.** Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, v. 28, n. 5, p. e457, 2023.

GRAVES, D. **Cytokines that promote periodontal tissue destruction.** Journal of periodontology, Chicago, v. 79, n. 8S, p. 1585-1591, Aug. 2008.

GRAVES, D. T. OATES, T. GARLET, G. P. **Review of steoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions.** Journal of oral microbiology, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 5304, Jan. 2011.

GRENIER, D.; PLAMONDON, P.; SORSA, T.; LEE, H. M.; MCNAMARA, T.; RAMAMURTHY, N. S.; GOLUB, L. M.; MAYRAND, D. **Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives.** Journal of periodontology, Chicago, v. 73, n. 1, p. 79-85, 2002.

GUL, S. S.; DOUGLAS, C. W.; GRIFFITHS, G. S.; RAWLINSON, A. **A pilot study of active enzyme levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontal disease.** Journal of clinical periodontology, Nova Jersey, v. 43, n. 8, p. 629-636, Apr. 2016.

HAJISHENGALLIS, George. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nature reviews immunology, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J.; GRAVES, D. T. **The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease.** Virulence, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 229-235, Nov. 2015.

HAJISHENGALLIS, George. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nature reviews immunology, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015.

HAN, Y. K.; JIN, Y.; MIAO, Y. B.; SHI, T.; LIN, X. P. Improved RANKL production by memory B cells: **A way for B cells promote alveolar bone destruction during periodontitis.** International immunopharmacology, [s.l.], v. 64, n. 1, p. 232-237, Nov. 2018.

HIRANO, Y.; AZIZ, M.; YANG, W. L.; WANG, Z.; ZHOU, M.; OCHANI, M.; KRADER, A.; WANG, P. **Neutralization of osteopontin attenuates neutrophil migration in sepsis-induced acute lung injury.** Critical Care, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 53, Feb. 2015.

HIROHATA, N.; AIZAWA, S.; KOMINE-AIZAWA, S. **Periodontitis and systemic disorders.** Journal of Nihon University Medical Association; Nihon, v. 73, n. 1, p. 211-218, 2014.

HUSSAIN, M.; STOVER, C. M.; DUPONT, A. P. **gingivalis in periodontal disease and atherosclerosis—scenes of action for antimicrobial peptides and complement.** Frontiers in immunology, Bethesda, v. 6, n. 1, p. 45, Feb. 2015.

KARIMBUX, N. Y.; SARAIYA, V. M.; ELANGOVAN, S.; ALLAREDDY, V.; KINNUNEN, T.; KORNMAN, K. S.; DUFF, G. **Winterleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis.** Journal of Periodontology, Chicago, v. 83, n. 11, p. 1407-1419, Nov. 2012.

KAWAI, T.; MATSUYAMA, T.; HOSOKAWA, Y.; MAKIHIRA, S.; SEKI, M.; KARIMBUX, N. Y.; GONCALVES, R. B.; VALVERDE, P.; DIBART, S.; LI, Y. P.; MIRANDA, L. A. **B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease.** The American journal of pathology, Filadélfia, v. 169, n. 3, p. 987-998, Sept. 2006.

KHALIGHINEJAD, N.; AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; MICKEL, A. **Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study.** Journal of endodontics, Chicago, v. 43, n. 10, p. 1611-1614, July 2017.

KINANE, D. F.; PODMORE, M.; EBERSOLE, J. **Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents.** Periodontol 2000, Copenhagen, v.26, n. 1, p.54-91, Aug. 2001.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. **Periodontal diseases.** Nature Reviews Disease Primers, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 17038, June 2017.

KINNEY, J. S.; RAMSEIER, C. A.; GIANNOBILE, W. V. **Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis.** Annals of the New York Academy of Sciences, New York, v. 1098, n. 1, p. 230-251, Apr. 2007.

LIMA, V.; VIDAL, F. D.; ROCHA, F. A. C.; BRITO, G. A. C.; RIBEIRO, R. A. **Effects of tumor necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats.** Journal of periodontology, Chicago, v. 75, n. 1, p. 162-168, Jan. 2004.

LOO, W. T.; FAN, C. B.; BAI, L. J.; YUE, Y.; DOU, Y. D.; WANG, M.; LIANG, H.; CHEUNG, M. N.; CHOW, L. W.; LI, J. L.; TIAN, Y.; QING, L. **Gene polymorphism and protein of human pro-and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients.** Journal of translational medicine, [s.l.], v. 10, n. 1, p. S8, Sept. 2012.

LOPES, C.; BARROSO, R. F. F.; BURBANO, R. M. R.; GARCIA, P. A.; PINTO, P. D. D. C.; SANTOS, N. P. C. D.; SANTOS, S. E. B.; Ribeiro-Dos-Santos, A. K. C. **Effect of ancestry on interleukin-10 haplotypes in chronic periodontitis.** Frontiers In Bioscience, [s.l.], V. 9, n. 1, p. 276-285, June 2017.

MARSHALL, J. C. **Neutrophils in the pathogenesis of sepsis.** Critical care medicine, [s.l.], v. 33, n. 12, p. S502-S505, Dec. 2005.

MCCARTHY, S. M.; BOVE, P. F.; MATTHEWS, D. E.; AKAIKE, T.; VAN DER VLIET, A. **Nitric oxide regulation of MMP-9 activation and its relationship to modifications of the cysteine switch.** Biochemistry, Washinton, v. 47, n. 21, p. 5832-5840, May 2008.

MCCUAIG, R.; WONG, D.; GARDINER, F. W.; RAWLINSON, W.; DAHLSTROM, J. E.; ROBSON, S. **Periodontal pathogens in the placenta and membranes in term and preterm birth.** Placenta, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 40-43, Aug. 2018.

MEAGHER, E. A. **Cardiovascular and renovascular implications of COX-2 inhibition.** Current pharmaceutical design, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 603-611, Feb. 2004.

MENEZES, A. M. A.; DE SOUZA, G. F. P.; GOMES, A. S.; CARVALHO LEITÃO, R. F.; DE ALBUQUERQUE RIBEIRO, R.; DE OLIVEIRA, M. G.; DE CASTRO BRITO, G. A. **Nitrosoglutathione Decreases Inflammation and Bone Resorption in Experimental Periodontitis in Rats.** Journal of Periodontology, Chicago, v. 83, n. 1, p. 514-521, Apr. 2012.

MENEZES, A. M.; ROCHA, F. A. C.; CHAVES, H. V.; CARVALHO, C. B.; RIBEIRO, R. A.; BRITO, G. A. C. **Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats.** Journal of periodontology, Chicago, v. 76, n. 11, p. 1901-1909, Nov. 2005.

MESA, F.; AGUILAR, M.; GALINDO-MORENO, P.; BRAVO, M.; O'VALLE, F. **Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss.** Journal of periodontology, Chicago, v. 83, n. 12, p. 1538-1545, Dec. 2012.

MOGI, M.; OTOGOTO, J.; OTA, N.; INAGAKI, H.; MINAMI, M.; KOJIMA, K. **Interleukin 1 β , interleukin 6, β 2-microglobulin, and transforming growth factor- α in gingival crevicular fluid from human periodontal disease.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 44, n. 6, p. 535-539, June 1999.

MOULTON, V. R. Chapter 17-cytokines. Systemic Lupus Erythematosus, p. 137-141, 2016.

NAKASHIMA, T.; HAYASHI, M.; FUKUNAGA, T.; KURATA, K.; OH-HORA, M.; FENG, J. Q.; BONEWALD, L.F.; KODAMA, T.; WUTZ, A.; WAGNER, E.; PENNINGER, J. M. **Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression.** Nature medicine, [s.l.], v. 17, n. 10, p. 1231, Sept. 2011.

NAVARRO, V. P.; NELSON-FILHO, P.; SILVA, L. A. B.; FREITAS, A. C. **A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal.** Revista de Odontologia da UNESP, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 233-38, 2006.

- PAQUETTE, D. W.; WILLIAMS, R. C. **Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 24, n. 1, p. 239-252, Jan. 2000.
- PESEVSKA, S.; GJORGOSKI, I.; IVANOVSKI, K.; SOLDATOS, N. K.; ANGELOV, N. **The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients.** *Lasers in medical science*, [s.l.], v. 32, n. 7, p. 1463-1468, May. 2017.
- RICHARDS, J. B.; JOSEPH, L.; SCHWARTZMAN, K.; KREIGER, N.; TENENHOUSE, A.; GOLTZMAN, D. **The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone mineral density: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study.** *Osteoporosis international*, [s.l.], v. 17, n. 9, p. 1410-1419, Sept. 2006.
- ROMANDINI, M.; LAFORÍ, A.; ROMANDINI, P.; BAIMA, G.; CORDARO, M. **Periodontitis and Platelet Count: a new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases.** *Journal of clinical periodontology*, Nova Jersey, v. 45, n.11, p. 1299-1310, Aug. 2018.
- RUWANPURA, S.M.P.M., NOGUCHI, K., ISHIKAWA, I. **Prostaglandin E2 Regulates Interleukin-1b-induced Matrix Metalloproteinase-3 Production in Human Gingival Fibroblasts.** *Journal of Dental Research*, Michigan, v. 83, n. 3, p. 260-5, 2004.
- SAJADI, M.; SHAHMOHAMMADI, A.; MAHMAZI, S.; BASHIRI, H.; BAVANDPOUR, M.; YARI, K. **Study of association between interleukin-8– 845 T/C and+ 781 C/T polymorphisms with periodontitis disease among population from Western Iran.** *Molecular biology reports*, [s.l.], v. 45, n. 5, p. 1-6, Nov. 2018.
- SAMPATH, Chethan et al. **Porphyromonas gingivalis infection alters Nrf2-phase II enzymes and nitric oxide in primary human aortic endothelial cells.** *Journal of periodontology*, v. 92, n. 7, p. e54-e65, 2021.
- SARAIVA, G. L.; LAZARETTI-CASTRO, M. **Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, Nova Jersey, v.46, n. 1, p.72-26, Feb. 2002.
- SCAREL-CAMINAGA, R. M.; TREVILATTO, P. C.; SOUZA, A. P.; BRITO, R. B.; CAMARGO, L. E.; LINE, S. R. **Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis.** *Journal of clinical periodontology*, Nova Jersey, v. 31, n. 6, p. 443-448, Apr. 2004.
- SCHETT, G. GRAVALLESE, E. **Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment.** *Nature Reviews Rheumatology*, [s.l.], v. 8, n. 11, p. 656, Sept. 2012.
- SHI, Lixi et al. **Crosstalk between reactive oxygen species and Dynamin-related protein 1 in periodontitis.** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 172, p. 19-32, 2021.
- SLOTS, J. **Periodontology: past, present, perspectives.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 62, n. 1, p. 7-19, Apr. 2013.
- SODEK, J.; MCKEE, M. D. **Molecular and cellular biology of alveolar bone.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 24, n. 1, p. 99-126, Jan. 2000.
- SORSA, T.; GURSOY, U. K.; NWHATOR, S.; HERNANDEZ, M.; TERVAHARTIALA, T.; LEPPILAHTI, J.; GURSOY, M.; KONONEN, E.; EMINGIL, G.; PUSSINEN, P. L.; MÄNTYLÄ, P. **Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 70, n. 1, p. 142-163, Dec. 2016.

SOUSA, L. H.; LINHARES, E. V.; ALEXANDRE, J. T.; LISBOA, M. R.; FURLANETO, F.; FREITAS, R.; RIBEIRO, I.; VAL, D.; MARQUES, M.; CHAVES, H. V.; MARTINS, C.; BRITO, G. A. C.; GOES, P. **Effects of atorvastatin on periodontitis of rats subjected to glucocorticoid-induced osteoporosis.** Journal of periodontology, Chicago, v. 87, n. 10, p. 1206-1216, May 2016.

TAT, S. K.; PELLETIER, J. P.; VELASCO, C. R.; PADRINES, M.; MARTEL-PELLETIER, J. **New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target?** The Keio journal of medicine, [s.l.], v. 58, n. 1, p. 29-40, 2009.

TEIXEIRA, A. H.; FREIRE, J. M.; DE SOUSA, L. H.; PARENTE, A. T.; DE SOUSA, N. A.; ARRIAGA, A.; SILVA, S. R. L.; MELO, I. M.; SILVA, I. I. C.; PEREIRA, K. M. A.; GOES, P.; COSTA, J. J. N.; CRISTINO-FILHO, C.; PINTO, V. P. T.; CHAVES, H. V.; BEZERRA, M. M. **Stemodia maritima L. extract decreases inflammation, oxidative stress, and alveolar bone loss in an experimental periodontitis rat model.** Frontiers in physiology, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 988, Dec. 2017.

TENG, Y. A. **The role of acquired immunity and periodontal disease progression.** Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 237-252, July 2003.

THOMSON, W. M.; SHEIHAM, A.; SPENCER, A. J. **Sociobehavioral aspects of periodontal disease.** Periodontology 2000, Copenhagen, v. 60, n. 1, p. 54-63, Aug. 2012.

TOMOFUJI, Takaaki et al. Periodontitis and increase in circulating oxidative stress. Japanese Dental Science Review, v. 45, n. 1, p. 46-51, 2009.

TRIVEDI, Shilpa; LAL, Nand. Antioxidant enzymes in periodontitis. Journal of oral biology and craniofacial research, v. 7, n. 1, p. 54-57, 2017..

TROIANO, Giuseppe et al. Orofacial granulomatosis: clinical signs of different pathologies. Medical Principles and Practice, v. 24, n. 2, p. 117-122, 2015.

TSAI, C. C. et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. Journal of periodontal research, v. 40, n. 5, p. 378-384, 2005

VAN'T HOF, R. J.; RALSTON, S. H. **Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity.** Journal of Bone and Mineral Research, [s.l.], v. 12, n. 11, p. 1797-1804, Dec.1997.

VESTERGAARD, P.; HERMANN, P.; JENSEN, J. E.; EIKEN, P.; MOSEKILDE, L. **Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS).** Osteoporosis International, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 1255-1265, June 2012.

VITKOV, Ljubomir et al. **Neutrophils orchestrate the periodontal pocket.** Frontiers in Immunology, v. 12, p. 788766, 2021.

WANG, X.; BI, Z.; CHU, W.; WAN, Y. **IL-1 receptor antagonist attenuates MAP kinase/AP-1 activation and MMP1 expression in UVA-irradiated human fibroblasts induced by culture medium from UVB-irradiated human skin keratinocytes.** International journal of molecular medicine, [s.l.], v. 16, n. 6, p. 1117-24, Dec. 2005.

WANG, Yan; HUANG, Xiangdao; HE, Fuming. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. Experimental and Therapeutic Medicine, v. 18, n. 5, p. 3929-3935, 2019.

WINNING, L.; LINDEN, G. J. **Periodontitis and systemic disease.** BDJ Team, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 15163, 2015.

YEN, C. A.; DAMOULIS, P. D.; STARK, P. C.; HIBBERD, P. L.; SINGH, M.; PAPAS, A. S. **The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis.** Journal of periodontology, Chicago, v. 79, n. 1, p. 104-113, Jan. 2008.

YOSHIMURA, A.; HARA, Y.; KANEKO, T.; KATO, I. **Secretion of IL-1 β , TNF- α , IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria.** Journal of periodontal research, Copenhagen, v. 32, n. 3, p. 279-286, Apr. 1997.

ZHANG, J. M.; AN, J. **Cytokines, inflammation and pain.** International nesthesiology clinics, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 27, Apr. 2007.

ZHANG, N.; XU, Y.; ZHANG, B.; ZHANG, T.; YANG, H.; ZHANG, B.; FENG, Z.; ZHONG, D. **Analysis of interleukin-8 gene variants reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for chronic periodontitis in the Han population.** PloS one, California, v. 9, n. 8, p. e104436, Aug. 2014.

ZHANG, Q.; CHEN, B.; YAN, F.; GUO, J.; ZHU, X.; MA, S.; YANG, W. **Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases.** BioMed research international, [s.l.], v. 2014, [S.n.], p. 1-5, Feb. 2014.

ZHAO, B. **TNF and bone remodeling.** Current osteoporosis reports, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 126-134, June 2017.

ZHOU, X.; ZHANG, W.; LIU, X.; ZHANG, W.; LI, Y. **Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 60, n. 4, p. 667-674, Nov. 2015