

PESQUISA EM SAÚDE BUCAL: O CONSUMO DE DIETAS RICAS EM GORDURA E AS DOENÇAS ORAIS OSTEOLÍTICAS

Acceptance date: 03/06/2024

Ricardo Barbosa Lima

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0001-5274-4800>

Ana Paula Gomes e Moura

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0001-8160-0013>

Aluísio Eustáquio de Freitas Miranda Filho

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-1348-322X>

Lisa Danielly Curcino Araujo

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0003-0014-6715>

Alana Cândido Paulo

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-7119-4039>

Marília Pacífico Lucisano

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-6866-0561>

Paulo Nelson Filho

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0001-8802-6480>

Léa Assed Bezerra da Silva

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-0230-1347>

Raquel Assed Bezerra da Silva

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto - São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-0230-1347>

RESUMO: A conexão entre dietas ricas em gorduras e doenças orais imunomediadas, como aquelas que envolvem os tecidos periodontais que suportam os elementos dentais, tem sido objeto de estudo em pesquisas odontológicas recentes. Em síntese, as evidências contemporâneas indicam que a ingestão excessiva de gordura pela dieta pode desencadear respostas inflamatórias sistêmicas que afetam a saúde bucal, considerando o processo de saúde-doença, além da obesidade e da síndrome metabólica associadas. A inflamação crônica associada à dieta rica em gordura compromete a resposta imunológica local na cavidade oral, predispondo os indivíduos à inflamação exacerbada e reabsorção de estruturas ósseas da cavidade oral. As interações celulares e moleculares frequentemente resultam em níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, além de uma maior expressão de mediadores da reabsorção óssea, como RANKL. Entretanto, embora o estado da arte esteja avançado em relação à periodontite, ainda existem lacunas em relação à periodontite apical. Este capítulo detalha as interações relacionadas à patogênese de doenças orais osteolíticas (periodontite e periodontite apical) e o consumo de dietas ricas em gorduras, apontando os avanços e as perspectivas que ainda necessitam ser exploradas em novas pesquisas.

PALAVRAS-CHAVE: gorduras na dieta; dislipidemia; periodontite; lesão periapical; citocinas; reabsorção óssea.

HEALTH RESEARCH IN DENTISTRY: THE CONSUMPTION OF HIGH-FAT DIETS AND OSTEOLYTIC ORAL DISEASES

ABSTRACT: The connection between high-fat diets and immunomediated oral diseases, such as those involving periodontal tissues supporting dental elements, has been the subject of recent dental research. In summary, contemporary evidence suggests that excessive fat intake through diet can trigger systemic inflammatory responses that affect oral health, considering the health-disease process, as well as associated obesity and metabolic syndrome. Chronic inflammation associated with a high-fat diet affects the local immune response in the oral cavity, predisposing individuals to exacerbated inflammation and bone resorption in the oral cavity. Cellular and molecular interactions often result in elevated levels of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6, along with increased expression of bone resorption mediators like RANKL. However, while the state of the art is advanced regarding periodontitis, there are still gaps regarding apical periodontitis. This chapter details the interactions related to the pathogenesis of osteolytic oral diseases (periodontitis and apical periodontitis) and the consumption of high-fat diets, pointing out advances and perspectives that still need to be explored in further research.

KEYWORDS: dietary fats; dyslipidemia; periapical lesion; cytokines; bone resorption.

Na interface entre a saúde bucal e sistêmica dos indivíduos, aspectos nutricionais (bioquímicos e metabólicos) e seus efeitos no processo saúde-doença são amplamente investigados. Considera-se, numa visão ampla, que o consumo apropriado de nutrientes necessários para as atividades metabólicas do organismo (*e.g.* carboidratos, proteínas e gorduras) desempenha um fator crítico para a regulação das funções fisiológicas dos órgãos e sistemas. Para a saúde bucal, no campo da Odontologia, a relação com os

aspectos nutricionais pode ser observada em diferentes perspectivas, como o consumo de alimentos com alto teor de açúcares e a cárie dentária, a ingestão de bebidas ácidas e a erosão dentária, carências nutricionais e atrasos no desenvolvimento das estruturas orofaciais e outros. Além desses exemplos, destaca-se a relação entre a dieta (padrão de consumo alimentar) e as doenças imunomediadas, de base inflamatória, como as doenças periodontais (NAJEEB et al., 2016; GONDIVKAR et al., 2019; ISOLA, 2020).

As doenças periodontais são causadas por microrganismos da cavidade bucal e afetam os tecidos de suporte dentário, como o ligamento periodontal e o osso alveolar, resultando em inflamação e reabsorção óssea. Embora fatores genéticos e ambientais desempenhem papel relevante na etiopatogenia deste grupo de doença, a manutenção da saúde periodontal está relacionada, para além da higiene, com uma dieta equilibrada. Sabe-se que a presença de periodontite se relaciona com outras doenças que envolvem o padrão de consumo alimentar, como a obesidade, visto que parâmetros relacionados a esta condição, como o acúmulo de gordura visceral e o elevado índice de massa corporal (IMC), podem estar correlacionados com piores índices relacionados às doenças periodontais, seja em relação ao desenvolvimento ou à sua gravidade (NAJEEB et al., 2016; MARTINEZ-HERRERA; SILVESTRE-RANGIL; SILVESTRE, 2017; GONDIVKAR et al., 2019).

A conexão entre a obesidade e as doenças periodontais permanece sob investigação. Atualmente, compreende-se que a obesidade alimentar envolve o acúmulo anormal e excessivo de gordura corporal devido à uma dieta desbalanceada, caracterizada como uma condição inflamatória crônica e sistêmica, que pode afetar diversos órgãos, incluindo o coração, fígado, cérebro e pâncreas. Além disso, há uma relação entre o tecido adiposo e o sistema imune, visto que a obesidade pode contribuir para a liberação desregulada de citocinas inflamatórias pelas células desse tecido. Investigações experimentais em ratos já demonstraram que o consumo em dietas ricas em gordura induz obesidade e que esta pode atuar sinergicamente com as doenças periodontais na inflamação sistêmica e desregulação metabólica (JEPSEN et al., 2020; GOMES-FILHO et al., 2021; IWASHITA et al., 2021).

Ademais, Hegde et al. (2019) observaram que, ao comparar indivíduos com doença periodontal crônica obesos e não-obesos, a profundidade de sondagem e a perda de inserção periodontal apresentavam parâmetros significativamente piores no grupo com obesidade. Sob a ótica molecular, a conexão entre o consumo de dietas desbalanceadas (especialmente ricas em gorduras), obesidade e doenças periodontais está na base inflamatória compartilhada entre tais condições, uma vez que resultam no aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo com o agravamento de outras doenças de base inflamatória concomitantes no indivíduo (multimorbidade). Embora seja uma relação bidirecional, a obesidade pode exacerbar a inflamação periodontal, conduzindo à reabsorção óssea e progressão das doenças periodontais em indivíduos obesos (JEPSEN et al., 2020; IWASHITA et al., 2021; MARRUGANTI et al., 2023).

Sendo assim, considera-se que avaliar efeitos do consumo de dietas ricas em gordura seja muito relevante para compreender a saúde sistêmica, uma vez que o consumo excessivo de lipídios está diretamente relacionado à obesidade alimentar, dislipidemia e alterações metabólicas, resultando em mudanças na composição corporal, perfil de ácidos graxos, resistência à insulina e acúmulo de gordura visceral (adiposidade), além do metabolismo anormal de glicose. Além disso, considerando a prevalência dos hábitos alimentares e estilo de vida ocidentais, a ocorrência de síndrome metabólica (uma condição que envolve obesidade alimentar, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e resistência à insulina) pela alimentação dos indivíduos está aumentando em todo o mundo, o que reforça a necessidade de abordar os efeitos desta condição na saúde humana (HUANG, 2009; HARIRI; THIBAUT, 2010; CHOI et al., 2015; ZHUHUA et al., 2015; PAN; WANG; PAN, 2021).

No que se refere ao metabolismo humano, o consumo de dietas ricas em gorduras e a absorção intestinal pelos enterócitos resultarão na formação de quilomícrons (grandes moléculas de triglicerídeos associados a moléculas de colesterol e proteínas) e no aumento da quantidade de lipoproteínas no organismo. A dislipidemia relacionada à obesidade alimentar envolve o aumento de triglicerídeos no fígado (hipertrigliceridemia), resultando na produção hepática de ácidos graxos livres e no aumento da quantidade de grandes lipoproteínas de baixa densidade (VLDL), ricas em triglicerídeos (KLOP; ELTE; CASTRO-CABEZAS, 2013; ROCHLANI et al., 2017).

Sob tais condições, a competição pela lipase de lipoproteínas (LPL), uma enzima que promove a lipólise destas moléculas, entre quilomícrons e triglicérides em excesso no fígado inicia o acúmulo de lipídios nesse órgão não-adiposo. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e os quilomícrons circulantes no sangue podem ficar retidos na camada subendotelial vascular, ocasionando processos aterogênicos pela resposta inflamatória mediada pelos monócitos e macrófagos. Além disso, os ácidos graxos livres, aumentados pela síntese de uma grande quantidade de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, podem desencadear a resistência à insulina e aumento da lipogênese hepática, processos importantes no desenvolvimento da síndrome metabólica (KLOP; ELTE; CASTRO-CABEZAS, 2013; ROCHLANI et al., 2017; DIAS et al., 2021). O acúmulo de gordura no fígado é conhecido como esteatose hepática não alcoólica, sendo uma condição que pode levar danos ao órgão, em decorrência da lesão nos hepatócitos, processos inflamatórios e fibrose (POUWELS et al., 2022).

Paralelamente, o consumo de dietas ricas em gordura também afeta a microbiota intestinal, levando à disbiose e favorecendo a ocorrência da síndrome metabólica. A inflamação de baixo grau no intestino induz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como ativação da via do receptor do tipo *Toll 4*, provocando danos à mucosa e permitindo que tais citocinas e produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos (LPS), alcancem a corrente sanguínea e contribuam para o quadro de inflamação sistêmica, podendo afetar o curso

de doenças crônicas imunomediadas. Atualmente, compreende-se que as alterações nas microbiotas são cruciais para o desenvolvimento de diversas doenças, incluindo obesidade e as doenças metabólicas relacionadas, além de constituírem um alvo terapêutico importante para restabelecer a saúde (ARAÚJO et al., 2017; CÂNDIDO; ALFENAS; BRESSAN, 2018; MCCABE et al., 2019; GENG et al., 2022).

Em modelos animais para doença periodontal, o consumo de dietas ricas em gordura esteve associado à disbiose e aumento da microbiota patogênica, aumento do risco de inflamação gengival e doença periodontal, alteração na densidade mineral e maior perda óssea alveolar, demonstrando o impacto desta condição nos desfechos relacionados à uma doença bucal imunomediada e osteolítica (BLASCO-BAQUE et al., 2012; FUJITA; MAKI 2016; BLASCO-BAQUE et al., 2017; VARELA-LÓPEZ et al., 2020). Outras investigações já observaram impactos do consumo de dietas ricas em gordura na movimentação ortodôntica (MARCANTONIO et al., 2021) e na inflamação e diferenciação de osteoclastos na doença periodontal experimental (ZUZA et al., 2018). Além disso, a hiperlipidemia pode estar relacionada com os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 β (interleucina 1 beta) e IL-6 (interleucina 6), em pacientes com doença periodontal (FENTOĞLU et al., 2011; FENTOĞLU et al., 2012; FU et al., 2016).

Na mesma perspectiva, verificou-se que o consumo de dietas ricas em gorduras por modelos animais pode influenciar o processo de remodelação do osso alveolar. Os camundongos expostos à dieta hiperlipídica apresentaram maior contagem de osteoclastos e quantidade reduzida de osteoblastos, justificando a perda óssea acentuada. Em culturas de células *in vitro*, o aumento da osteoclastogênese induzida pelo acúmulo de gordura também já foi observado. Além disso, sabe-se que o aumento sérico de IL-1 β , IL-6 e TNF- α é capaz de propiciar um microambiente inflamatório na medula óssea, induzindo a reabsorção, considerando o aumento da expressão do ligante do receptor do ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e diminuição da expressão de osteoprotegerina (OPG), um padrão molecular classicamente reabsortivo/osteolítico. Adicionalmente, o consumo de dietas ricas em gordura é considerado um fator independente e negativo para as doenças que envolvem as estruturas ósseas (HALADE et al., 2011; MONTALVANY-ANTONUCCI et al., 2018; CAVALLA et al., 2021).

Em paralelo, é possível considerar que síndromes metabólicas provocam uma inflamação sistêmica de baixo grau, o que pode influenciar os desfechos relacionados a outros quadros patológicos, como a osteoartrite. A influência está suportada pelo papel desencadeado pelo sistema imune do hospedeiro, que favorece a produção de citocinas inflamatórias por vários tipos celulares, incluindo adipócitos. O aumento de TNF- α , IL-1 β e IL-6 em indivíduos e animais obesos, caracterizado como uma resposta relacionada aos macrófagos do tecido adiposo, já foi previamente evidenciado (SASAKI et al., 2016; WANG; HE, 2018; MOGHBELI et al., 2021).

Do mesmo modo, a prática de exercício físico pode reduzir a inflamação sistêmica, com redução dos níveis séricos de TNF- α e da perda óssea induzida pelo consumo de gordura em camundongos. Ainda, esses efeitos positivos influenciaram o desenvolvimento da doença periodontal, além de reduzir o peso corporal e melhorar os parâmetros lipídicos dos animais. Tais achados traduzem o impacto da inflamação sistêmica na desregulação metabólica relacionada ao consumo de dietas ricas em gorduras e na reabsorção óssea, evidenciando o efeito do metabolismo sistêmico no curso de doenças bucais imunomediadas (ANDRADE et al., 2018; MCCABE et al., 2019).

O contexto do consumo de dietas ricas em gorduras e sua associação com condições bucais imunomediadas ganha maior complexidade ao considerar o efeito das adipocinas no metabolismo e reabsorção óssea em doenças do tecido periodontal. A obesidade pode aumentar a secreção de adipocinas pelos adipócitos, cujos efeitos biológicos podem modular processos inflamatórios. Investigações prévias demonstraram efeitos controversos das adipocinas no metabolismo ósseo *in vivo*, embora confirmem a resposta das células do tecido ósseo diante destas citocinas (WANG et al., 2014; DESCHNER et al., 2014; MADEL et al., 2021). Do mesmo modo, citocinas liberadas pelas células ósseas, como a osteocalcina, podem influenciar os desfechos relacionados à obesidade em ratos, como regulação negativa de inflamassomas e regulação positiva da proteína carregadora de insulina, reduzindo a resistência a este hormônio. Esta associação contribui para a função endócrina dos tecidos adiposo e ósseo (GUEDES et al., 2018).

Portanto, considerando o estado da arte, uma vez que a relação entre o consumo de dietas ricas em gordura e as doenças periodontais está melhor estabelecida, e considerando as semelhanças observadas entre a patogênese da doença periodontal e a lesão periapical (PEDDIS et al. 2019), estudos recentes buscaram compreender o efeito das dietas hiperlipídicas no processo patológico da periodontite apical induzida em modelos animais experimentais (CONTI et al., 2020; BRASIL et al., 2021; TIBÚRCIO-MACHADO et al., 2021b).

A lesão periapical é uma doença imunomediada usualmente relacionada à contaminação dos sistemas de canais radiculares por microrganismos da cavidade bucal. A infecção do tecido pulpar por bactérias é frequentemente uma consequência de lesões cáries que progridem e expõem a polpa dentária à microbiota bucal. Trata-se de um processo desencadeado pela resposta inflamatória dos tecidos pulpares e periapicais frente aos microrganismos invasores. Quando não tratada, a evolução da contaminação e infecção resulta em necrose tecidual e reabsorção óssea e cementária, levando à formação de uma lesão osteolítica na região periapical (PAULA-SILVA et al., 2020; GALLER et al., 2021; ALMEIDA-JÚNIOR et al., 2023).

A prevalência global de pelo menos um dente com lesão periapical por indivíduo pode ser estimada em até 52%. Entretanto, essa prevalência pode ser ainda maior em indivíduos com doenças sistêmicas quando comparados à indivíduos saudáveis, podendo

ser estimada em até 63% (TIBÚRCIO-MACHADO et al., 2021a). Nesta perspectiva, entende-se que uma periodontite apical não tratada pode ser uma fonte de mediadores inflamatórios sistêmicos, pois os patógenos podem alcançar outros sítios além dos canais radiculares, disseminando o processo infeccioso/inflamatório, cujo impacto em outras doenças imunomediadas deve ser considerado (KARAMIFAR; TONDARI; SAGHIRI, 2020; YE et al., 2023).

Na patogênese da lesão periapical, ocorre o recrutamento de múltiplos tipos celulares e a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, em resposta aos microrganismos e suas toxinas. Estas citocinas, por sua vez, orquestram a resposta imune por mecanismos de sinalização e diferenciação das células em resposta à agressão. Sendo assim, avaliar a relação entre a periodontite apical e doenças sistêmicas imunomediadas é relevante para a compreensão da sua patogênese e tratamento, uma vez que se estabelecem mecanismos moleculares compartilhados entre essas condições. De fato, o aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias configura o mecanismo pelo qual a periodontite apical pode influenciar condições sistêmicas. Equivalentemente, alterações inflamatórias sistêmicas podem tornar o indivíduo mais suscetível a processos infecciosos, como a periodontite apical, com exacerbação da resposta tecidual, resultando em inflamação e reabsorção óssea mais acentuadas (SEGURA-EGEA; MARTÍN-GONZÁLEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015; SASAKI et al., 2016; CINTRA et al., 2018; CINTRA et al., 2021).

Como demonstrado por Chen et al. (2021a), a indução de periodontite apical crônica pode contribuir significativamente para a inflamação sistêmica e afetar negativamente outras estruturas orgânicas por meio de citocinas inflamatórias, como a aorta de ratos *Wistar*. Em seres humanos, Poornima et al. (2021) demonstraram que a instituição do tratamento endodôntico dos canais radiculares de pacientes com periodontite apical pode reduzir os níveis séricos de proteína C reativa, um marcador de risco cardiovascular. Estas investigações confirmam que as doenças bucais imunomediadas, como a periodontite apical, podem afetar o curso de outras condições sistêmicas.

Em conjunto, retomando os efeitos do consumo de dietas ricas em gordura, Conti et al. (2020), Brasil et al. (2021), Tibúrcio-Machado et al. (2021b) e Shrestha, Zhu e Ali (2024) observaram que roedores expostos à dieta hiperlipídica apresentaram piores desfechos relacionados à periodontite apical, uma vez que as lesões periapicais eram significativamente mais extensas quando comparadas ao controle. Além disso, há evidência de densidade mineral óssea reduzida na região mandibular e uma possível associação com infiltrado inflamatório mais severo, bem como alterações em parâmetros metabólicos séricos após o consumo excessivo de lipídios.

Entretanto, diferentemente do que já foi discutido sobre as doenças periodontais, especialmente a periodontite, nenhum estudo avaliou a expressão de mediadores inflamatórios nos tecidos periapicais ao longo da patogênese da periodontite apical, após o consumo da dieta hiperlipídica (e.g. TNF- α , IL-1 β , IL-6, RANKL e OPG), o que

permitiria elucidar prováveis mecanismos moleculares que sustentam e conectam ambas as condições. A literatura é escassa no que se diz respeito à base biológica que conecta a periodontite apical com o consumo de dietas ricas em gordura, incluindo avaliações microscópicas e moleculares abrangentes.

Conti e colaboradores (2020) investigaram primariamente a relação entre periodontite apical (PA) e aterosclerose em ratos, utilizando uma dieta rica em gorduras como parte da indução experimental desta última condição. Do ponto de vista microscópico e molecular, o impacto da intervenção na PA foi examinado em apenas um intervalo de tempo (30 dias após a exposição pulpar), considerando a descrição histopatológica da inflamação e a histomorfometria da lesão periapical. O estudo de Brasil et al. (2021) buscou elucidar o impacto da dieta rica em gordura nas alterações sistêmicas e na progressão da PA. Embora uma análise extensa tenha sido conduzida em relação aos marcadores metabólicos/bioquímicos, além da análise da densidade mineral óssea, os aspectos microscópicos foram semelhantes aos observados por Conti et al. (2020), considerando a descrição histopatológica e a avaliação do infiltrado inflamatório após 21 e 40 dias da progressão da lesão.

Tibúrcio-Machado et al. (2021b) também estiveram alinhados às investigações anteriores, provendo informações extensas sobre alterações metabólicas sistêmicas em modelos murinos provocadas pelo consumo da dieta rica em gordura. Do ponto de vista da PA foi realizada uma análise microscópica com a descrição histopatológica da lesão periapical e do infiltrado inflamatório envolvido, após quatro semanas da exposição pulpar. Por fim, o estudo conduzido por Shrestha, Zhu e Ali (2024), demonstrou, por meio de microtomografia computadorizada dos camundongos, maior área de reabsorção óssea relacionada à lesão periapical, após 30 dias de exposição pulpar, nos grupos expostos à dieta hiperlipídica prévia, em comparação ao grupo controle, corroborando os achados histopatológicos.

Portanto, apesar de serem estudos pertinentes e bem conduzidos, há uma lacuna molecular importante na relação entre a PA e o consumo de dietas hiperlipídicas. Além disso, até o momento, os aspectos histopatológicos não foram avaliados em períodos mais iniciais relacionados à gênese da lesão periapical, o que pode auxiliar na compreensão mais ampla da contribuição da dieta rica em gorduras em processos imunomediados nos tecidos pulpare e periapicais.

Paralelamente ao papel nas doenças periodontais e na obesidade, as citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 também atuam significativamente no processo inflamatório relacionado à periodontite apical, favorecendo a progressão da lesão periapical pela indução da perda óssea, além de influenciar clinicamente a sintomatologia (TNF- α e IL-6) (STEEVE et al., 2004; PRŠO et al., 2007; JAKOVLJEVIC et al., 2014; CINTRA et al., 2016; YANG et al., 2018). IL-6 é uma citocina multifuncional, secretada por uma variedade de células, incluindo neutrófilos e macrófagos. Em lesões periapicais, a IL-6 pode atuar na reabsorção óssea, aumentando a atividade osteoclástica (AZUMA et al., 2014; SILVA et al., 2019).

TNF- α , por sua vez, é reconhecida como uma das mais clássicas citocinas pró-inflamatórias, induzida por patógenos e secretada principalmente por macrófagos e células T em lesões periapicais, desencadeando a diferenciação de osteoclastos e estimulando a reabsorção óssea (BRAZ-SILVA et al., 2019; NIKOLIC et al., 2019; KITAURA et al., 2020). Por fim, IL-1 β também é uma citocina pró-inflamatória frequentemente expressa em lesões periapicais, que estimula a diferenciação de osteoclastos, sendo capaz de modular a atividade osteolítica (CHENG et al., 2020; GUAN et al., 2020; CHEN et al., 2021b). Além dessas citocinas, a avaliação da proporção RANKL-OPG é outra perspectiva primordial para compreender a osteólise associada ao consumo das dietas ricas em lipídios nos tecidos periapicais, uma vez que atuam como marcadores fundamentais da reabsorção óssea na PA, seja aumentando ou inibindo esse processo, respectivamente (CAVALLA et al., 2021).

Ademais, vale destacar que três outros estudos associaram a periodontite apical com o consumo de dietas ricas em gordura e melatonina (DOS SANTOS et al., 2023a; DOS SANTOS et al., 2023b; DOS SANTOS et al., 2023c). Em Dos Santos et al. (2023a), considerando somente os desfechos da interface relacionada ao presente tema, o consumo de dietas ricas em gordura não influenciou a expressão de TNF- α e IL-1 β , assim como não houve diferença na quantidade de células positivas para a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), mas a lesão periapical foi significativamente maior em relação aos animais que consumiram dieta padrão. Em Dos Santos et al. (2023b), não houve análise das citocinas nos tecidos periapicais, mas a combinação entre periodontite apical e dieta rica em gordura aumentou a concentração plasmática de TNF- α . Entretanto, em Dos Santos et al. (2023c), a combinação entre periodontite apical e dieta rica em gordura não ocasionou aumento na concentração plasmática de IL-1 β .

Apesar da evidência crescente, não é possível obter uma compreensão adequada em relação à influência de fatores sistêmicos relacionados à obesidade e a uma dieta rica em gordura na gênese e desenvolvimento da periodontite apical. As investigações atuais focam, especialmente, em um único período de avaliação. Nos três estudos mencionados, o mesmo design temporal foi adotado em relação à indução da periodontite apical (exposição pulpar), no qual o experimento durou 107 dias e a exposição pulpar foi iniciada após a primeira semana do consumo da dieta rica em gordura. Além disso, a eutanásia foi realizada 100 dias após a exposição pulpar, caracterizando um período longo de exposição à microbiota oral.

Em paralelo, sabe-se que a prática de atividade física é um fator determinante para o desenvolvimento de doenças metabólicas, como a obesidade alimentar (CELIK; YILDIZ, 2021). Um estudo anterior demonstrou que, entre todos os benefícios propiciados pela prática regular de atividade física está a regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias (concentração plasmática), contribuindo para atenuar o estado metabólico pró-inflamatório induzido pela obesidade, além de reduzir as citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α

(SCHMIDT et al., 2015). Além disso, já foi demonstrado que existe uma associação significativa entre a prática de atividade física e o risco de adoecimento relacionado à obesidade, seja acompanhada ou não de alterações metabólicas significativas, nas quais essa intervenção reduz o risco de doenças cardiovasculares, por exemplo (LIU et al., 2024).

Na Odontologia, considerando as doenças periodontais, duas revisões sistemáticas com metanálise demonstraram que há uma interação entre a prática de exercícios físicos/esportes e a prevalência de periodontite (FERREIRA et al., 2019; FERREIRA et al., 2023). Os estudos revisados corroboram uma menor prevalência de periodontite em indivíduos que praticam regularmente atividades físicas. Em paralelo, essa associação também já foi explorada em estudos com amostras populacionais importantes, como o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), no qual os indivíduos sedentários apresentavam uma maior prevalência de periodontite (ALMOHAMAD et al., 2022). Abordando a causalidade, é possível que variáveis comportamentais estejam atreladas a essas associações, mas a perspectiva biológica, como a redução dos biomarcadores inflamatórios, deve ser considerada (CHAN et al., 2023).

Corroborando tal perspectiva, Bertolini et al. (2020) demonstraram que camundongos expostos à periodontite experimental e que tiveram acesso a uma roda de exercícios para roedores (running wheel) apresentaram uma menor expressão de TNF- α e IL-1 β e maior nível de OPG nos tecidos periodontais, além de menor reabsorção óssea alveolar. Os resultados são similares aos de McCabe et al. (2019), que demonstraram que o exercício físico voluntário reduz as alterações ósseas associadas ao consumo de dietas ricas em gordura, preservando a densidade mineral. Ressalta-se que ainda não há uma investigação que tenha explorado o impacto da atividade física no desenvolvimento da periodontite apical, levando em consideração o consumo de dieta padrão ou rica em gorduras.

Com base na literatura disponível, é possível hipotetizar que, para pesquisas futuras em saúde bucal, modelos animais expostos à dieta hiperlipídica apresentarão, como consequência das disfunções metabólicas, uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias sistemicamente e nos tecidos periapicais, além de uma maior expressão de mediadores da reabsorção óssea ao longo da progressão da lesão periapical, contribuindo para uma inflamação e perda óssea mais severas. Adicionalmente, sugere-se que a prática de exercício físico possa reduzir o impacto esperado da dieta rica em gordura nos marcadores inflamatórios da periodontite apical experimental.

Pelo exposto, conclui-se que o estado da arte aponta para a relevância da associação entre o consumo de dietas ricas em gorduras e a patogênese de doenças orais osteolíticas, embora diversas lacunas e hipóteses ainda necessitem de investigações mais aprofundadas, especialmente em relação à periodontite apical.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-JÚNIOR, L. A. et al. **TNF- α -TNFR1 signaling mediates inflammation and bone resorption in apical periodontitis.** *Journal of Endodontics*, v. 49, n. 10, p. 1319-1328. e2, 2023.
- ALMOHAMAD, M. et al. **The association of sedentary behaviour and physical activity with periodontal disease in NHANES 2011–2012.** *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. 8, p. 758, 2022.
- ANDRADE, E. F. et al. **Physical exercise improves glycemic and inflammatory profile and attenuates progression of periodontitis in diabetic rats (HFD/STZ).** *Nutrients*, v. 10, n. 11, p. 1702, 2018.
- ARAÚJO, J. R. et al. **Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity.** *Biochimie*, v. 141, n. 1, p. 97, 2017.
- AZUMA, M. M. et al. **The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review.** *International Endodontic Journal*, v. 47, n. 7, p. 615, 2014.
- BERTOLINI, N. O. et al. **Voluntary physical activity mitigates alveolar bone loss in mice with ligature-induced experimental periodontitis.** *Archives of Oral Biology*, v. 140, n. 1, p. e105451, 2022.
- BLASCO-BAQUE, V. et al. **High-fat diet induces periodontitis in mice through lipopolysaccharides (LPS) receptor signaling: protective action of estrogens.** *PLoS One*, v. 7, n. 11, p. e48220, 2012.
- BLASCO-BAQUE, V. et al. **Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response.** *Gut*, v. 66, n. 5, p. 872, 2017.
- BRASIL, S. C. et al. **Influence of a high-fat diet in the progression of apical periodontitis.** *Journal of Endodontics*, v. 47, n. 4, p. 600, 2021.
- BRAZ-SILVA, P. H. et al. **Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review.** *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 77, n. 3, p. 173, 2019.
- CÂNDIDO, T. L. N.; ALFENAS, R. C. G.; BRESSAN, J. **Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet.** *Nutricion Hospitalaria*, v. 35, n. 6, p. 1432, 2018.
- CAVALLA, F. et al. **Determinants of periodontal/periapical lesion stability and progression.** *Journal of Dental Research*, v. 100, n. 1, p. 29, 2021.
- CELIK, O.; YILDIZ, B. O. **Obesity and physical exercise.** *Minerva Endocrinology*, v. 46, n. 2, p. 131, 2020.
- CHAN, C. C. K. et al. **Physical activity as a modifiable risk factor for periodontal disease.** *Frontiers in Oral Health*, v. 4, n. 1, p. e1266462, 2023.
- CHEN, S. et al. **Effects of chronic apical periodontitis on the inflammatory response of the aorta in hyperlipemic rats.** *Clinical Oral Investigations*, v. 25, n. 6, p. 3845, 2021a.
- CHEN, Y. et al. **NLRP3 regulates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by promoting osteoclastic differentiation.** *Cell Proliferation*, v. 54, n. 2, p. e12973, 2021b.

CHENG, R. et al. **Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review.** *International Journal of Oral Science*, v. 12, n. 1, p. 2, 2020.

CHOI, M. et al. **High-fat diet decreases energy expenditure and expression of genes controlling lipid metabolism, mitochondrial function and skeletal system development in the adipose tissue, along with increased expression of extracellular matrix remodelling and inflammation-related genes.** *British Journal of Nutrition*, v. 113, n. 6, p. 867, 2015.

CINTRA, L. T. A. et al. **Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials.** *Brazilian Oral Research*, v. 32, n. 1, p. e68, 2018.

CINTRA, L. T. A. et al. **Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions.** *Odontology*, v. 109, n. 4, p. 741, 2021.

CINTRA, L. T. A. et al. **Multiple apical periodontitis influences serum levels of cytokines and nitric oxide.** *Journal of Endodontics*, v. 42, n. 5, p. 747, 2016.

CONTI, L. C. et al. **Relationship between apical periodontitis and atherosclerosis in rats: lipid profile and histological study.** *International Endodontic Journal*, v. 53, n. 10, p. 1387, 2020.

DESCHNER, J. et al. **The role of adipokines in periodontal infection and healing.** *Molecular Oral Microbiology*, v. 29, n. 6, p. 258, 2014.

DIAS, M. M. et al. **Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers.** *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 13, n. 1, p. e32, 2021.

DOS SANTOS, R. M. et al. **Modulatory influence of melatonin on apical periodontitis in Wistar rats fed a high-fat diet.** *Archives of Oral Biology*, v. 153, n. 1, p. e105749, 2023a.

DOS SANTOS, R. M. et al. **Melatonin decreases plasma TNF- α and improves nonenzymatic antioxidant defence and insulin sensitivity in rats with apical periodontitis fed a high-fat diet.** *International Endodontic Journal*, v. 56, n. 2, p. 164, 2023b.

DOS SANTOS, R. M. et al. **Melatonin decreases IRF-3 protein expression in the gastrocnemius muscle, reduces IL-1 β and LPS plasma concentrations, and improves the lipid profile in rats with apical periodontitis fed on a high-fat diet.** *Odontology*, v. 111, n. 3, p. 687, 2023.

FENTOĞLU, Ö. et al. **Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia.** *Journal of Clinical Periodontology*, v. 38, n. 1, p. 8, 2011.

FENTOĞLU, Ö. et al. **Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment.** *Oral Diseases*, v. 18, n. 3, p. 299, 2012.

FERREIRA, R. O. et al. **Physical activity reduces the prevalence of periodontal disease: Systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in physiology*, v. 10, n. 1, p. e437689, 2019.

FERREIRA, R. O. et al. **Periodontal disease and sports performance: a systematic review and meta-analysis.** *Research in Sports Medicine*, 2023. Online ahead of print.

- FU, Y. et al. **Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial.** *Clinical Oral Investigations*, v. 20, n. 6, p. 1263, 2016.
- FUJITA, Y.; MAKI, K. **High-fat diet-induced obesity triggers alveolar bone loss and spontaneous periodontal disease in growing mice.** *BMC Obesity*, v. 3, n.1 p. 1-9, 2015.
- GALLER, K. M. et al. **Inflammatory response mechanisms of the dentine–pulp complex and the periapical tissues.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, p. 1480, 2021.
- GENG, J. et al. **The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 147, n. 1, p. e112678, 2022.
- GOMES-FILHO, I. S. et al. **Periodontitis is a factor associated with dyslipidemia.** *Oral Diseases*, v. 28, n. 3, p. 813, 2022.
- GONDIVKAR, S. M. et al. **Nutrition and oral health.** *Disease-a-month*, v. 65, n. 6, p. 147, 2019.
- GUAN, X. et al. **Estrogen deficiency aggravates apical periodontitis by regulating NLRP3/caspase-1/IL-1 β axis.** *American Journal of Translational Research*, v. 12, n. 2, p. 660, 2020.
- GUEDES, J. A. C. et al. **Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: participation of white adipose tissue and bone.** *Bone*, v. 115, n. 1, p. 68, 2018.
- HALADE, G. V. et al. **Obesity-mediated inflammatory microenvironment stimulates osteoclastogenesis and bone loss in mice.** *Experimental Gerontology*, v. 46, n. 1, p. 43, 2011.
- HARIRI, N.; THIBAUT, L. **High-fat diet-induced obesity in animal models.** *Nutrition Research Reviews*, v. 23, n. 2, p. 270, 2010.
- HEGDE, S. et al. **Obesity and its association with chronic periodontitis: a cross-sectional study.** *Journal of Education and Health Promotion*, v. 8, n. 1, p. 222, 2019.
- HUANG, P. L. **A comprehensive definition for metabolic syndrome.** *Disease Models & Mechanisms*, v. 2, n. 5-6, p. 231, 2009.
- ISOLA, G. **The impact of diet, nutrition and nutraceuticals on oral and periodontal health.** *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 2724, 2020.
- IWASHITA, M. et al. **The link between periodontal inflammation and obesity.** *Current Oral Health Reports*, v. 8, n. 4, p. 76, 2021.
- JAKOVLJEVIC, A. et al. **Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings.** *Australian Endodontic Journal*, v. 41, n. 2, p. 72, 2015.
- JEPSEN, S.; SUVAN, J.; DESCHNER, J. **The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity.** *Periodontology 2000*, v. 83, n. 1, p. 125, 2020.

- KARAMIFAR, K.; TONDARI, A.; SAGHIRI, M. A. **Endodontic periapical lesion: an overview on the etiology, diagnosis and current treatment modalities.** *European Endodontic Journal*, v. 5, n. 2, p. 54, 2020.
- KITAURA, H. et al. **Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 14, p. 5169, 2020.
- KLOP, B.; ELTE, J. W. F.; CASTRO-CABEZAS, M. **Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets.** *Nutrients*, v. 5, n. 4, p. 1218, 2013.
- LIU, Y. et al. **Relationship between metabolic status, physical activity and cardiovascular disease in participants with obesity.** *International Journal of Obesity*, 2024. Online ahead of print.
- MADEL, M. et al. **Lack of adiponectin drives hyperosteoclastogenesis in lipotrophic mice.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, n. 1, p. e627153, 2021.
- MARCANTONIO, C. C. et al. **Effects of obesity on periodontal tissue remodeling during orthodontic movement.** *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v. 159, n. 4, p. 480, 2021.
- MARRUGANTI, C.; SUVAN, J. E.; D'AIUTO, F. **Periodontitis and metabolic diseases (diabetes and obesity): tackling multimorbidity.** *Periodontology 2000*, 2023.
- MARTINEZ-HERRERA, M.; SILVESTRE-RANGIL, J.; SILVESTRE, F. **Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials.** *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, v. 22, n. 6, p. e708, 2017.
- MCCABE, L. R. et al. **Exercise prevents high fat diet-induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice.** *Bone*, v. 118, n. 1, p. 20, 2019.
- MOGHBELI, M. et al. **Cytokines and the immune response in obesity-related disorders.** *Advances in Clinical Chemistry*, v. 101, n. 1, p. 135, 2021.
- MONTALVANY-ANTONUCCI, C. C. et al. **High-fat diet disrupts bone remodeling by inducing local and systemic alterations.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 59, n. 1, p. 93, 2018.
- NAJEEB, S. et al. **The role of nutrition in periodontal health: an update.** *Nutrients*, v. 8, n. 9, p. 530, 2016.
- NIKOLIC, N. et al. **Notch signaling pathway in apical periodontitis: correlation with bone resorption regulators and proinflammatory cytokines.** *Journal of Endodontics*, v. 45, n. 2, p. 123, 2019.
- PAN, X.; WANG, L.; PAN, A. **Epidemiology and determinants of obesity in China.** *The Lancet Diabetes & endocrinology*, v. 9, n. 6, p. 373, 2021.
- PAULA-SILVA, F. W. G. et al. **Effects of 5-lipoxygenase gene disruption on inflammation, osteoclastogenesis and bone resorption in polymicrobial apical periodontitis.** *Archives of Oral Biology*, v. 112, n. 1, p. e104670, 2020.

PEDDIS, N. et al. **Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review.** Australian Dental Journal, v. 64, n. 2, p. 122, 2019.

POORNIMA, L. et al. **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.** International Endodontic Journal, v. 54, n. 4, p. 501, 2021.

POUWELS, S. et al. **Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss.** BMC Endocrine Disorders, v. 22, n. 1, p. 63, 2022.

PRŠO, I. B. et al. **Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in human periapical lesions.** Mediators of Inflammation, v. 2007, n. 1, p. e38210, 2007.

ROCHLANI, Y. et al. **Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds.** Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, v. 11, n. 8, p. 215, 2017.

SASAKI, H. et al. **Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders.** Current Pharmaceutical Design, v. 22, n. 15, p. 2204, 2016.

SCHMIDT, F. M. et al. **Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity.** PLoS One, v. 10, n. 3, p. e0121971, 2015.

SEGURA-EGEA, J. J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. **Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases.** International Endodontic Journal, v. 48, n. 10, p. 933-951, 2015.

SHRESTHA, A.; ZHU, Y.; ALI, A. **High-fat diet influences dendritic cells and t-cell infiltration in apical periodontitis in mice.** Journal of Endodontics, 2024.

SILVA, R. A. B. da et al. **Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats.** International Endodontic Journal, v. 53, n. 1, p. 84, 2020.

STEEVE, K. T. et al. **IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology.** Cytokine & Growth Factor Reviews, v. 15, n. 1, p. 49, 2004.

TIBÚRCIO-MACHADO, C. S. et al. **The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis.** International Endodontic Journal, v. 54, n. 5, p. 712, 2021a.

TIBÚRCIO-MACHADO, C. S. et al. **High-fat diet effect on periapical lesions and hepatic enzymatic antioxidant in rats.** Life Sciences, v. 264, n. 1, p. e118637, 2021.

VARELA-LÓPEZ, A. et al. **A diet rich in saturated fat and cholesterol aggravates the effect of bacterial lipopolysaccharide on alveolar bone loss in a rabbit model of periodontal disease.** Nutrients, v. 12, n. 5, p. 1405, 2020.

WANG, T.; HE, C. **Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis.** Cytokine & Growth Factor Reviews, v. 44, n. 1, p. 38, 2018.

WANG, Q. et al. **Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an in vivo study.** Endocrine, v. 47, n. 3, p. 845, 2014.

YANG, N. et al. **Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth.** BMC Oral Health, v. 18, p. 1-6, 2018.

YE, L. et al. **Interaction between apical periodontitis and systemic disease.** International Journal of Molecular Medicine, v. 52, n. 1, p. e60, 2023.

ZHUHUA, Z. et al. **A novel mice model of metabolic syndrome: the high-fat-high-fructose diet-fed ICR mice.** Experimental Animals, v. 64, n. 4, p. 435, 2015.

ZUZA, E. P. et al. **Influence of obesity on experimental periodontitis in rats: histopathological, histometric and immunohistochemical study.** Clinical Oral Investigations, v. 22, b. 3, p. 1197, 2018.