

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

NALLERY STEYSI ROSTRÁN JIMÉNEZ

ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL INFLAMATÓRIO E O NÍVEL  
DA REABSORÇÃO ÓSSEA E DENTÁRIA ENTRE CAMUNDONGOS  
MACHOS E FÊMEAS APÓS A INFECÇÃO ENDODÔNTICA.

ALFENAS/MG 2026

NALLERY STEYSI ROSTRÁN JIMÉNEZ

ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL INFLAMATÓRIO E O NÍVEL  
DA REABSORÇÃO ÓSSEA E DENTÁRIA ENTRE CAMUNDONGOS  
MACHOS E FÊMEAS APÓS A INFECÇÃO ENDODÔNTICA.

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas da Universidade Federal de Alfenas –UNIFAL/MG. Linha de pesquisa: Biologia dos tecidos do complexo bucomaxilofacial.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Aparecido de Almeida Junior. CO-

ORIENTADORA: Prof. Dr. Camila Soares Lopes.

ALFENAS/MG 2026

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Rostrán Jiménez, Nallery Steysi .

Análise comparativa do perfil inflamatório e o nível da reabsorção óssea e dentária entre camundongos machos e fêmeas após a infecção endodôntica / Nallery Steysi Rostrán Jiménez. - Alfenas, MG, 2026.

82 f. : il. -

Orientador(a): Luciano Aparecido Almeida Junior .

Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2026.

Bibliografia.

1. Infecção endodôntica, . 2. Reabsorção óssea periapical. 3. Reabsorção dentária. I. Almeida Junior , Luciano Aparecido, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

NALLERY STEYSI ROSTRÁN JIMÉNEZ

**ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL INFLAMATÓRIO E O NÍVEL DA REABSORÇÃO ÓSSEA E DENTÁRIA DE CAMUNDONGOS MACHOS E FÊMEAS APÓS A INFECÇÃO ENDODÔNTICA**

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Odontologia

Aprovada em: 25 de fevereiro de 2026.

Prof. Dr. Luciano Aparecido de Almeida Júnior  
Presidente da Banca Examinadora  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas-MG

Prof. Dr. Caio Luiz Bitencourt Reis  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas-MG

Profa. Dra. Fernanda Maria Machado Pereira Cabral de Oliveira  
Instituição: Universidade Prof. Edson Antônio Velano-UNIFENAS-MG



Documento assinado eletronicamente por **Luciano Aparecido de Almeida Júnior, Professor do Magistério Superior**, em 25/02/2026, às 15:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1724592** e o código CRC **1272BF98**.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força, sabedoria e por cada bênção concedida em minha vida. Sua presença constante me guia, me sustenta e me dá motivos para seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis. Sou grata por sua infinita misericórdia e amor, que nunca me abandonam.

A minha família, minha maior fonte de amor e apoio, merece minha eterna gratidão. Cada um de vocês esteve ao meu lado em todos os momentos, oferecendo compreensão, carinho e força. Não há palavras suficientes para expressar o quanto sou grata por cada gesto, por cada sacrifício e por toda a confiança que sempre depositaram em mim. Sem Deus e minha família, não seria quem sou hoje.

Agradeço profundamente aos meus amigos Caio, Mateo, Salva, Elsie e outros amigos brasileiros e estrangeiros, que se tornaram minha família durante todos esses anos aqui no Brasil. Vocês estiveram ao meu lado nos momentos de alegria e dificuldade, oferecendo apoio, risadas e cumplicidade. Cada um de vocês tem um lugar especial no meu coração, e sou imensamente feliz por cada amizade construída. A conexão que compartilhamos é um presente valioso, e é com carinho que reconheço a importância de todos na minha trajetória.

A todas as pessoas do Laboratório de Café, esse lugar foi um espaço onde vivenciamos momentos de amizade e aprendizados relacionados ao universo do café. Não aprendi apenas sobre Odontologia, mas também tive a oportunidade de conhecer outras culturas e ampliar minha visão de mundo.

Expresso meus mais sinceros agradecimentos ao meu orientador, professor Luciano Aparecido de Almeida Júnior, por seu comprometimento e orientação ao longo deste período. Sua direção acadêmica, repleta de sabedoria e incentivo, foi fundamental para a concretização desta pesquisa e para o meu crescimento como pesquisadora. Não encontro palavras suficientes para expressar o quanto valorizo seu apoio e orientação durante toda esta jornada acadêmica. Sem sua ajuda, nada disso teria sido possível.

À professora Camila Lopes, por sua contribuição nesta pesquisa e por compartilhar seus conhecimentos na área de bioestatística.

Agradeço ao Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP/USP, em especial ao Prof. Dr. Francisco Wanderley Garcia de Paula e Silva, por toda a contribuição.

À equipe do Laboratório de Histologia da UNIFAL, em especial à Profa. Dra. Elda Gonçalves Souza e Leite, por sua orientação atenta e colaboração no processamento e coloração

das lâminas histológicas; aos técnicos Dr. Luis Felipe Cunha dos Reis e Dra. Andréa Aparecida dos Santos de Paula, pelo suporte técnico durante o experimento; à Profa. Dra. Juliana dos Santos Neves, chefe do departamento, por todo o apoio; e à Profa. Dra. Graziela Domingues de Almeida Lima, pelo seu ensino no uso do fotomicroscópio.

Ao Biotério da Universidade Federal de Alfenas, agradeço ao João Francisco Vitório Rodrigues e à médica veterinária Erika K. Incerpi Garcia pelo suporte técnico durante o manejo e acompanhamento dos animais experimentais.

Ao professor Bruno Guimarães, pela orientação e ensinamentos na área de bioética.

Às estudantes de graduação, Alana Mota e Ariadne Goulart de Asis, pela parceria e comprometimento ao longo de todo este tempo. Sua contribuição e ajuda foram de grande importância.

À professora Daniela Barroso, pela sua orientação e valiosas contribuições durante a fase experimental deste trabalho.

A Juliana de Lima Gonçalves, por sua contribuição e importante apoio na utilização de programas para análise de imagens.

A Rossana de Oliveira, secretária do programa de Pós Graduação em Ciências Odontológicas, cuja paciência foi inesgotável, a gentileza sempre presente e a compreensão constante foram fundamentais para mim. Ela sempre esteve pronta para esclarecer todas as minhas dúvidas relacionadas à parte acadêmica, com muita atenção e dedicação. Seu apoio fez toda a diferença, tornando minha experiência muito mais tranquila e acolhedora.

A todos os professores que ministraram as disciplinas durante o meu mestrado. Cada um contribuiu de maneira única para o meu crescimento acadêmico e profissional, compartilhando conhecimentos valiosos e despertando em mim a vontade de aprender sempre mais. O comprometimento e a dedicação de vocês foram essenciais para que eu pudesse superar desafios e alcançar meus objetivos. Levo comigo todo o aprendizado e inspiração que recebi ao longo desse período.

Dedico um agradecimento especial às minhas duas professoras de português, Laura e Maria Eduarda, que foram fundamentais para que eu pudesse conhecer e aprender o idioma. Com paciência e dedicação, ajudaram-me a corrigir meus trabalhos e a aprimorar minha fala durante as apresentações, sempre incentivando minha evolução.

A cada brasileiro que encontrei ao longo do meu caminho, deixo meu sincero agradecimento. Vocês, com sua alegria contagiante, hospitalidade genuína e calor humano, fizeram com que eu me sentisse em casa, mesmo estando longe da minha terra natal.

A este país, que abriu suas portas e me acolheu com braços abertos, dedico minha gratidão. O Brasil é um mosaico de culturas, cores, sabores e ritmos que encantam e inspiram. Ser parte dessa cultura tão rica e plural foi um privilégio que transformou minha vida, expandiu meus horizontes e me ensinou o valor da convivência e do respeito às diferenças. Obrigado, Brasil, por me permitir vivenciar essa experiência única. A todos que fizeram parte desta caminhada, meu mais sincero obrigado.

Agradeço ao Grupo Coimbra de Universidades Brasileiras (GCUB), pelo apoio e pelas oportunidades proporcionadas ao longo da minha trajetória acadêmica.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio concedido por meio do Projeto N° APQ-05853-23.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

## RESUMO

A resposta inflamatória decorrente da infecção endodôntica pode variar de acordo com características biológicas do hospedeiro, incluindo o sexo. Camundongos machos e fêmeas apresentam diferenças imunológicas importantes que podem alterar tanto a intensidade da inflamação quanto o padrão de reabsorção óssea e dentária. O presente estudo propõe comparar a reabsorção óssea periapical e a reabsorção dentária após a infecção endodôntica em camundongos machos e fêmeas durante o processo inflamatório. Foram utilizados 20 camundongos da linhagem C57BL/6 (10 machos e 10 fêmeas), de 6 a 8 semanas de idade, divididos em dois grupos nos quais foi realizada a indução da lesão periapical. Os grupos foram divididos em 1- macho e 2 - fêmea (n=10 por grupo). A indução da lesão periapical foi realizada por exposição e contaminação dos canais radiculares dos primeiros molares inferiores direitos e esquerdos ao ambiente bucal por um período de 42 dias. Foram realizadas análise de microtomografia computadorizada, análise histopatológica em hematoxilina e eosina, histoenzimologia para detecção da enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), com o objetivo de identificar células clásticas na área periapical, além da contagem de neutrófilos e macrófagos. Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o software GraphPad Prism 8.0 (Prism, Chicago, IL, EUA). Após confirmação de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, os dados foram submetidos ao teste t de Student ( $\alpha = 5\%$ ) e teste de Welch. Os achados mostram que o sexo influenciou significativamente a evolução das lesões periapicais. As fêmeas apresentaram maior perda óssea ( $p < 0,05$ ), maior volume de lesão ( $p = 0,0497$ ) e maior perda de volume na reabsorção dentária ( $p < 0,0001$ ), mas não apresentaram diferenças estatísticas na área da reabsorção dentária ( $p = 0,46$ ) e maior número de macrófagos ( $p < 0,0001$ ). Ambos os grupos não apresentaram diferenças estatísticas nas células clásticas ( $p = 0,13$ ). Já os machos apresentaram maior densidade de neutrófilos ( $p = 0,04$ ) e maior peso ( $p < 0,0001$ ). Os resultados demonstram que o sexo biológico influencia significativamente a resposta imunológica na periodontite apical experimental, com padrões inflamatórios distintos entre machos e fêmeas. Esses achados reforçam a importância de considerar o sexo como variável biológica em pesquisas. Estudos clínicos são necessários para investigar se essas diferenças impactam a progressão da lesão e a resposta ao tratamento endodôntico em humanos.

Palavras-chave: Infecção endodôntica, Reabsorção óssea periapical, Reabsorção dentária

## ABSTRACT

The inflammatory response resulting from endodontic infection may vary according to host biological characteristics, including sex. Male and female mice exhibit important immunological differences that can alter both the intensity of inflammation and the pattern of bone and dental resorption. The present study aimed to compare periapical bone resorption and dental resorption following endodontic infection in male and female mice during the inflammatory process. Twenty C57BL/6 mice (10 males and 10 females), aged 6 to 8 weeks, were used and divided into two groups in which periapical lesions were induced. The groups were classified as: 1 – male and 2 – female (n = 10 per group). Periapical lesion induction was performed by exposing and contaminating the root canals of the right and left mandibular first molars to the oral environment for a period of 42 days. Micro-computed tomography analysis, histopathological analysis with hematoxylin and eosin staining, and histoenzymology for detection of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) were performed to identify clastic cells in the periapical area, in addition to neutrophil and macrophage counts. The results were analyzed using GraphPad Prism 8.0 software (Prism, Chicago, IL, USA). After confirmation of normality using the Shapiro–Wilk test, the data were submitted to Student’s t-test ( $\alpha = 5\%$ ) and Welch’s test. The findings showed that sex significantly influenced the progression of periapical lesions. Females presented greater bone loss ( $p < 0.05$ ), larger lesion volume ( $p = 0.0497$ ), and greater volume loss due to dental resorption ( $p < 0.0001$ ), but showed no statistically significant differences in dental resorption area ( $p = 0.46$ ). Females also exhibited a higher number of macrophages ( $p < 0.0001$ ). Both groups showed no statistically significant differences in clastic cells ( $p = 0.13$ ). Males, on the other hand, presented a higher neutrophil density ( $p = 0.04$ ) and greater body weight ( $p < 0.0001$ ). The results demonstrate that biological sex significantly influences the immune response in experimental apical periodontitis, with distinct inflammatory patterns between males and females. These findings reinforce the importance of considering sex as a biological variable in research. Clinical studies are needed to investigate whether these differences impact lesion progression and response to endodontic treatment in humans.

**Keywords:** Endodontic infection; Periapical bone resorption; Dental resorption.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma representativo da divisão e quantidade dos animais utilizados dos animais machos e fêmeas e as análises que foram realizadas .....	40
Figura 2 - Procedimento para a indução da lesão periapical.....	41
Figura 3 - Processo de desmineralização .....	42
Figura 4 - Seccionamento dos blocos com micrótomo .....	43
Figura 5 - Coloração com hematoxilina e eosina (HE).....	43
Figura 6 - Hemi-mandíbulas inferiores esquerdas de camundongos em formol.....	44
Figura 7 - Lâmina corada com HE .....	44
Figura 8 - Microtomógrafo SkyScan 1174, (Bruker Massachusetts, Estados Unidos) utilizado para o escaneamento das espécimes .....	46
Figura 9 - Região periapical da raiz distal do primeiro molar inferior hígido e após a indução da lesão periapical indução da lesão periapical .....	49
Figura 10 - Fotomicrografia representativa da região periapical da raiz distal do primeiro molar inferior de camundongos fêmeas e machos após 42 dias da indução da periapical .....	50
Figura 11 - Fotomicrografias representativas da região periapical da raiz distal dos primeiros molares inferiores de camundongos macho e fêmea, após 42 dias da indução da lesão periapical demonstrando a reabsorção dentária .....	51
Figura 12 - Fotomicrografia dos primeiros molares inferiores dos Fêmeas e Machos após indução da lesão periapical com reabsorção dentária .....	52

- Figura 13 - Fotomicrografias representativas da presença de neutrófilos na região periapical da raiz dos primeiros molares direitos de camundongos machos e fêmeas, após a indução da lesão periapical por 42 dias..... 53
- Figura 14 - Fotomicrografias representativas das células clásticas para a enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) na raiz distal do primeiro molar inferior direito dos camundongos machos e fêmeas..... 55

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Peso dos camundongos .....	48
Gráfico 2 -	Área da periodontite apical após 42 dias .....	49
Gráfico 3 -	Volume da lesão periapical após 42 dias.....	50
Gráfico 4 -	Área da reabsorção dentária dos camundongos machos e fêmeas após 42 dias de indução da lesão periapical .....	51
Gráfico 5 -	Volume da reabsorção dentária, após 42 dias da indução da lesão periapical em camundongos machos e fêmeas.....	52
Gráfico 6 -	Número de neutrófilos na região periapical de camundongos machos e fêmeas após 42 dias da lesão periapical .....	53
Gráfico 7 -	Número de macrófagos após 42 dias da indução da lesão periapical em Camundongos machos e fêmeas .....	54
Gráfico 8 -	Número de osteoclastos, após 42 dias de contaminação do canal radicular.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ARRIVE	Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments
BMUs	Novas unidades multicelulares básicas
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CXCL12	Ligando do fator 1 derivado de células estromais (SDF-1)
CXCR4	Receptor do fator 1 derivado de células estromais (SDF-1)
DFSC	Células-tronco do folículo dentário
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
HE	Hematoxilina e Eosina
IDPSC	Células-tronco de dentes permanentes imaturos
IL	Interleucina
ISO	International Organization for Standardization
OPG	Osteoprotegerina
PDLSC	Células-tronco do ligamento periodontal dentário
RANK	Receptor ativador do fator nuclear Kappa B
RANKL	Ligando do Receptor ativador do fator nuclear Kappa B
RT-PCR	Transcrição reversa de reação em cadeia da polimerase

SCAP	Células-tronco da papila apical dentária
TGF $\beta$	Fator transformador de crescimento beta
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alpha
TNFR1	Receptor do fator de necrosis tumoral 1
TRAP	Fosfatase ácida resistente ao tartarato
UNIFAL	Universidade Federal de Alfenas

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>20</b>
2.1. PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	20
<b>2.1.1. Inflamação Aguda.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1.2. Inflamação Crônica .....</b>	<b>24</b>
2.2. PERIODONTITE APICAL.....	26
<b>2.2.1. Resposta imune inata e adaptativa em PA .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.2. Reabsorção óssea inflamatória na PA.....</b>	<b>27</b>
2.3. REABSORÇÃO DENTÁRIA.....	28
<b>2.3.1. Tipos de reabsorções dentárias.....</b>	<b>29</b>
2.3.0.1. Reabsorção inflamatória externa (EIR) .....	29
2.3.0.2. Reabsorção de superfícies externas (ESR) .....	30
2.3.0.3. Reabsorção de substituição externa (ERR) .....	30
2.3.0.4. Reabsorção cervical externa (ECR).....	31
2.3.0.5. Reabsorção interna da raiz (IRR) .....	32
2.4. INFLUÊNCIA DO SEXO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA .....	32
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>36</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
4.1. OBJETIVO GERAL .....	37
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
<b>5. HIPÓTESE.....</b>	<b>38</b>
<b>6. METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
6.1. ANIMAIS.....	39
6.2. PROCEDIMENTO PARA INDUÇÃO DA LESÃO PERIAPICAL.....	40
6.3. PROCESSAMENTO HISTOTÉCNICO.....	41
<b>6.3.1. Recrutamento de neutrófilos .....</b>	<b>44</b>
<b>6.3.2. Recrutamento de macrófagos na região periapical.....</b>	<b>45</b>
<b>6.3.3. Determinação da Área da Lesão Periapical e Reabsorção Dentária .....</b>	<b>45</b>
<b>6.3.4. Avaliação microtomográfica .....</b>	<b>45</b>
<b>6.3.5. Determinação da presença e atividade dos clastos por meio da histoenzimologia para atividade da enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato .....</b>	<b>46</b>

6.4.ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	47
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>8.DISSCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
<b>9.CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>82</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A polpa dentária é um tecido conjuntivo especializado, ricamente vascularizado e innervado, de origem ectomesenquimal (American Association of Endodontists, 2020). A ação de agentes químicos, físicos e microbianos advindos da cavidade bucal (Paula-Silva *et al.*, 2009a; Cooper *et al.*, 2014; El Karim *et al.*, 2021), quando em contato com os tecidos dentais, pode causar destruição desses tecidos (Cardoso, 2007) que pode resultar em quadro inflamatório do tecido pulpar como parte da resposta do hospedeiro frente a esses agentes (Paula-Silva *et al.*, 2009a; Cooper *et al.*, 2014; El Karim *et al.*, 2021).

Agentes externos, como traumatismos ou ainda a progressão da infecção microbiana no sistema de canais radiculares, quando não controlados, podem resultar em necrose do tecido pulpar (Paula-Silva *et al.*, 2010; Graves *et al.*, 2011; Martón & Kiss, 2014; Shah *et al.*, 2018). O canal radicular passa a ser contaminado por diversos micro-organismos, particularmente os anaeróbios gram-negativos (Paula-Silva *et al.*, 2010a; Paula-Silva *et al.*, 2020b; Petean *et al.*, 2021; Ribeiro Santos *et al.*, 2021). A lesão periapical representa, portanto, a resposta imunoinflamatória localizada no interior dos canais radiculares em direção à região periapical.

É caracterizada pela presença de um infiltrado inflamatório misto, composto por células de defesa em resposta aos produtos/subprodutos do agente agressor (Martón & Kiss, 2014; Paula-Silva *et al.*, 2009b; MA *et al.*, 2017; Figueiredo *et al.*, 2018). Essa proliferação, quando não controlada, resulta na reabsorção óssea e dentária (Paula-Silva *et al.*, 2010a; Martón & Kiss, 2014; Paula-Silva *et al.*, 2021).

A reabsorção óssea e dentária ocorre através de um processo altamente regulado, mediado pela ativação dos osteoclastos. Durante a inflamação periapical, as células do sistema imunológico, como macrófagos e neutrófilos, liberam citocinas pró-inflamatórias que estimulam a expressão de RANKL, uma proteína essencial para a ativação dos osteoclastos. Essa interação entre RANKL e seu receptor RANK nas células precursoras de osteoclastos inicia a formação dessas células, que, por sua vez, liberam enzimas como TRAP e MMP-9 para degradar a matriz óssea e dentária (Roskamp, 2006; Tyrovola, 2008).

A invasão de patógenos associada à resposta imune local do hospedeiro tem um impacto intenso na secreção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e transforma o microambiente das regiões periapicais, o qual determina o estado progressivo ou estável das lesões periapicais (Loureiro *et al.*, 2021).

Os neutrófilos são células sentinela e os glóbulos brancos mais abundantes na circulação. Essas células são dotadas de enzimas poderosas e peptídeos antimicrobianos para proteger o hospedeiro de infecções e outros estímulos nocivos por meio de diferentes mecanismos (Rizo-Téllez & Filep, 2024).

Além disso, os macrófagos são um dos componentes funcionais mais importantes do sistema imunológico inato (Michalski *et al.*, 2017). Eles desempenham papéis essenciais na manutenção da homeostase fisiológica e na regulação da renovação das respostas imunes em condições patológicas (Xu *et al.*, 2022). Quando os tecidos periapicais são desafiados pela invasão bacteriana, os macrófagos residentes podem responder ao material estranho, como bactérias e toxinas liberadas por elas, regulando o processos fisiológicos e patológicos (Goldman *et al.*, 2021; Ricucci *et al.*, 2020). Conseqüentemente, os macrófagos desempenham papéis diversos na regulação da resposta inflamatória e do processo reparador (Zheng *et al.*, 2020; Laskin *et al.*, 2011; Denardo *et al.*, 2019).

Uma vez que o patógenos invadem a região periapical, uma reação de defesa causa a formação de duas linhas de células fagocíticas: uma área interna, mais próxima da raiz onde predominam polimorfonucleados (PMNs), e uma área ao redor onde macrófagos fagocíticos são observados (Graunaite *et al.*, 2012). A reação imune associada a canais radiculares infectados leva á reabsorção óssea, produzindo periodontite apical e uma área radiolúcida periapical associada, a qual pode ser detectada radiograficamente (Glickman, 2009). O mecanismo de reabsorção óssea também promove a reabsorção radicular, já que as células clásticas são semelhantes (Amarasekara *et al.*, 2018).

Especificamente, os linfócitos T constituem um um grande grupo de células imunes que são uma parte essencial do sistema imunológico adaptativo e desempenham um papel crucial na regulação imunológica, incluindo a regulação da resposta imune a antígenos estranhos, a produção e secreção de citocinas inflamatórias, a depuração de micróbios e a mediação da destruição e reconstrução óssea (Sharabi, 2020).

Uma grande discussão nos estudos experimentais é sobre a utilização de apenas os animais machos, e que era limitado subentender para ambos os sexos. É encontrado na literatura a diferença entre as respostas da linhagem C57BL6 em relação ao sexo, sendo importante levar em consideração este critério em estudos fisiológicos e metabólicos (Souza *et al.*, 2022). Já é conhecido que as respostas comportamentais e hormonais entre machos e fêmeas são distintas e podem influenciar os resultados laboratoriais finais e ocasionar respostas e tratamentos incoerentes (Hampton *et al.*, 2021; Morrow & Innocenti, 2012).

Estudos demonstram que existe uma evidente interrelação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico. Um exemplo disso é o efeito que os hormônios sexuais exercem sobre as diferentes populações de leucócitos (linfócitos T e B, células NK, granulócitos e macrófagos), assim como sobre a produção e liberação de citocinas e proteínas imunorreguladoras (Baranao, 2009).

Estudos prévios em modelos animais, abordando trauma e sepse, demonstram que a diminuição dos níveis de estrogênio e/ou o aumento dos níveis de testosterona estão associados a uma resposta imunológica comprometida (Angele *et al.*, 2000). Além disso, o estudo de Samnegard (2009) observou um padrão distinto de associação entre citocinas inflamatórias e metaloproteinases da matriz (MMPs) em indivíduos do sexo masculino e feminino. Considerando que alguns estudos têm como objetivo desenvolver estratégias terapêuticas que sejam aplicadas em população humana, nosso objetivo é realizar a experimentação animal em machos e fêmeas para verificar como as diferenças entre os sexos têm influência sobre o desenvolvimento da lesão periapical e da reabsorção dentária.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

A polpa dentária é um tecido conjuntivo altamente vascularizado que desempenha um papel crucial na sustentação da saúde e vitalidade dos dentes (Berman, 2021). Consiste em uma complexa rede de nervos, vasos sanguíneos e células mesenquimais, que são responsáveis pela sensibilidade dentária, bem como pelo fornecimento de nutrição e pela resposta a estímulos ou agentes externos (Berman, 2021).

Alguns agentes químicos aplicados em cavidades profundas (por exemplo, os adesivos dentinários) sem a devida proteção do complexo dentinopulpar podem atuar como fatores irritantes ao tecido pulpar, levando à sua inflamação; agentes físicos, como brocas em alta rotação sem adequada refrigeração durante o preparo de cavidades na dentística restauradora, bruxismo, erosão, abrasão e atrição e agentes biológicos, representados pelos microrganismos e seus produtos, que são os principais responsáveis pela indução e pela manutenção das alterações patológicas nesses tecidos (Cardoso, 2007).

A participação de microrganismos nas alterações pulpares e periapicais pode ser evidente quando a polpa é exposta à saliva contaminada com a microbiota bucal, na qual se estima em torno de 1000 o número de espécies bacterianas conhecidas que habitam a cavidade bucal (Zhang *et al.*, 2018; Radaic & Kapila, 2021). Estudos realizados em animais com exposição pulpar ao ambiente bucal demonstram participação bacteriana na inflamação pulpar e periapical (Park *et al.*, 2020).

A polpa dentária é dotada de um rico suprimento neurovascular, o qual promove os efeitos da inflamação, podendo precipitar rápida degeneração e necrose tecidual (Park *et al.*, 2015). Três reações fundamentais emergem como mecanismos de proteção da polpa: (1) a redução da permeabilidade dentinária devido à esclerose, (2) a formação de dentina terciária e (3) as respostas inflamatórias e imunológicas no interior da polpa. Tais reações ocorrem de forma simultânea e sua intensidade é influenciada pela agressividade e progressão da lesão (Berman, 2021).

### 2.1. PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação é um aspecto essencial do mecanismo inato de defesa do organismo contra etiologias infecciosas ou não infecciosas. Esse mecanismo é inespecífico e imediato (Ferrero *et al.*, 2007). Os 5 sinais fundamentais de inflamação incluem calor, vermelhidão, inchaço, dor e perda de função. O aumento do fluxo sanguíneo leva à vermelhidão e calor, enquanto o inchaço

resulta do acúmulo de líquidos. A dor surge da liberação de substâncias químicas estimulantes, e a perda de função reflete uma combinação de fatores. Esses sinais são evidentes na inflamação aguda da superfície, mas podem não ser todos observáveis na inflamação aguda interna, especialmente nos órgãos internos (Zigterman *et al.*, 2022). A inflamação pode ser categorizada em três tipos com base na duração da resposta ao agente lesivo — inflamação aguda, que se manifesta imediatamente após a lesão e normalmente dura alguns dias; inflamação crônica, que pode persistir por meses ou até anos se a inflamação aguda não se resolver; e inflamação subaguda, uma fase de transição da inflamação aguda para a crônica que dura de 2 a 6 semanas. (Pahwa *et al.*, 2023).

### **2.1.1. Inflamação Aguda**

Semelhante a outros tecidos, a polpa dentária provoca uma reação inflamatória como forma de eliminar patógenos e estimular a reparação. A inflamação da polpa é pré-requisito para o reparo e regeneração do complexo polpa-dentina; caso contrário, ocorre doença crônica ou necrose pulpar (Zanini *et al.*, 2017). A inflamação aguda inicia-se após uma lesão específica, desencadeando a liberação de mediadores solúveis, como citocinas, proteínas de fase aguda e quimiocinas. Essas substâncias promovem a migração de neutrófilos e macrófagos para o local inflamado, representando um componente crucial da resposta imune inata durante a inflamação aguda (Germolec *et al.*, 2018).

Os neutrófilos são as primeiras células de defesa e de grande importância na fase aguda, pois participam do processo de quimiotaxia e podem gerar danos (Blake *et al.*, 2023). Sua ação é essencial na fase aguda da inflamação, onde eliminam patógenos por meio de fagocitose, liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), enzimas proteolíticas e formação de armadilhas extracelulares (NETs). Apesar de sua função protetora, também causam danos teciduais colaterais, contribuindo para a destruição óssea em processos como a periodontite apical (Blake *et al.*, 2023). São caracterizados por seus núcleos multilobulados e um arsenal de grânulos contendo enzimas, peptídeos antimicrobianos e outras moléculas bioativas. Essas células são produzidas na medula óssea e têm uma vida útil curta, normalmente circulando no sangue por 6 a 12 horas antes de migrarem para os tecidos, onde podem sobreviver por mais 1 a 2 dias. O recrutamento de neutrófilos para locais de infecção ou lesão é um processo altamente regulado conhecido como quimiotáxia (Petri *et al.*, 2018).

Os neutrófilos são células de fluxo livre dentro na corrente sanguínea. O direcionamento localizado em direção à parede do vaso e as interações transientes se manifestam por marginação dependente de reologia e deformabilidade, seguida pela captura (Takeishi *et al.*, 2014; Fedosov *et al.*, 2012). A captura (ou tethering) em si pode ser dividida em 2 etapas independentes, mas intimamente relacionadas: a captura primária, que implica interação direta neutrófilo-endotelial, e a captura secundária mediada por L-seletina, na qual neutrófilos interagem com leucócitos ou fragmentos leucocíticos já em movimento (Eriksson *et al.*, 2001).

Uma vez que os neutrófilos são recrutados para o local da infecção, torna-se necessário combater patógenos invasores. Para esse fim, o neutrófilo é equipado com um repertório de funções efetoras, como fagocitose, NETosis, produção de espécies reativas de oxigênio e secreção de grânulos (Weninger *et al.*, 2014).

NETs são estruturas extracelulares, semelhantes a teias, compostas por complexos DNA-histonas e decoradas por um conjunto de proteínas dos grânulos dos neutrófilos, como cathelicida, catepsina G, mieloperoxidase e elastase neutrófilica (Thiam *et al.*, 2020, Rodrigues *et al.*, 2020). Essas estruturas extracelulares capturam microrganismos patogênicos, impedindo sua propagação, e garantem uma alta concentração local de agentes antimicrobianos para degradar fatores de virulência e eliminar microrganismos (Rizo-Téllez & Filep, 2024).

Os neutrófilos liberam NETs por meio de um processo em várias etapas chamado NETose. Até o momento, dois mecanismos-chave pelos quais os neutrófilos liberam NETs na defesa do hospedeiro são conhecidos como NETose suicida e NETose vital (Burgerner *et al.*, 2020). Os mecanismos específicos que regulam essas formas de morte celular ainda não foram completamente esclarecidos (Hakkim *et al.*, 2011).

A NETose suicida foi observada pela primeira vez em resposta ao forbol-12-miristo-13-acetato (Wright *et al.*, 2020), um ativador eficaz de múltiplas vias de sinalização em neutrófilos (Rizo-Téllez & Filep, 2024). Num estudo, utilizaram tecnologia detalhada de imagem *celular in vitro* para definir a liberação de NET como o processo de morte celular dependente de NOX. Essa forma de suicídio é uma progressão passo a passo após a descondensação da cromatina, inchaço nuclear, transbordamento do núcleo ao citoplasma e, finalmente, ruptura da membrana plasmática e saída do conteúdo nuclear com proteínas (Fuchs *et al.*, 2007). A NETose suicida envolve o desencadeamento de vias dependentes da oxidase (NOX) de oxidase de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), a geração de ROS e sinais mediados por domínios semelhantes a quinases associadas a receptores (Hakkim *et al.*, 2011).

Em contraste com a via suicida relativamente lenta da NETose, a NETose vital envolve a rápida liberação de NETs em resposta a microrganismos, plaquetas ativadas (PLTs) ou

proteínas do complemento através dos receptores de superfície dos neutrófilos, processo que parece ser independentes da atividade NOX (Pilszczek *et al.*, 2010, Kenny *et al.*, 2017). Nessa via, a principal característica da NETose vital é a ativação por PAD4 dependente de  $Ca^{2+}$ , citrunilação da histona H3 e descondensação do DNA com a participação de MPO e NE (Leshner *et al.*, 2012). Em seguida, o núcleo perde sua forma lobular clássica, e a cromatina descondensada é expelida para formar NETs. Nessa condição, a liberação de DNA, proteínas dos grânulos e histonas ocorre com a formação e liberação extracelular de vesículas, de modo que a célula permanece viável e mantém a capacidade para realizar funções celulares, como migração celular (Delgado-Rizo *et al.*, 2017).

Uma das principais funções dos neutrófilos é a fagocitose, o processo de englobar e digerir patógenos e detritos (Liew *et al.*, 2019). Os neutrófilos reconhecem patógenos por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que detectam padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Ao se ligarem a esses padrões, os neutrófilos envolvem o patógeno em um fagossomo, que então se funde com grânulos contendo substâncias antimicrobianas. Esses grânulos liberam enzimas como mieloperoxidase, lisozima e proteases, que ajudam a degradar e matar os microrganismos ingeridos (Liew *et al.*, 2019).

Além da fagocitose, os neutrófilos podem liberar o conteúdo dos seus grânulos no espaço extracelular por meio de um processo conhecido como desgranulação (Gierlikowska *et al.*, 2021). Esse mecanismo permite que os neutrófilos combatam patógenos extracelulares e contribuam para a resposta inflamatória. Os grânulos contêm uma variedade de peptídeos antimicrobianos, enzimas e outras moléculas bioativas que podem matar diretamente patógenos, modular a resposta imune e interagir com outras células imunes. No entanto, a desgranulação também pode resultar em danos teciduais quando a liberação de enzimas e ROS não é adequadamente regulada (Gierlikowska *et al.*, 2021).

Em muitos desses processos, a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenha um papel fundamental, atuando diretamente como agente citotóxico seja porque as ROS atuam diretamente como agentes citotóxicos contra patógenos e como importantes reguladores das respostas inflamatórias. As ROS participam, por exemplo, da formação de NETs e da secreção de proteasas, enzimas redox e fatores antimicrobianos. Em neutrófilos totalmente funcionalmente ativados, as ROS são principalmente produzidas pela enzima NADPH oxidase 2 (NOX2), resultando no chamado estouro oxidativo. Em contraste com seu papel pró-inflamatório durante a fase inicial do combate às infecções, as ROS também podem inibir as respostas inflamatórias, por exemplo, pela desativação de células T ou pela degradação de mediadores inflamatórios presentes nas NETs (Hoffmann *et al.*, 2018)

Outras células que estão envolvidas nesse processo são as células dendríticas que possuem numerosos processos dendríticos ou pseudopodiais, e podem se diferenciar dos progenitores mieloides e linfoides na medula óssea, denominados DCs mieloides, DCs linfoides (ou DCs plasmacitoides, pDCs), respectivamente. Ambos os tipos de DCs migram da medula óssea para o sangue periférico e depois se redistribuem para vários tecidos do organismo. A função principal das DCs, conhecidas como células apresentadoras de antígenos (APCs), é a absorção, processamento e a apresentação de antígenos para induzir respostas imunes (Liu *et al.*, 2010).

Os macrófagos digerem e eliminam antígenos provenientes de partículas grandes, como patógenos, exercendo um papel anti-infeccioso, mas também eliminam células senescentes, moribundas ou transformadas, mantendo assim a homeostase imune (Chaintreuil *et al.*, 2023).

As células natural killer (NK) diferenciam-se das células progenitoras linfoides na medula óssea e pertencem à linhagem linfoide, expressando vários marcadores linfocitários. No entanto, as células NK não expressam receptores específicos de antígenos como TCR e BCR, e diferem morfológicamente dos linfócitos. Elas migram para vários tecidos pelo corpo após se diferenciarem das células-tronco hematopoiéticas. Elas estão distribuídos principalmente no sangue periférico e também estão presentes em tecidos como fígado, baço, pulmões e linfonodos. As células NK recebem esse nome por sua capacidade de reconhecer e eliminar células infectadas por vírus e células malignas sem sensibilização prévia (Caligiuri *et al.*, 2008).

Se a inflamação aguda não se resolve rapidamente, ela progride para inflamação subaguda. Se a inflamação persiste além de 6 semanas, ela transita de subaguda para crônica, marcada pela migração de linfócitos T e plasmócitos para o local da inflamação. A inflamação prolongada, sem resolução adequada, leva a danos teciduais e fibrose (Pahwa *et al.*, 2023).

### **2.1.2. Inflamação Crônica**

A maioria das características da inflamação aguda persiste à medida que a inflamação se torna crônica, incluindo a expansão dos vasos sanguíneos (vasodilatação), o aumento do fluxo sanguíneo, o aumento da permeabilidade capilar e a migração de neutrófilos para o tecido infectado através da parede capilar (diapedese). No entanto, a composição dos glóbulos brancos muda logo e os macrófagos e linfócitos começam a substituir os neutrófilos de curta duração. Assim, as características da inflamação crônica incluem a infiltração das células inflamatórias

primárias, como macrófagos, linfócitos e células plasmáticas no sítio tecidual, as quais produzem citocinas inflamatórias, fatores de crescimento, enzimas e, assim, contribuindo para a progressão de danos teciduais e reparação tecidual secundária, incluindo fibrose e formação de granulomas (Yousuf *et al.*, 2019; Milenkovic *et al.*, 2019).

Os mastócitos e os macrófagos constituem componentes importantes do infiltrado inflamatório crônico (Braz-Silva *et al.*, 2019). Os mastócitos possuem a capacidade de degranulação, liberando uma variedade de substâncias inflamatórias, incluindo mediadores vasoativos. A liberação dessas substâncias está intimamente ligada aos processos inflamatórios e à reabsorção óssea, exercendo influência sobre outras células do sistema imunológico (Bracks *et al.*, 2014).

Os macrófagos têm a capacidade de produzir substâncias inflamatórias e anti-inflamatórias que desempenham um papel crucial no desenvolvimento e reparo de lesões. Entre essas substâncias, destacam-se o IL-1, o TNF- $\alpha$ , o IL-6, o TGF- $\beta$  (fator transformador de crescimento beta) e prostaglandinas (Arango *et al.*, 2014). Essas citocinas desempenham funções essenciais na iniciação e regulação dos processos inflamatórios, influenciando a ativação e diferenciação dos osteoclastos, a ativação e proliferação dos fibroblastos, a produção de colágeno e a neovascularização (Braz-Silva PH *et al.*, 2019). Foi demonstrado que amostras de periodontite apical apresentam níveis mais elevados de RANKL e OPG do que aqueles encontrados em tecidos saudáveis (Menezes *et al.*, 2008; Fan *et al.*, 2011; Estrela *et al.*, 2016), além disso, foi observado que que foi observado que duas vias de metabolismo do ácido araquidônico, ciclooxigenase e lipoxigenase, estão envolvidas na perda óssea (Paula-Silva *et al.*, 2016; Ribeiro-Santos *et al.*, 2021; Lorencetti-Silva *et al.*, 2022).

Em resposta a antígenos estranhos ou auto-antígenos, as células imunes teciduais, como macrófagos e células dendríticas, liberam citocinas como IL-1 e TNF- $\alpha$  (Yousuf *et al.*, 2019). Essas citocinas induzem as células endoteliais do local da lesão a liberar selectinas e integrinas, que estimulam quimiotaxia e diapedese dos leucócitos circulantes (Yousuf *et al.*, 2019). Além do recrutamento de leucócitos, os macrófagos teciduais e as células dendríticas também desempenham papel na eliminação do antígeno por fagocitose, na liberação de citocinas e na atuação como células apresentadoras de antígenos para linfócitos (Milenkovic *et al.*, 2019). Uma vez que os leucócitos circulantes entram no local da lesão, eles são ativados por várias citocinas e quimiocinas secretadas pelos macrófagos e células dendríticas. Após a ativação, os leucócitos liberam ainda mais citocinas e mediadores da inflamação (Yousuf *et al.*, 2019).

## 2.2. PERIODONTITE APICAL

A periodontite apical é uma resposta imunoinflamatória nos tecidos periapicais de origem pulpar, resultante mais frequentemente de infecção polimicrobiana (Martón & Kiss, 2014). A interação microbiana tem papel fundamental na patogênese da periodontite apical (Braz-Silva *et al.*, 2019). A resposta imunológica associada à inflamação periapical caracteriza-se por um infiltrado inflamatório misto composto por macrófagos, mastócitos, células T e neutrófilos. Os neutrófilos são os primeiros recrutados ao local da lesão e são as células predominantes na fase inicial da inflamação periapical; eles migram rapidamente através de quimiotaxia e são atraídos por citocinas e quimiocinas liberadas no local da infecção (Blake *et al.*, 2023).

De acordo com sintomas clínicos e processo patológico, a PA pode ser classificada em periodontite apical aguda (PAA) e periodontite apical crônica (PAC) (Gutmann *et al.*, 2009). A PAA é causada principalmente pela infecção da polpa dentária e pela subsequente disseminação de substâncias infecciosas através do forame apical, que desencadeia uma resposta inflamatória localizada nos tecidos periapical. A PAA normalmente se manifesta como dor ao morder e sensibilidade à percussão, principalmente devido à congestão e inchaço da membrana periapical (Siqueira & Rôças, 2013). A PAC se manifesta como resposta imune exacerbada a irritantes persistentes no canal radicular, levando à reabsorção óssea alveolar e tipicamente apresentando radiolucidez perirradicular sem sintomas clínicos (Nair, 2006).

A resposta imunoinflamatória na PA é um processo dinâmico complexo. Inicialmente, o sistema imunológico inato e adaptativo é ativado por biofilmes bacterianos presentes no sistema de canal radicular. O recrutamento subsequente de células imunes para a área periapical, visando à eliminação de patógenos e liberação de grandes quantidades de mediadores inflamatórios, cria um microambiente inflamatório único na PA. Mediadores pró-inflamatórios amplificam a resposta inflamatória por meio de várias vias de sinalização, e o estresse oxidativo relacionado às espécies reativas de oxigênio EROs (ROS) e metabolismo desregulado promovem a destruição do tecido periapical. A persistência dos estímulos leva à superativação da resposta imune, o que induz a diferenciação dos osteoclastos, inibe a diferenciação dos osteoblastos e, por fim, leva à reabsorção óssea periapical. Quando a infecção é restringida, as células T reguladoras (Tregs) e os macrófagos anti-inflamatórios M2 secretam mediadores anti-inflamatórios como interleucina (IL)-4, IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) para promover a reparação tecidual (Weber *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021). O

equilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatórias no microambiente periapical determina a progressão e regressão da PA, bem como o desfecho clínico da cicatrização do tecido periapical após procedimentos padronizados de tratamento endodôntico (Weber *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021).

### **2.2.1. Resposta imune inata e adaptativa em PA**

O sistema imunológico inato serve como a principal defesa contra patógenos e substâncias estranhas, empregando mecanismos de defesa inespecíficos para oferecer proteção imediata (Ma *et al.*, 2023). As células imunes inatas envolvidas na resposta inflamatória periapical incluem principalmente células apresentadoras de antígeno (APCs), como monócitos, macrófagos e células dendríticas (DCs), além de neutrófilos, células natural killer (NKs) e mastócitos (Galler *et al.*, 2021). Células imunes inatas reconhecem patógenos por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRR) induzindo respostas imunes, incluindo fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação do sistema complemento e início da imunidade adaptativa (Qian *et al.*, 2014). O sistema imunológico adaptativo oferece proteção direcionada e duradoura contra patógenos por meio da imunidade celular e humoral (Sun *et al.*, 2020).

### **2.2.2. Reabsorção óssea inflamatória na PA**

Uma resposta imune periapical sustentada promove a diferenciação dos osteoclastos e inibe a osteogênese, desencadeando a reabsorção óssea periapical (Li *et al.*, 2021). O desequilíbrio entre osteoclastogênese e osteogênese é consequência de uma combinação de fatores, com a destruição óssea persistente evoluindo eventualmente para a PAC.

A osteoclastogênese é um processo que envolve a proliferação de células precursoras de osteoclastos derivadas de monócitos da linhagem hematopoética, seguido pela diferenciação e maturação celular. Os osteoclastos ativos produzem enzimas proteolíticas e prótons que levam à degradação da matriz orgânica colagênica e solubilização do conteúdo inorgânico do tecido ósseo (Gallagher, 2008; Paula-Silva *et al.*, 2009c; Paula-Silva *et al.*, 2010a; Boyce, 2013). Esse processo é controlado pelo receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK), pelo seu ligante (RANKL) e pela osteoprotegerina (OPG), membros da superfamília do fator de necrose tumoral. Sucintamente, o receptor RANK é expresso na superfície dos osteoclastos e seus precursores e células dendríticas (Lener, 2004; Boyce, 2013). Nesse contexto o estado e a

progressão da doença são influenciados pela quantidade e interação entre os estímulos inflamatórios (Braz-Silva *et al.*, 2019).

O sistema RANK/RANKL/OPG é reconhecido como um regulador significativo do metabolismo ósseo, exercendo influência na diferenciação e atividade dos osteoclastos. O RANK é uma proteína transmembrana pertencente à família de receptores do fator de necrose tumoral, e é predominantemente expresso por macrófagos, células mononucleares osteoclásticas, células T e B, células dendríticas e fibroblastos (De León-Oliva, 2023). Por sua vez, RANKL, uma citocina com similaridade ao TNF- $\alpha$ , age como ligante tanto de RANK quanto de osteoprotegerina (OPG) (Boyle *et al.*, 2003). A ativação de RANK pelo RANKL resulta na interação com receptores associados ao TNF, levando à ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e da proteína c-Fos, processos intimamente relacionados à maturação dos osteoclastos através do aumento da expressão de genes específicos (Boyle *et al.*, 2003; Wada *et al.*, 2006).

### 2.3. REABSORÇÃO DENTÁRIA

A reabsorção dentária é definida como um processo fisiológico ou patológico que apresenta como resultado a perda de dentina e/ou cimento (Abbott *et al.*, 2022). Em alguns casos, pode estar associada também à reabsorção de osso adjacente, juntamente com a perda do ligamento periodontal (Abbott *et al.*, 2022). Essa alteração é decorrente da perda de estruturas responsáveis pela proteção e inserção dentária (Abbott *et al.*, 2022).

Uma fina barreira anti-reabsorvente protege as paredes interna e externa das raízes dos dentes. A camada pré-cimento protege as paredes externas, enquanto predentina e odontoblastos protegem as paredes internas da dentina (Brezniak *et al.*, 2016). A reabsorção está associada a fatores fisiológicos e patológicos e resulta na perda de dentina, cimento ou tecidos ósseos (Umashetty *et al.*, 2015). Células reabsortivas não podem colonizar superfícies não mineralizadas (Brezniak *et al.*, 2002). Múltiplos fatores mecânicos, químicos e térmicos foram indentificados como promotores da mineralização precoce das barreiras defensivas e iniciam a reabsorção radicular (Umashetty *et al.*, 2016).

Condicionado por fatores etiológicos e localização, o tipo de reabsorção é caracterizado por peculiaridades patogênicas de seu desenvolvimento. As citocinas, prostaglandinas e o aumento da pressão interna do canal radicular destacam-se na patogênese da reabsorção radicular interna (IRR) (Bastos *et al.*, 2017; Igleasia *et al.*, 2017). Na reabsorção inflamatória externa (RI), a lesão do tecido periodontal e as alterações necróticas no canal radicular desempenham um papel crítico, já que os canais dentinários expostos contribuem para o

acúmulo de bactérias e destroem os remanescentes do tecido (Trope, 2002). Em contraste, na reabsorção de reposição externa (ERR), o processo reabsortivo é acompanhado por alterações reconstrutivas.

### **2.3.1. Tipos de reabsorções dentárias**

#### **2.3.1.1. Reabsorção inflamatória externa (RIE)**

A reabsorção inflamatória externa é o tipo mais agressivo e destrutivo de reabsorção traumática (Nayak *et al.*, 2015). Está associada à polpa e ao periodonto infectados (Patel *et al.*, 2007; Makedonas *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2018). Com mais frequência, ela se desenvolve após traumas graves e geralmente começa na superfície vestibular da raiz. O desenvolvimento da lesão depende principalmente da vitalidade da polpa (Makedonas *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2018). Conseqüentemente, se o suprimento sanguíneo do dente afetado não estiver comprometido, a atividade dos osteoclastos limita-se à superfície radicular externa afetada, e a reabsorção é autolimitante, semelhante à observada em uma fratura apical transitória. No entanto, quando o canal radicular é infectado, toxinas microbianas podem se mover para a área de reabsorção através dos túbulos dentinários, levando à progressão da reabsorção inflamatória.

Lesões reabsortivas podem ser superficiais ou envolver camadas mais profundas de dentina. Odontoclastos e áreas de tecido de granulação são observados no local da reabsorção. O processo patológico não está restrito à cavidade oral, podendo estar associado a distúrbios cardiovasculares, endócrinos e outras condições sistêmicas que influenciam o estado geral de saúde. (Makedonas *et al.*, 2012; Nayak *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2018).

Alterações necróticas da polpa dentária, presença de microrganismos, lesões periodontais e túbulos dentinários expostos e amplos são fatores de grande importância na patogênese da RI, pois contribuem para o acúmulo de bactérias e remanescentes de tecido destruído. Outro fator que contribui é a raiz dentária não desenvolvida (túbulos dentinários largos, tecido pulpar maior). Portanto, a RIE é observada em crianças com mais frequência do que em adultos (Makedonas *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2018).

As raízes podem ser mais curtas do que o estimado normalmente e/ou ter as margens irregulares. A RIE relacionada a traumas frequentemente se apresenta como depressões crateriformes radiolúcidas na superfície radicular, associadas à radiolucência perirradicular adjacente. O espaço do canal radicular permanece visível, o que auxilia na diferenciação entre reabsorção externa e interna. Devido à natureza 2D das radiografias convencionais, a EIR é

identificada quando está nos lados interproximais da raiz. A reabsorção sobre a superfície vestibular e lingual/palatina da raiz não é perceptível. A tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) é necessária para esclarecer o caráter da área de reabsorção, ou seja, a quantidade e dimensão exatas da área de reabsorção, a extensão das lesões reabsortivas ao longo da raiz e a presença de uma perfuração na parede radicular (Makedonas *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2018).

#### 2.3.1.2. Reabsorção de superfícies externas (ESR)

A ESR é uma reabsorção estéril, transitória e iniciada por pressão que envolve pequenas áreas radiculares dentárias (Patel *et al.*, 2007). Com a eliminação do fator etiológico, esse tipo de reabsorção é reversível, e é possível restaurar o cimento da superfície do dente sob condições favoráveis, quando a polpa não está infectada (Patel *et al.*, 2007). A ESR inicia-se na superfície radicular e envolve principalmente o cimento e, ocasionalmente, a dentina. Lesões reabsortivas raramente ultrapassam o limite cimento-dentina. A ESR é revelada radiograficamente apenas com lesões atipicamente extensas. Na prática, entretanto, é impossível detectar lesões reabsortivas nas superfícies vestibular e oral da raiz. Portanto, é diagnosticado principalmente por meio de exame histológico após a extração do dente (Abbott *et al.*, 2016).

#### 2.3.1.3. Reabsorção de substituição externa (ERR)

A ERR é causada por trauma severo no ligamento periodontal, resultando em perda de vitalidade celular e lesão significativa no cimento (Patel *et al.*, 2007). Consequentemente, as células do ligamento periodontal sofrem necrose seguida pela perda de tecido periodontal. A dentina e o cimento da raiz do dente são destruídos sob a influência da atividade osteoclástica. As áreas destrutivas logo são substituídas pelo osso alveolar, que é depositado pelos osteoblastos durante o processo de recuperação. Portanto, as áreas de reabsorção não são radiolúcidas, como no caso da EIR. O ligamento periodontal entre o dente e o osso alveolar encontra-se ausente. O osso entra em contato direto com o cimento e a dentina. A ERR pode ser autolimitante e/ou localizada (Patel *et al.*, 2007).

Quando a reabsorção envolve mais de 20% da superfície radicular, o dente perde sua mobilidade fisiológica, o que pode causar um som metálico agudo durante a percussão. Geralmente, se houver formação de dentina terciária, o dente é suscetível a testes de sensibilidade, embora com um atraso (Patel *et al.*, 2007).

A ERR é observada em adultos e, às vezes, em crianças, e pode causar perda de dentes ao longo do tempo. Na dentição em desenvolvimento, em dentes que sofrem ERR, a erupção é prejudicada, impedindo o crescimento adicional do processo alveolar adjacente. Isso resulta em infraoclusão do dente afetado. Nessas condições, a crista alveolar imatura associada ao dente anquilosado pode levar a alterações indesejáveis na aparência, fonética e função, o que pode causar complicações em qualquer tratamento restaurador futuro (Cohenca *et al.*, 2017; Gunst *et al.*, 2011).

#### 2.3.1.4. Reabsorção cervical externa (ECR)

Certos tipos de reabsorção não podem ser classificados como superficiais, inflamatórios ou de substituição. Esses são agrupados na categoria chamada de reabsorção idiopática, principalmente cervical. A etiologia dessa reabsorção externa da superfície radicular é incerta, embora seja observada principalmente após o tratamento odontológico (Mavridou *et al.*, 2017). Ela geralmente começa na junção cimento-esmalte (CEJ) e se desenvolve devido a danos ao cimento subepitelial. Os dentes frontais, assim como os primeiros molares, são os dentes mais frequentemente afetados (Neely *et al.*, 2016; Mavridou *et al.*, 2016).

A ECR ocorre em três etapas: iniciação, reabsorção (destruição) e reparo (Nem *et al.*, 2004). Células osteoclásticas de periodônio ocupam a superfície radicular através de aberturas no cimento, formando tecido fibrovascular (fase de reabsorção), que pode eventualmente calcificar e se desenvolver em tecido fibro-ósseo (fase reparativa) (Gunst *et al.*, 2013). Lesões de pequenas dimensões regredir espontaneamente (Mavridou *et al.*, 2016). No entanto, a maioria das lesões de ECR não é autolimitante e representa avaliação contínua de reabsorção comumente apresenta um período contínuo de reabsorção (Makedonas *et al.*, 2012).

Lesões de ECR não estão infectadas; sendo observadas apenas invasão bacteriana secundária (Gunst *et al.*, 2013). Alguns autores sugerem que a ECR é causada e mantida por bactérias nos túbulos dentinários e/ou fendas gengivais, sugerindo sua natureza inflamatória (Makedonas *et al.*, 2012).

Não há uma radiográfica imagem típica. Lesões podem apresentar bordas bem demarcadas ou irregulares na região cervical. No entanto, a reabsorção do tecido duro dentário torna as lesões iniciais radiolúcidas, enquanto defeitos profundos (fibro-ósseos) da ECR podem apresentar aparência manchada, refletindo a tentativa de reparo na área radicular reabsorvida (Hartsfield *et al.*, 2009). O contorno do canal radicular é perceptível através da

lesão de reabsorção, demonstrando que a lesão está fora do canal, o que é considerado um sinal patognomônico da ECR (Patel *et al.*, 2007).

#### 2.3.1.5. Reabsorção interna da raiz (IRR)

A IRR também é chamada de granuloma interno (Consolaro *et al.*, 2019). A IRR caracteriza-se pela destruição dos túbulos dentinários intrarradiculares, geralmente localizados no tercio médio ou apical do canal radicular (Nilsson *et al.*, 2013). A reabsorção pode envolver um ou vários dentes. É mais comum em incisivos; porém, também pode ser observada em dentes posteriores, especialmente nos molares inferiores. Uma combinação de reabsorções internas e externas também é possível (Nilsson *et al.*, 2013).

A IRR pode ser lenta (anos), rápida (vários meses) ou sem atividade patológica marcante (Lopatiene *et al.*, 2008). A IRR inflamatória e a de substituição são diferentes. A reabsorção interna é causada principalmente por infecção pulpar, tratamento ortodôntico e traumatismos. Ao mesmo tempo, alguns casos clínicos mostram a presença de IRR em dentes saudáveis e não erupcionados (Silveira *et al.*, 2009).

## 2.4. INFLUÊNCIA DO SEXO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

O dimorfismo sexual refere-se às diferenças nas funções e respostas do sistema imunológico entre homens e mulheres, impulsionadas por fatores genéticos, hormonais, do desenvolvimento, comportamentais e outros. O reconhecimento do dimorfismo sexual na imunidade surgiu a partir de observações de diferenças na incidência e na gravidade das doenças entre homens e mulheres. Estudos iniciais observaram que as mulheres normalmente apresentam respostas imunes 'mais fortes' do que os homens, levando a menores probabilidades de infecção por patógenos, mas com maior incidência de doenças autoimunes (Nowak & Muehlenbein, 2025).

Estrogênio e progesterona nas mulheres, e andrógenos como a testosterona nos homens, desempenham papéis significativos na modulação das respostas imunes. Por exemplo, os níveis de testosterona nos homens estão diretamente associados a maior suscetibilidade a doenças causadas por patógenos e a respostas inflamatórias reduzidas – por outro lado, as mulheres normalmente apresentam respostas imunes mais fortes, em parte devido aos efeitos imunomoduladores dos estrogênios, que são cruciais para manter a saúde reprodutiva e o sucesso da gravidez (Jaillon *et al.*, 2019; Shepherd *et al.*, 2021). Vários genes cruciais para a

função imunológica estão localizados no cromossomo X, proporcionando outro mecanismo para respostas imunes mais fortes em mulheres em comparação com homens (Ghosh *et al.*, 2017).

As respostas imunes são moduladas em parte pelas ações dos hormônios produzidos pelo sistema endócrino, incluindo esteroides sexuais como estrogênio e testosterona. Essa relação destaca a interconexão desses sistemas, na qual flutuações nos níveis hormonais podem modular a atividade imunológica, influenciando a suscetibilidade a infecções e a força geral das defesas imunológicas. A endocrinologia do sistema reprodutivo abrange uma rede complexa de hormônios e tecidos que regulam as funções e comportamentos reprodutivos. Entre mulheres em idade reprodutiva, a produção cíclica de hormônios regula o ciclo menstrual, incluindo o desenvolvimento folicular, a ovulação e a manutenção do endométrio. Estrogênio e progesterona desempenham papéis críticos na gravidez, amamentação e desenvolvimento de características sexuais secundárias (Andersson *et al.*, 2008). Em homens humanos, a testosterona é essencial para a espermatogênese, o desenvolvimento de características sexuais secundárias masculinas e a manutenção da libido (Simoni, 2017).

Estudos demonstram em nível hormonal que a testosterona suprime a fosfolipase D, o que causa diferenças sexuais na biossíntese de leucotrienos em monócitos humanos, que são células efetoras centrais da imunidade. (Pérgola *et al.*, 2011). Existem diferenças entre os sexos na incidência, morbidade e mortalidade associadas a doenças com componente inflamatório, como artrite reumatoide, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (Albert, 2007). Foi relatado que a deficiência de estradiol aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T, como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Além disso, o estradiol exerce um efeito protetor nas células endoteliais vasculares, modulando os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reativa (Zhang *et al.*, 2011).

Em um estudo experimental realizado em ratos demonstraram que as alterações hormonais exercem influência relevante sobre a resposta inflamatória sistêmica. Animais submetidos à ovariectomia (OVX) apresentam redução significativa nas concentrações séricas de  $17\beta$ -estradiol, independentemente da presença de lesões periapicais, evidenciando o impacto direto da deficiência estrogênica. Além disso, a ausência de estrogênio está associada ao aumento expressivo de mediadores inflamatórios, como IL-18, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e MMP-9, especialmente em animais OVX com lesões periapicais, quando comparados a fêmeas do grupo controle e machos (Zhang *et al.*, 2011). Esses achados reforçam o papel modulador dos hormônios sexuais femininos sobre a resposta imunoinflamatória, indicando que a deficiência estrogênica pode potencializar a produção sistêmica de citocinas pró-inflamatórias e enzimas

envolvidas na degradação da matriz extracelular, contribuindo para um estado inflamatório exacerbado, mesmo na ausência de diferenças morfológicas evidentes nas lesões periapicais (Zhang *et al.*, 2011).

Outro fator relacionado ao sexo na resposta à inflamação é a observação de uma redução na contagem de linfócitos T em homens em comparação com mulheres, possivelmente atribuída ao aumento das concentrações de testosterona. Acredita-se que a testosterona possa promover a apoptose das células T (McMurray *et al.*, 2001).

Reconhecer diferenças nas respostas imunes entre homens e mulheres pode levar a tratamentos médicos mais personalizados, melhorar a eficácia das terapias e minimizar os efeitos adversos ao adaptar os tratamentos com base em perfis imunes específicos de sexo (Fathi *et al.*, 2021).

O impacto das disparidades de sexo assume uma importância crítica na pesquisa médica, tanto pré-clínica quanto clínica. Historicamente, foi observado um viés centrado nos homens, com um número substancialmente maior de estudos conduzidos exclusivamente em indivíduos do sexo masculino. Como resultado, os efeitos de medicamentos e tratamentos muitas vezes eram extrapolados para ambos os sexos, levando a problemas significativos (Morselli, 2016).

Portanto, torna-se relevante, em modelo animal, as respostas biológicas durante o processo inflamatório e no desenvolvimento da lesão periapical e reabsorção dentária, considerando as diferenças entre os sexos, a fim de determinar se a presença de hormônios sexuais, como o estrogênio, pode influenciar essas relações. Tais achados poderiam oferecer novas informações sobre o potencial das infecções periapicais como um fator de risco para a saúde sistêmica tanto em mulheres quanto em homens, além de propor novas condutas terapêuticas (Zhang *et al.*, 2011).

Animais como ratos e camundongos têm sido amplamente utilizados em estudos que avaliam a patogênese e o desenvolvimento de lesões periapicais induzidas experimentalmente (Sousa *et al.*, 2014). Nesses modelos animais, a reabsorção óssea periapical e dentária pode ser validada por avaliação histológica, radiografia convencional e digital, e por meio de microtomografia computadorizada (micro-CT) (Teixeira *et al.*, 2011).

A avaliação histológica permite a visualização da estrutura do tecido e das mudanças características que o tecido pode ter sofrido. Por isso, é utilizado em diagnóstico médico, estudos científicos, autópsias e investigações forenses. Uma vez que a amostra de tecido passou por fixação, processamento, incorporação, seção e coloração, ela pode passar por análise por microscopia. As colorações histológicas escolhidas para um dado espécime dependem da questão investigativa (Alturkistani *et al.*, 2015).

No entanto, os exames radiográficos digitais e convencionais não são totalmente adequados para imagens de dentes em ratos e camundongos, devido ao seu pequeno tamanho e anatomia específica da mandíbula. A avaliação histológica é considerada o padrão-ouro para avaliação de lesões periapicais. No entanto, esse método é demorado e leva à destruição da amostra (Balto *et al.*, 2000).

De acordo com a literatura, as imagens de microtomografia podem ser utilizadas para avaliar a destruição óssea periapical e radicular, fornecendo resultados equivalentes aos obtidos por meio da histologia (padrão-ouro) (Balto et al. 2000). A micro-CT tem sido, portanto, considerada um importante método de validação diagnóstica para estudos baseados em modelos de pequenos animais (Schambach *et al.*, 2010).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Os conhecimentos recentes demonstram que há diferenças nas respostas biológicas dos animais em relação ao sexo. Este estudo contribuirá para o esclarecimento dessas divergências no catabolismo ósseo e dentário frente à infecção endodôntica, aprofundando cada vez mais o conhecimento das respostas das respostas biológicas entre os sexos. Pode-se vislumbrar no futuro pesquisas experimentais que estudem não apenas em animais machos como de costume, mas também em aniais machos, como de costume, mas também em animais fêmeas. Portanto, este estudo resultará em um promissor protocolo para pesquisas experimentais em animais, utilizando machos e fêmeas.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi comparar a reabsorção óssea periapical e a reabsorção dentária após a infecção endodôntica em camundongos machos e fêmeas durante o processo inflamatório.

### 4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- (i) Mensurar a área e o volume da reabsorção óssea periapical e dentária por meio de microscopia óptica e microtomografia computadorizada;
- (ii) Quantificar o número de neutrófilos e macrófagos recrutados para o ligamento periodontal ou lesão periapical;
- (iii) Avaliar a presença de células clásticas na superfície óssea e dentária, por meio de histoenzimologia para a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP).

## 5. HIPÓTESE

(H<sub>0</sub>) - Não há diferença significativa no processo inflamatório e na reabsorção óssea e dentária entre os animais machos e fêmeas no desenvolvimento de lesão periapical induzida por infecção endodôntica.

(H<sub>1</sub>) - Há diferença significativa no processo inflamatório e na reabsorção óssea e dentária entre os animais machos e fêmeas no desenvolvimento de lesão periapical induzida por infecção endodôntica.

## 6. METODOLOGIA

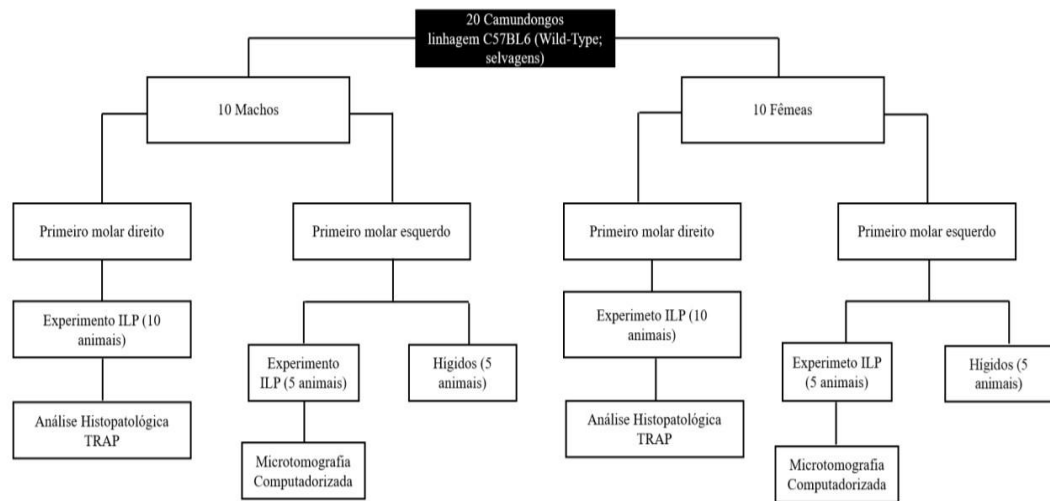
Os protocolos utilizados no presente estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Alfenas - CEUA/UNIFAL (Processo nº 0011/2024) (Anexo A). Este estudo foi conduzido em conformidade com as normas da International Organization for Standardization (ISO 10993-6: 2016) (ISO, 2016).

Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e com as diretrizes do ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) (Du Sert et al., 2020). O delineamento experimental seguiu o estudo de Almeida-Junior (2023a, 2023b).

### 6.1 ANIMAIS

No total, foram utilizados 20 camundongos, sendo 10 machos e 10 fêmeas, da linhagem C57BL6 (Wild-Type; selvagens), com 6 a 8 semanas de idade, provenientes do Centro de Bioterismo da Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG. Os animais foram mantidos no Biotério de Experimentação da UNIFAL - MG, alocados em gaiolas de polipropileno e tampas de aço inoxidável perfurado (grades), de 15 × 20 cm (5 animais por gaiola), forradas com maravalha, em temperatura de 22 °C e umidade relativa do ar ( $55 \pm 10\%$ ) constantes, em um ciclo de claro-escuro de 12: 12 horas. Durante todo o período experimental, os animais tiveram livre acesso a dieta sólida padrão (ração) e a água filtrada e autoclavada. Como enriquecimento ambiental, foram disponibilizados palitinhos de madeira autoclavado para que os animais possam roer, e papel para fragmentação pelos camundongos picarem.

Figura 1- Fluxograma representativo da divisão de quantidade de animais utilizados nos grupos machos e fêmeas, e as análises que foram realizadas. ILP = Indução da lesão periapical.



## 6.2 PROCEDIMENTOS PARA INDUÇÃO DA LESÃO PERIAPICAL

Vinte animais (10 machos e 10 fêmeas) foram anestesiados com Cloridrato de Ketamina a 10% (150 mg/kg; Agener União Química Farmacêutica Nacional S/A, Embu Guaçu/SP, Brasil) e Xilazina a 2% (7,5 mg/kg; Dopaser, Laboratório Calier S/A, Barcelona, Espanha), diluídos em água para injeção estéril (1 ml de Ketamina + 0,3 ml de Xilazina + 4,6 ml de água para injeção estéril) por via intramuscular na coxa traseira (Figura 2a). Foi administrada Buprenorfina por via intraperitoneal (0,1 mg/kg) 30 minutos antes da cirurgia e posteriormente, Dipirona (150-200 mg/Kg; Laboratório Neo Química, Anápolis/GO, Brasil), via subcutânea, de 6 em 6 horas por 3 dias. Para indução da lesão periapical, os camundongos foram posicionados em uma mesa cirúrgica com dispositivo para retração mandibular (Figura 2b), para acesso aos primeiros molares inferiores. A abertura coronária foi realizada na face oclusal (Classe I) utilizando broca carbide FG ¼ (KaVo, Alemanha) esterilizada (Figura 2c). A seguir, os canais radiculares foram localizados com Lima tipo K número 06 (LesFils d'Auguste Maillefer S/A, Suíça) esterilizada para remoção parcial do tecido pulpar (Figura 2d). Os canais radiculares dos primeiros molares inferiores direitos (n=10 por grupo) permaneceram abertos para exposição e contaminação microbiana do ambiente bucal, conforme metodologia publicada previamente (Paula Silva *et al.*, 2016; Paula-Silva *et al.*, 2020b; Almeida-Junior *et al.*, 2023a). Como controle, os primeiros molares inferiores do lado esquerdo foram mantidos hígidos (n=5 por grupo), e indução da lesão periapical (n=5 por grupo) para microtomografia

computadorizada. As avaliações foram realizadas após 42 dias de exposição pulpar. Após o período experimental, os animais foram eutanasiados com sobredosagem anestésica Ketamina a 10% (300 mg/kg) e Xilazina a 2% (30 mg/kg).

Figura 2 - Procedimento para a indução da lesão periapical



Fonte: próprio autor (2024) .

Legenda: a) Posicionamento do camundongo para aplicação da anestesia com Cloridrato de Ketamina a 10% e Xilazina a 2%;

b) Camundongo na mesa de retração mandibular;

c) Abertura coronária com broca carbide 1/4;

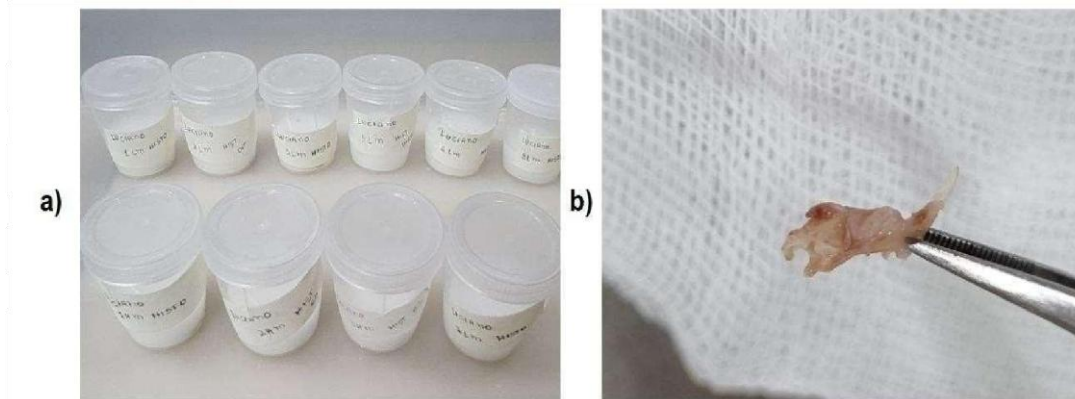
d) Inserção de lima tipo K de 6 mm para remoção parcial do tecido pulpar.

### 6.3. PROCESSAMENTO HISTOTÉCNICO

Após a anestesia e a eutanásia, as mandíbulas foram dissecadas e os blocos contendo dente e osso foram removidos. Os tecidos das hemi-mandíbulas direitas foram fixados em formol tamponado a 10% por 24 horas, à temperatura ambiente, e lavados por 4 horas em água corrente. A desmineralização foi realizada com ácido etilenodiaminotetracético a 5% (EDTA; pH 7,4), por aproximadamente 30 dias (Figura 3). Após o processo de desmineralização, foi

realizado o teste por meio da penetração de uma agulha nos tecidos para verificação de sua consistência.

Figura 3 - Processo de desmineralização



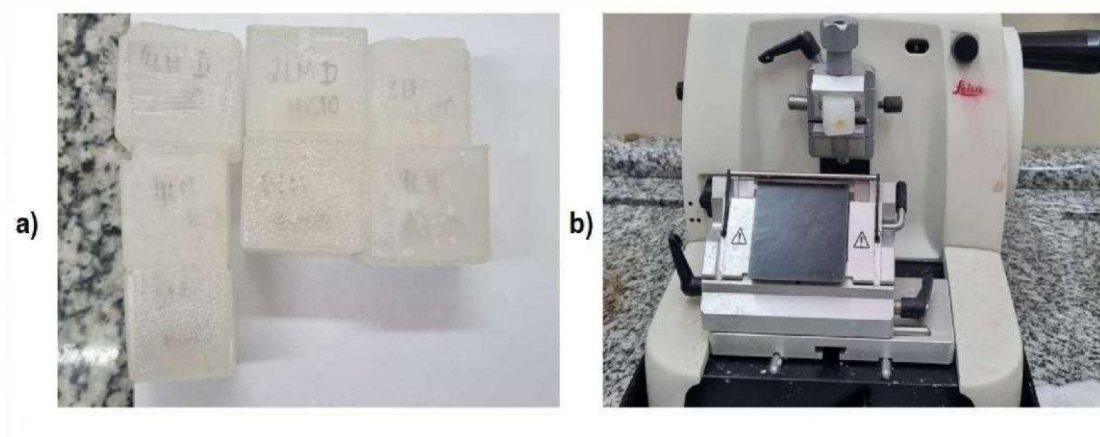
Fonte: próprio autor (2024) .

Legenda: a) Armazenamento das peças durante o processo de desmineralização;

b) Hemi-mandíbula após o processo de desmineralização.

Após a desmineralização, as peças foram submetidas ao processamento histotécnico de rotina, sendo desidratadas em concentrações crescentes de álcool (70%, 90% e 95% por 1 hora cada; 3 trocas de 100% por 1 hora). A etapa seguinte foi a diafanização em xilol (3 banhos de 1 hora cada). Essa etapa confere rigidez ao tecido, permitindo a realização de cortes finos, ocupando os espaços preenchidos por água e gordura. Em seguida as peças foram para o banho de parafina em estufa (durante 12 horas) e posteriormente incluídas em parafina (Figura 4a). Os blocos contendo dente e tecido ósseo foram seccionados longitudinalmente em um micrótomo (Leica RM2125 RTS) (Figura 4b), na direção méso-distal e vestibulo-lingual, foram obtidas de 10 a 15 lâminas com cortes sequenciais de 5  $\mu\text{m}$ , com 3 cortes cada lâmina. As lâminas obtidas foram coradas pela hematoxilina e eosina (HE) (Figura 5 a e b) para avaliação histopatológica.

Figura 4 - Seccionamento dos blocos com micrótomo

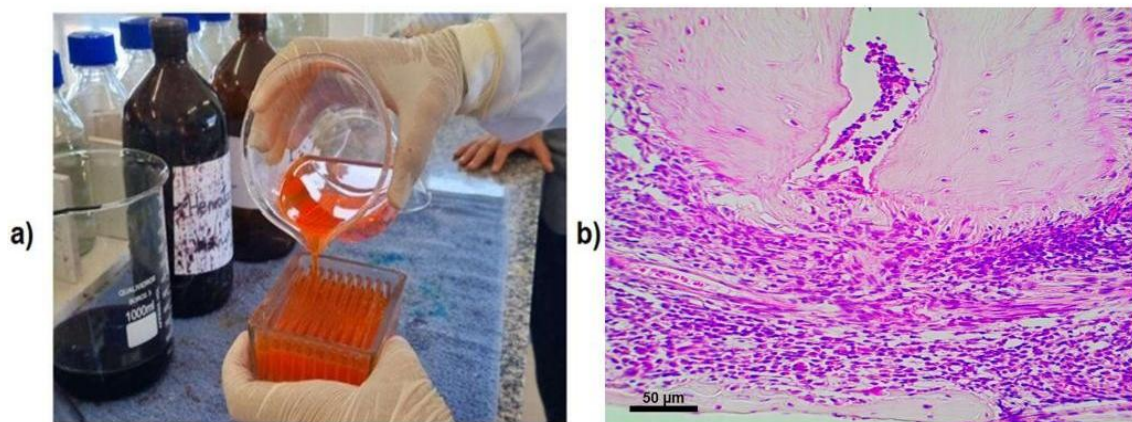


Fonte: próprio autor (2025) .

Legenda: a) Blocos de parafina contendo as peças;

b) Bloco posicionado no micrótomo.

Figura 5 - Coloração com hematoxilina e eosina (HE)



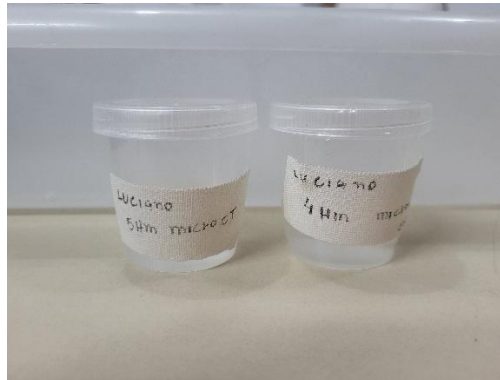
Fonte: próprio autor (2025) .

Legenda: a) Imagem representativa do processo de coragem com hematoxilina e eosina (HE);

b) Fotomicrografia do ápice radicular do primeiro molar inferior direito com amplificação de 20x (escala: 50µm) corado com hematoxilina e eosina (HE).

Os tecidos das hemi-mandíbulas esquerdas foram fixados em formol tamponado a 10% até a realização da microtomografia computadorizada (Figura 6).

Figura 6 – Hemi-mandíbulas inferiores esquerdas de camundongos em formol



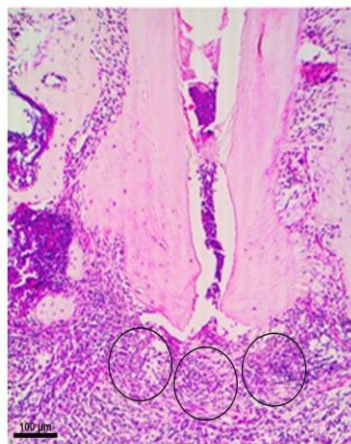
Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: a) Hemi-mandíbulas de camundongos em pote com formol

### 6.3.1 Recrutamento de Neutrófilos Polimorfonucleares na Região Periapical

O número de neutrófilos foi contado nos animais submetidos à indução da lesão periapical, utilizando lâminas coradas por hematoxilina e eosina e analisadas em microscopia de luz convencional. Foram selecionados três campos ao redor do ápice radicular, localizados a uma distância pré-determinada: um no centro do canal radicular e dois a 45° à esquerda e à direita do centro do canal com aumento de 100x (Paula Silva *et al.*, 2009c). Os neutrófilos foram identificados de acordo com sua morfologia característica de células fortemente coradas com núcleos multilobulados em formato de ferradura.

Figura 7 – Lâmina corada com HE.



Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: a) Fotografia de lâmina corada com HE.

b) Os círculos ao redor da raiz dentária indicam as regiões onde foi realizada a contagem de neutrófilos

### 6.3.2 Recrutamento de Macrófagos na Região Periapical

O número de macrófagos foi contado nos animais que realizaram a indução da lesão periapical, utilizando lâminas coradas por hematoxilina e eosina e analisadas em microscopia de luz convencional. As imagens foram calibradas no ImageJ® com base na escala correspondente ao aumento de 100x. A contagem de macrófagos foi realizada manualmente, na região periapical, utilizando a ferramenta “Multi point”. Os macrófagos foram identificados de acordo com sua morfologia, células que contêm núcleos grandes, arredondados ou em formato de rim, geralmente maiores do que os linfócitos e neutrófilos.

### 6.3.3 Determinação da Área da Lesão Periapical e Reabsorção Dentária

A determinação da área da lesão periapical foi realizada utilizando o software ImageJ® (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). As lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina (HE) foram digitalizadas por meio de um microscópio óptico Axiophot (Zeiss Germany), acoplado a uma câmera de alta resolução (TOUPCAM), sob aumento de 10×. As imagens foram calibradas no ImageJ® com base na escala correspondente ao aumento utilizado. A delimitação da área da lesão periapical e reabsorção dentária foi realizada manualmente, utilizando a ferramenta "Freehand Selection Tool", abrangendo toda a região de desorganização tecidual observada. Após a marcação, o software calculou a área da lesão, expressa em micrômetros quadrados ( $\mu\text{m}^2$ ).

### 6.3.4 Avaliação microtomográfica

A análise microtomográfica do volume da lesão periapical e da reabsorção dentária foi realizada por meio de microtomografia computadorizada, utilizando o microtomógrafo SkyScan 1174 (Bruker, Massachusetts, EUA) (Figura 8). Cada espécime da hemi-mandíbula esquerda (n=5) foi individualmente posicionado no aparato, perpendicularmente à fonte de radiação. As amostras foram escaneadas com 70 kV e 200  $\mu\text{A}$ , utilizando filtro de alumínio de 0,5 mm, 1° por passo, e resolução isotrópica de voxel de 19,7  $\mu\text{m}$  (Falcai et al., 2015). A reconstrução das secções transversais foi realizada com o software ITK-SNAP 4.0 (Yushkevich et al., 2006). As imagens foram exportadas em formato DICOM e analisadas no software 3D Slicer (versão X.X, Boston, MA, EUA) (Fedorov et al., 2012), sendo aplicada uma redução de artefatos em anel com valor 10.

Para a mensuração do volume da lesão periapical, as imagens DICOM foram importadas no 3D Slicer e a segmentação foi realizada por meio da ferramenta de limiar (threshold), com definição de valores de intensidade compatíveis com a rarefação óssea. A delimitação da região de interesse (ROI), correspondente ao espaço do ligamento periodontal (1 mm acima do ápice radicular) ou à área de lesão periapical, foi realizada no plano sagital e ajustada a cada 10 cortes consecutivos, garantindo a inclusão total da área de perda óssea apical. Após a segmentação tridimensional da ROI, o volume da lesão foi automaticamente calculado pelo módulo *Segment Statistics* do software e expresso em mm<sup>3</sup> (Paula-Silva *et al.*, 2009b; Paula-Silva *et al.*, 2009d; Zhao *et al.*, 2012; Romualdo *et al.*, 2018; De Gregorio *et al.*, 2018; Goldman *et al.*, 2019; Almeida Junior *et al.*, 2023a).

Figura 8– Microtomógrafo SkyScan 1174, (Bruker Massachusetts, Estados Unidos) utilizado para o escaneamento das espécimes.



Fonte: próprio autor (2025)

### **6.3.5. Determinação da presença e atividade dos clastos por meio de Histoenzimologia para atividade da Enzima Fosfatase Ácida resistente ao tartarato (TRAP).**

A presença de células clásticas será determinada pela contagem do número de células por  $\mu\text{m}$  da extensão de tecido ósseo em processo de reabsorção, bem como nos espaços medulares do tecido ósseo mandibular (Paula-Silva *et al.*, 2016; Paula-Silva *et al.*, 2020a; Paula-Silva *et al.*, 2021b). As secções de tecido desparafinado serão incubadas em solução contendo 8 mg de naftol AS-MX sal fosfato disódico (Sigma- Aldrich) em 500  $\mu\text{L}$  de N-N-dimetilformamida seguido pela adição de 0,2 mol/L e 50 mL de uma solução-tampão de 0,2 mol/L de acetato de sódio (pH 5,0) contendo 70 mg de Fast Red ITR Sigma- Aldrich. A seguir,

o substrato tartarato de sódio diidratado (50 mmol / L) será adicionado à solução e incubado a 37° C por 12 horas. Posteriormente, as lâminas serão lavadas em água destilada e contra-coradas por hematoxilina. Como controle, lâminas serão incubadas com meio sem substrato. A análise quantitativa do número de clastos positivos para a enzima TRAP será determinada levando em consideração a quantidade total de clastos por  $\mu\text{m}$  da extensão do tecido ósseo da superfície radicular em processo de reabsorção, bem como a quantificação de osteoclastos no interior das trabéculas ósseas mandibulares.

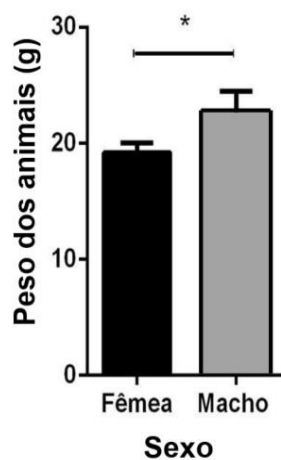
#### 6.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram analisados utilizando o Software GraphPad Prism 8.0 (Prism, Chicago, IL, EUA). Após a confirmação de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, os dados foram submetidos ao teste t de Student ( $\alpha = 0,05$ ) e teste de Welch.

## 7. RESULTADOS

O peso médio dos camundongos machos foi maior (22,67 g) quando comparado com o peso médio das camundongos fêmeas (19,19 g) ( $p < 0,0001$ ) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Média de peso dos camundongos machos e fêmeas utilizados durante o experimento de indução da lesão periapical.

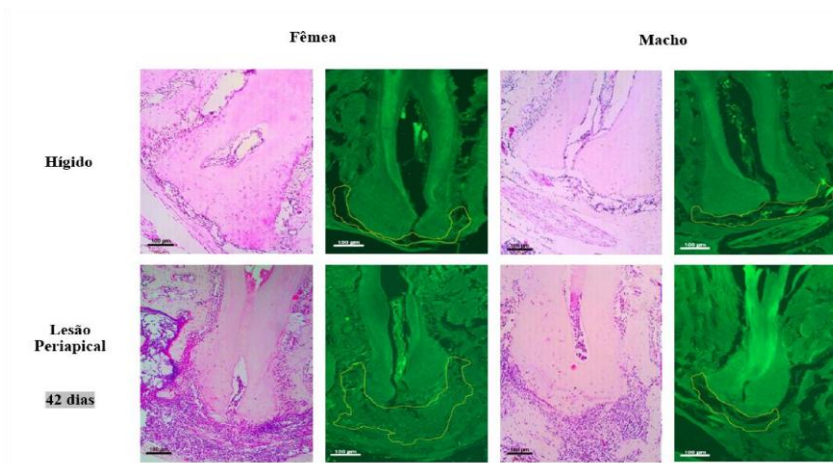


Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre os grupos \* $p < 0,0001$ .

A periodontite apical foi caracterizada pelo alargamento do ligamento periodontal, recrutamento de células inflamatórias e perda óssea periapical em ambos os sexos após 42 dias (Figura 9). Na comparação entre os grupos machos e fêmeas, após 42 dias de contaminação do canal radicular, pode-se observar uma perda óssea periapical ( $\mu\text{m}^2$ ) significativamente maior nos camundongos fêmeas, quando comparado com os camundongos machos ( $p = 0,0005$ ) (Gráfico 2).

Figura 9 - Região periapical da raiz distal do primeiro molar inferior hígido e após a indução da lesão periapical indução da lesão periapical.

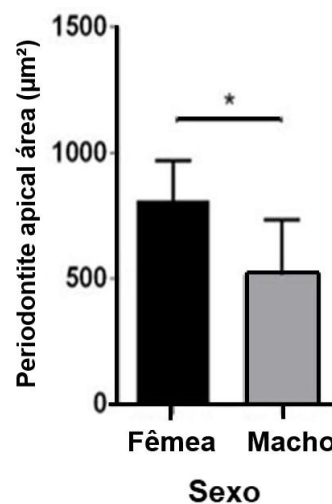


Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: Fotomicrografias representativas da região periapical da raiz distal dos primeiros molares inferiores de camundongos machos e fêmeas, dentes hígidos e dentes após a indução da lesão periapical por 42 dias. HE e FL em amplificação de 10× (escala: 100µm).

A linha amarela delimita a área do ligamento periodontal (LP) em dentes hígidos e da lesão periapical (PA) dos grupos experimentais.

Gráfico 2 - Área de periodontite apical ( $\mu\text{m}^2$ ), após 42 dias de indução da lesão periapical de camundongos machos e fêmeas.

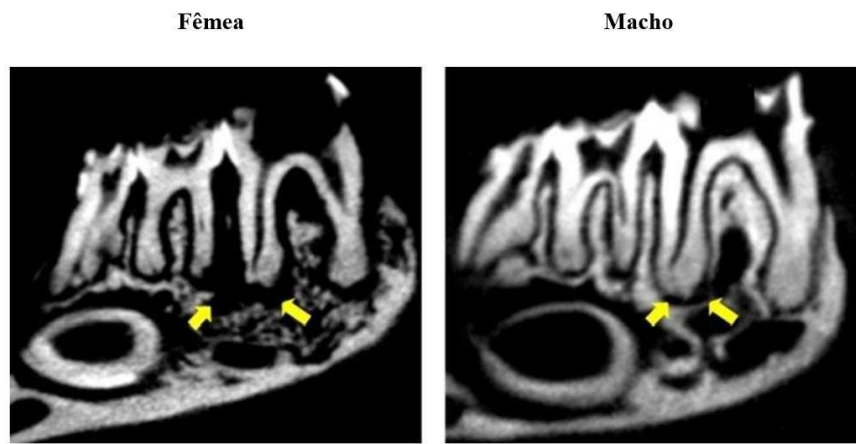


Fonte: próprio autor (2025).

Nota: Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre os grupos \* $p < 0,05$ .

O volume da lesão periapical foi avaliado por meio de microtomografia computadorizada, e foi maior nos camundongos fêmeas em relação aos camundongos machos ( $p = 0,0497$ ) (Figura 10; Gráfico 3).

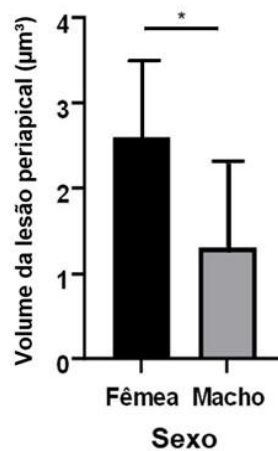
Figura 10 – Fotomicrografia representativa da região periapical da raiz distal do primeiro molar inferior de camundongos fêmeas e machos após 42 dias da indução da lesão periapical.



Fonte: próprio autor (2025).

Nota: As setas amarelas indicam a perda óssea periapical.

Gráfico 3 – Gráfico representando o volume da lesão periapical ( $\mu\text{m}^3$ ), após 42 dias de contaminação do canal radicular.

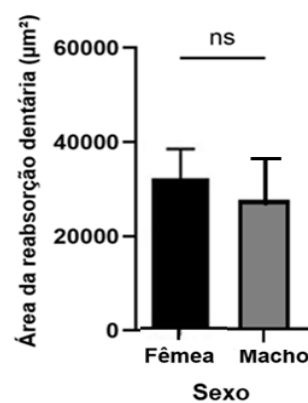


Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre os grupos  $*p = 0,0497$ .

A reabsorção dentária não apresentou diferenças estatísticas entre as camundongos fêmeas em comparação aos camundongos machos ( $p=0,46$ ) (Gráfico 4 e 5) (Figura 11 e 12). Por sua vez o volume das reabsorções dentárias, após 42 dias de contaminação do canal radicular, foi superior no grupo das camundongos fêmeas em comparação aos camundongos machos ( $p=0,001$ ) (Gráfico 8).

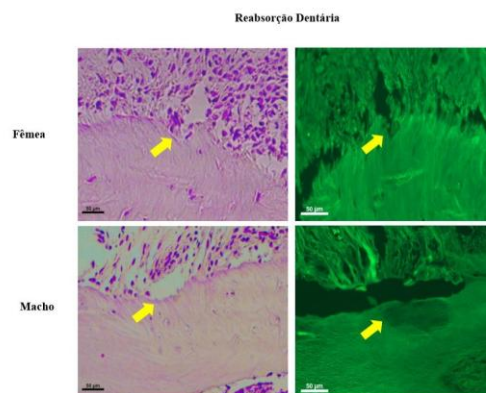
Gráfico 4 – Gráfico representativo da área da reabsorção dentária de camundongos machos e fêmeas após 42 dias de indução da lesão periapical.



Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: ns: não há diferenças estatisticamente significativas  $p=0,46$ .

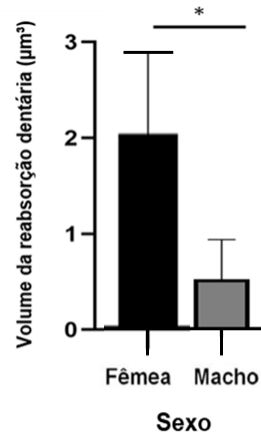
Figura 11 - Fotomicrografias representativas da região periapical da raiz distal dos primeiros molares inferiores de camundongos machos e fêmeas, após 42 dias da indução da lesão periapical mostrando a reabsorção dentária. HE e FL em amplificação de  $10\times$  (escala:  $100\mu\text{m}$ ).



Fonte: próprio autor(2025).

Legenda: As setas amarelas indicam as áreas da reabsorção radicular.

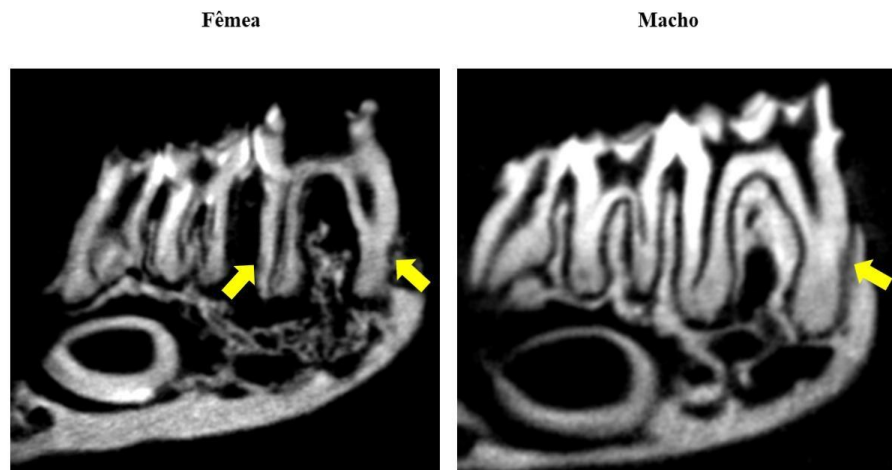
Gráfico 5 – Gráfico representativo do volume da reabsorção dentária, após 42 dias da indução da lesão periapical em camundongos machos e fêmeas.



Fonte: próprio autor (2025).

Legenda:, Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre os grupos \* $p < 0,0001$ .

Figura 12 - Fotomicrografia dos primeiros molares inferiores dos camundongos Fêmeas e Machos após indução da lesão periapical.

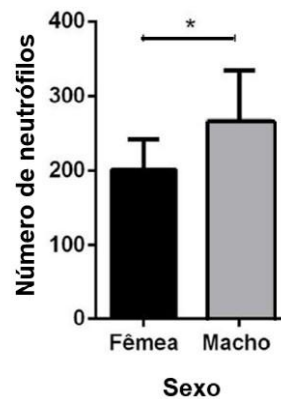


Fonte: próprio autor (2025).

Nota: As setas amarelas indicam a região da reabsorção dentária.

Enquanto o maior recrutamento de neutrófilos foi observado em animais machos ( $p = 0,04$ ) . (Gráfico 6).

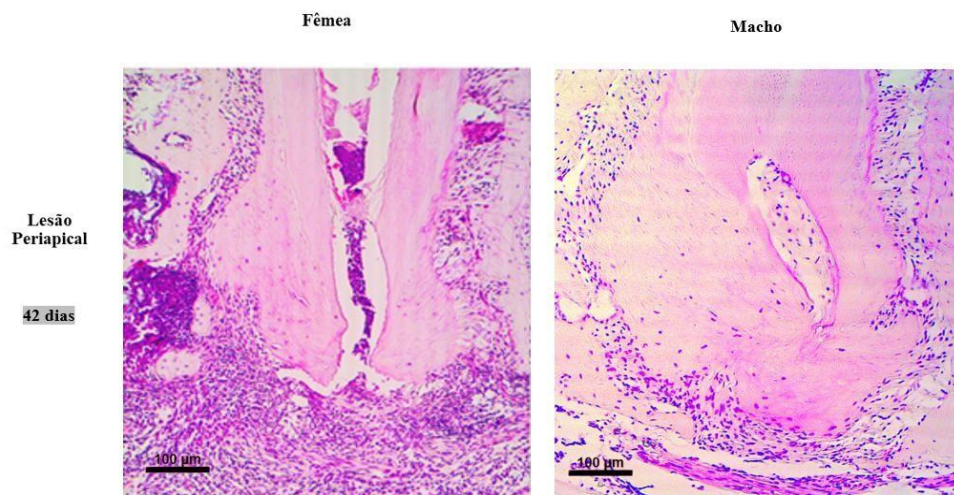
Gráfico 6 - Número de neutrófilos na região periapical de camundongos machos e fêmeas após 42 dias da lesão periapical.



Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre os grupos  $*p < 0,05$ .

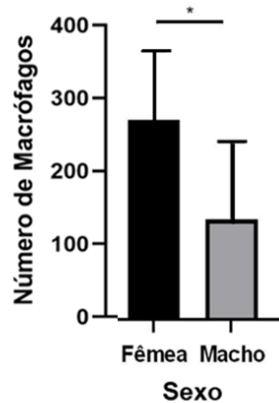
Figura 13 - Fotomicrografias representativas da presença de neutrófilos na região periapical da raiz distal dos primeiros molares inferiores direitos de camundongos machos e fêmeas, após a indução da lesão periapical por 42 dias. HE em amplificação de  $20\times$  (escala:  $50\mu\text{m}$ ).



Fonte: próprio autor (2025).

O número de macrófagos foi estatisticamente maior no grupo dos camundongos fêmeas quando comparado aos camundongos machos ( $p < 0,0001$ ) (Gráfico 7; Figura 13).

Gráfico 7 – Gráfico representando o número de macrófagos após 42 dias da indução da lesão periapical em camundongos machos e fêmeas.

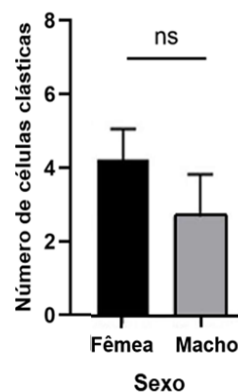


Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre os grupos  $*p < 0$

O número de osteoclóstos não apresentou diferença estatística entre camundongos machos e fêmeas após 42 dias de contaminação do canal radicular ( $p=0,13$ ) (Gráfico 8, Figura 14).

Gráfico 8 – Gráfico representativo do número de osteoclóstos, após 42 dias de contaminação do canal radicular.



Fonte: próprio autor (2025).

Legenda: ns: não há diferenças estatisticamente significativas  $p > 0,05$ .



## 8. DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que os camundongos machos apresentaram maior peso e também maior quantidade de neutrófilos na área da lesão periapical; em contrapartida, nas camundongas, a perda óssea periapical, o volume da lesão periapical e da reabsorção dentária foram mais evidentes, embora a área da reabsorção dentária não apresentou diferenças estatísticas significativas nos grupos, o número de células clásticas e de macrófagos foi maior nas fêmeas.

Em nossos resultados, verificamos que o peso médio dos camundongos machos foi 22,67 g, maior do que o das fêmeas com 19,19 g. Isso pode estar relacionado à composição muscular, já que os músculos dos camundongos machos possuem uma proporção maior de fibras, tanto em número quanto em área proporcional (O'Reilly *et al.*, 2021).

Também observamos uma maior quantidade de neutrófilos na área da lesão periapical em camundongos machos, isso se deve ao fato de que os machos apresentam uma resposta inflamatória mais intensa à infecção bacteriana, resultando em um aumento do microambiente inflamatório e na redução da depuração de bactérias patogênicas (Valerio *et al.*, 2017). Zhang *et al.* (2011) observaram que a concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias é maior em indivíduos do sexo masculino, o que poderia justificar a maior intensidade inflamatória observada nos camundongos machos deste estudo. Eles demonstraram que esse achado pode estar relacionado à função do eixo CXCL12/CXCR4, sendo que a CXCL12 é um componente-chave na quimiotaxia em humanos, com cerca de 50 quimiocinas e 20 receptores envolvidos (Grobewska *et al.*, 2020). O CXCR4 apresenta uma forte afinidade com CXCL12, iniciando a sinalização de vias que regulam a quimiotaxia, proliferação, retenção e sobrevivência celular (Zeng *et al.*, 2021).

Neste estudo, observamos que, nos camundongos fêmeas, a perda óssea e o volume da lesão periapical foram maiores. Além disso, as fêmeas apresentaram menor quantidade de neutrófilos na área da lesão, o que implica em uma defesa inicial menos eficaz contra as bactérias presentes na lesão periapical. Isso permite uma progressão mais agressiva da infecção e, conseqüentemente, uma maior destruição óssea. Em um estudo realizado em camundongos, no qual foi induzida a formação de periodontite apical, observou-se que camundongos machos tinham significativamente mais células imunes, principalmente neutrófilos em suas maxilas em comparação com as fêmeas, identificando resultados similares aos nossos no grupo de machos (Martin *et al.*, 2024).

Em nossos resultados, também encontramos uma maior quantidade de macrófagos em camundongos fêmeas do que nos machos. Alguns estudos demonstram que existem diferenças sexuais na atividade dos macrófagos, incluindo maior ativação e atividade fagocítica em fêmeas (Peiseler *et al.*, 2018). O mesmo ocorreu em um estudo no qual foi realizada a indução de peritonite em modelos de camundongos machos e fêmeas, e foi observada uma maior quantidade de macrófagos nas fêmeas do que nos machos (Escócia *et al.*, 2011).

Outro estudo analisou o fenótipo esquelético de camundongos C57BL/6J machos e fêmeas, no qual se descobriu que o número de osteoclastos é maior nas fêmeas (Mun *et al.*, 2021), embora em nosso estudo não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nas células osteoclásticas entre os grupos de machos e fêmeas, estudos demonstram que a osteoclastogênese *in vitro* ocorre com cinética mais rápida nas células femininas em relação às células masculinas (Mun *et al.*, 2021). Em outra pesquisa, verificou-se que as camundongos fêmeas apresentaram, de forma significativa ( $p < 0,05$ ), maior perda óssea periodontal em comparação aos camundongos machos (Duan *et al.*, 2016). Vários estudos em sistemas celulares mostraram que a base genética do dimorfismo sexual está relacionada tanto à expressão diferencial de genes nos cromossomos sexuais quanto à regulação epigenética divergente da transcrição de genes autossômicos (MANK, 2017). Diferenças na expressão gênica podem afetar a função das células ósseas (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos), que regulam o crescimento esquelético, a manutenção da massa e a qualidade óssea (Melmed *et al.*, 2008).

Embora seja verdade que o estrogênio inibe o início da remodelação óssea e a formação de novas unidades multicelulares básicas (BMUs), limita a diferenciação dos osteoclastos e promove sua apoptose, além de apoiar a adesão e diferenciação das células osteoblásticas, prevenindo sua apoptose e, assim, mantendo a formação óssea em nível celular. Além disso, é um regulador crucial do metabolismo ósseo, impactando significativamente o crescimento esquelético e a homeostase em ambos os sexos (Bord *et al.*, 2001).

Existem, no entanto, estudos que comprovam a influência dos estrogênios sobre a atividade das metaloproteinases da matriz (MMPs). Essas enzimas, envolvidas na degradação da matriz extracelular, têm sua expressão modulada pelos níveis de estrogênio, e sua desregulação pode favorecer a perda óssea (Romualdo *et al.*, 2018). Assim, embora os estrogênios apresentem efeitos protetores contra a inflamação exacerbada, suas oscilações ou a diminuição fisiológica podem contribuir para a progressão da reabsorção óssea em fêmeas.

Além disso, alguns estudos demonstraram que a diminuições nos níveis de estrogênio resultam em reabsorção radicular em ratos (Dahhas *et al.*, 2016) outros estudos realizados em

camundongos fêmeas ovariectomizadas tiveram como resultado aumento das reabsorções dentárias (Amaro *et al.*, 2020), quando administradas hormônios sexuais femininos, estudos encontraram que diminuíam as reabsorções dentárias (Kaklamanos *et al.*, 2021), isso poderia estar associado com o desequilíbrio que envolve os mecanismos do sistema RANKL/OPG, dos agentes inflamatórios e osteoclásticos (Amaro *et al.*, 2020). Essas informações são semelhantes aos resultados obtidos no nosso estudo, no qual encontramos que as fêmeas apresentaram maior volume da reabsorção dentária em relação aos machos.

Este estudo forneceu informações valiosas sobre a resposta biológica frente às infecções endodônticas; no entanto, uma de suas limitações foi não ter considerado as variáveis hormonais. Aspectos relacionados ao ciclo reprodutivo em camundongos podem influenciar significativamente os parâmetros inflamatórios, o que pode afetar a interpretação das diferenças observadas entre os sexos. A ausência de uma análise hormonal nesse contexto pode ter limitado a compreensão completa das respostas biológicas. Além disso, é necessário realizar mais estudos para quantificar células inflamatórias e osteoclastos envolvidos no catabolismo ósseo.

Esses resultados destacam a importância de repensar o delineamento experimental em futuras pesquisas, especialmente no que diz respeito à inclusão de ambos os sexos. A predominância do uso de camundongos machos em estudos anteriores pode ter restringido o entendimento dos mecanismos inflamatórios e da reabsorção óssea no contexto de infecções periapicais (Souza *et al.*, 2022). Incluir camundongos fêmeas em estudos futuros permitirá uma visão mais abrangente e clinicamente relevante da dinâmica imunobiológica nesse tipo de patologia.

## 9. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que as fêmeas desenvolveram lesões periapicais mais extensas, com maior perda óssea e maior volume, e também maior recrutamento de macrófagos, conforme evidenciado pela análise histológica e por microtomografia computadorizada. Além disso, não foram observadas diferenças significativas no número de células clásticas. Por outro lado, os machos apresentaram maior recrutamento de neutrófilos, indicando uma resposta inflamatória distinta entre os sexos. Esses achados sugerem que o sexo dos animais influencia tanto o padrão inflamatório quanto a extensão da destruição óssea e dentária na periodontite apical, o que deve ser considerado em estudos futuros sobre a fisiopatologia da doença e em estratégias terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT P. et al. Reabsorção dentária - Parte 2: Uma classificação clínica. **Traumatol Dent**, [s.l.], v. 38, n. 4, p. 267-285, 2022. <https://doi.org/10.1111/edt.12762>. Acesso em: 4 de novembro de 2025.

ABBOTT, P. Prevenção e manejo da reabsorção inflamatória externa após trauma nos dentes. **Aust Dent J**, [s.l.], v. 61, p. 82–94, 2016. <https://doi.org/10.1111/adj.12400>. Acesso em: 4 de novembro de 2025.

AMERICAN ASSOCIATION OF ENDODONTICS. Glossary of Endodontic Terms 2020. Glossary of Endodontic Terms, v. 9, 2020. <https://www.aae.org/specialty/clinicalresources/glossary-endodontic-terms/>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ALBERT, M. A. Inflammatory Biomarkers, Race/Ethnicity and Cardiovascular Disease. **Nutrition Reviews**, [s.l.], v. 65, n. SUPPL.3, 2007. [https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/65/suppl\\_3/S234/1911945?lo\\_gin=false](https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/65/suppl_3/S234/1911945?lo_gin=false)>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ALMEIDA-JUNIOR, L. A. et al. TNF- $\alpha$ -TNFR1 Signaling Mediates Inflammation and Bone Resorption in Apical Periodontitis. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 49, n. 10, 2023a. [https://www.jendodon.com/article/S00992399\(23\)00386-2/abstract](https://www.jendodon.com/article/S00992399(23)00386-2/abstract). Acesso em: 28 de junho de 2025.

ALMEIDA-JUNIOR, L.A. et al. Reparative Dentin Formation Following Dental Pulp Capping is Mediated by TNFR1 In Vivo. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 49, n. 10, 2023b. [https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(23\)003862/abstract%3E](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(23)003862/abstract%3E). Acesso em: 28 de junho de 2025.

ALTURKISTANI, H.A. et al. Histological Stains: A Literature Review and Case Study. **Global Journal of Health Science**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 72–79, 2015. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n3p72>. Acesso em: 15 de dezembro de 2025.

AMARASEKARA, D. et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks. **Immune Network**, [s.l.], v. 18, n. 1, 2018. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>. Acesso em: 30 de Outubro de 2025.

AMARO, E. et al. O estrogênio protege as raízes dentárias da reabsorção inflamatória induzida pela ortodontia. **Biol Oral do Arco**, [s.l.], v. 117, n. 104820, 2020. DOI: [10.1016/j.archoralbio.2020.104820](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104820). Acesso em: 13 de outubro de 2025.

ANDERSSON, H. Endocrinologia Reprodutiva Clínica. **Bioquímica Clínica de Animais Domésticos**, 6ª Edição. Burlington (MA), Sandiego (CA) e Londres: Academic Press, p. 635–62, 2008.

ANGELE, M.k. et al. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. **Shock**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 81-90, 2000. <https://doi.org/10.1097/00024382-200014020-00001> Acesso em: 17 de julho de 2025.

ANSAR, A.S. et al. Hormônios sexuais, respostas imunes e doenças autoimunes. Mecanismos de ação do hormônio sexual. **Am J Pathol**, [s.l.],v. 121, n. 3, p. 531-51, 1985. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3907369/> . Acesso em: 28 de junho de 2025.

ARANGO, D.G. & DESCOTEAUX, A. Citocinas de macrófagos: envolvimento na imunidade e doenças infecciosas. **Imunol frontal**, [s.l.], v. 5, n. 491, 2014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491> Acesso em: 17 de julho de 2025.

ARAUJO-PIRES, A.C. et al. Mesenchymal stem cells as active prohealing and immunosuppressiveagents in periapical environment: evidence from human and experimental periapical lesions. **Jendod**, [s.l.], v. 40, n. 10, p. 1560-5, 2014. [https://www.jendodon.com/article/S00992399\(14\)00188-5/abstract](https://www.jendodon.com/article/S00992399(14)00188-5/abstract). Acesso em: 28 de junho de 2025.

BALTO, K. et al. Quantificação da destruição óssea periapical em camundongos por tomografia microcomputadorizada. **J Dent Res**, [s.l.], v. 79, n. 1, p. 35-40, 2000.

BASTOS, J. et al. Expressão de citocinas inflamatórias e quimiocinas em dentes permanentes replantados com reabsorção radicular externa. **J Endod**, [s.l.], v. 43, p. 203–209, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.018>. Acesso em: 2 de Novembro de 2025.

BARANAO, R. et al. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica, **Bio review**, [s.l.], v. 13, n. 8, p. 24–44, 2009.

[https://www.researchgate.net/publication/315693143\\_Hormonas\\_sexuales\\_y\\_respuesta\\_inmunologica](https://www.researchgate.net/publication/315693143_Hormonas_sexuales_y_respuesta_inmunologica). Acesso em: 30 de agosto de 2025.

BERMAN, L. Cohen - **Caminhos da Polpa**. 12.ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan, 2021.

BOYCE, B. F. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. **Journal of Dental Research**, [s.l.], v. 92, n. 10, p. 860-867, 2013.

<<https://www.nature.com/articles/nature01658>>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

BOYLE, W. et al. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**, [s.l.], v. 423, n.

6937, p. 337342, 2003. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01658> . Acesso em: 28 de junho de 2025.

BORD, S. et al. Os receptores de estrogênio alfa e beta são diferencialmente expressos no desenvolvimento do osso humano. **J Clin Endocrinol Metab**, [s.l.], v. 86, n. 5, p. 2309–14, 2001. DOI: [10.1210/jcem.86.5.7513](https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7513). Acesso em: 28 de junho de 2025.

BLAKE, A; TUTTLE, T & MCKINNEY, R. Apical Periodontitis. In: STATPEARLS.

Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Atualizado em 17 jul.

2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589656> . Acesso em: 15 jul. 2025.

BRAZ-SILVA, P. H. et al. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s.l.], v. 77, n. 3, p. 173-180, 2019.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016357.2018.1521005>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

BRACKS, I. et al. Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 40, n. 1, 2014.

[https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(13\)00863-7/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(13)00863-7/fulltext). Acesso em: 28 de junho de 2025.

BREZNIAK, N & WASSERSTEIN, A. Reabsorção inflamatória radicular induzida ortodônticamente. Parte I: Os aspectos básicos da ciência. **Angle Orthod**, [s.l.], v. 72, n. 2, p. 175-9, 2002. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2002\)072%3C0175:oiirrp%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2002)072%3C0175:oiirrp%3E2.0.co;2). Acesso em: 3 de setembro de 2025.

RIZO-TÉLLEZ, S.A; FILEP, J.C. Beyond host defense and tissue injury: the emerging role of neutrophils in tissue repair. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, [s.l.], v. 326, n. 3, p. 661–683, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00652.2023>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

BURGENER, S. et al. Armadilhas extracelulares neutrófilas na defesa do hospedeiro. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, [s.l.], v. 12, n. 7, 2020. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037028>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

CALIGIURI, MA. Células humanas natural killers. **Sangue**, [s.l.], v. 112, n. 3, p. 461-9, 2008. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-077438>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

CARDOSO, J. A. **Microbiologia Bucal**. 3ª Edição. São Paulo: Editora Santos, 2007.

CARVALHO, M. S. et al. Absence of tumor necrosis factor receptor 1 inhibits osteoclast activity in apical dental resorption caused by endodontic infection in Mice. **J Endod**, [s.l.], v. 48, p. 1400-1406, 2022. [https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(22\)00540-4/abstract](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(22)00540-4/abstract). Acesso em 28 de junho de 2025.

COHENCA, N. Decoronation – um método conservador para tratar dentes anquilosados para preservação da crista alveolar antes da reconstrução protética permanente: revisão bibliográfica e apresentação de casos. **Dent Traumatol**, [s.l.], v. 23: 87–94, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.16009657.2006.00454.x>. Acesso em: 7 de dezembro de 2025.

COOPER, P; HOLDER, M; & SMITH, A. Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: A double-edged sword. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 40, n. 4 SUPPL., 2014.

[https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(14\)00082X/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(14)00082X/fulltext). Acesso em: 28 de junho de 2025.

CONSOLARO, A. Reabsorção radicular extrema na prática ortodôntica: os dentes não precisam ser substituídos por implantes. **Dental Press J Orthod**, [s.l.], v. 24, p. 20–28, 2019.

CHARENTREUIL, P. et al. geração, ativação e polarização de macrófagos derivados de monócitos em malignidades humanas. **Imunol frontal**, [s.l.], v. 18, 2023.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178337>. Acesso em: 1 de outubro de 2025.

CHORILLI, M; PAGANOTTE, D; & SALGADO, H. Animais de laboratório: o camundongo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s.l.], v. 28, n.1, p. 11-23, 2007.

[https://www.researchgate.net/publication/49599408\\_Animais\\_de\\_laboratorio\\_o\\_camundongo](https://www.researchgate.net/publication/49599408_Animais_de_laboratorio_o_camundongo) Acesso em: 28 de junho de 2025.

DAHNAS, F. et al. Efeitos do ultrassom pulsado de baixa intensidade na movimentação dentária ortodôntica e na reabsorção radicular inflamatória induzida ortodonticamente em ratas osteoporóticas ovariectomizadas. **Ultrassom em Medicina e Biologia**, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 808-814, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-6709.30.1.e2524158.oar>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

DE GREGORIO, C. et al. The effect of immediate controlled forces on periodontal healing of teeth replanted after short dry time in dogs. **Dental Traumatology**, [s.l.], v. 34, n. 5, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/edt.12427>>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

DE LEÓN-OLIVA, D. et al. O sistema RANK-RANKL-OPG: Um regulador multifacetado da homeostase, imunidade e câncer. **Medicina (Kaunas)**, [s.l.], v. 59, n. 10, p. 1752, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59101752>. Acesso em: 27 de junho de 2025.

DENARDO, D. et al. Ruffell B. Macrófagos como reguladores da imunidade tumoral e da imunoterapia. **Nat Rev Immunol**, [s.l.], v. 19, n. 6, p. 369–82, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41577019-0127-6>. Acesso em: 2 de dezembro de 2025.

DELGADO, V. et al. Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos e Suas Implicações na Inflamação: Uma Visão Geral. **Front Immunol**, [s.l.], v. 8, n. 81, 2017.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00081>. Acesso em: 30 de outubro de 2025.

DIERCKE, K. et al. IL-1 $\beta$  e forças compressivas levam a uma indução significativa da expressão de RANKL em cementoblastos humanos primários. **Jornal de Ortopedia Orofacial**, [s.l.], n. 73, p. 397–412, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00056-012-0095-y>. Acesso em: 10 de novembro de 2025.

DU, S.N. et al. As diretrizes ARRIVE 2.0: Diretrizes atualizadas para relatar pesquisas com animais. **PLoS Biol**, [s.l.], v. 18, n.7, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>. Acesso em: 2 de agosto de 2025.

DUAN, X. et al. Dimorfismo sexual na periodontite em modelos animais. **J Res. Periodontal**, [s.l.], v. 51, n. 2, p. 196-202, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12298>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

DUAN, X. et al. Dimorfismo sexual na periodontite em modelos animais. **J Res. Periodontal**, [s.l.], v. 51, n. 2, p. 196-202, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12298>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

DUAN, X. et al. Dimorfismo sexual na periodontite em modelos animais. **J Res. Periodontal**, [s.l.], v. 51, n. 2, p. 196-202, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12298>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

Acesso em: 28 de junho de 2025.

EL KARIM, I. et al. Deciphering reparative processes in the inflamed dental pulp.

**Frontiers in Dental Medicine**, [s.l.], v. 2, p. 651219,

2021. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fdmed.2021.651219/full>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ESCÓCIA, RS. et al. As diferenças sexuais no fenótipo das células imunes residentes estão subjacentes a respostas inflamatórias agudas mais eficientes em camundongos fêmeas.

**Sangue**, [s.l.], v. 118, n. 22, p. 5918-27, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340281>. Acesso em: 12 de outubro de 2025.

ESTRELA, C. et al. Immune-inflammatory cellprofile and receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand/osteoprotegerin expression in persistent apical periodontitis afterroot canal retreatment failure. **J Endod**, [s.l.], v. 42, p. 439–446, 2016.

[https://www.jendodon.com/article/S00992399\(15\)01075-4/abstract](https://www.jendodon.com/article/S00992399(15)01075-4/abstract). Acesso em: 28 de junho de 2025.

ERIKSSON, E. Et al. Importância da captura primária e captura secundária dependente de

Lseletina no acúmulo de leucócitos em inflamação e aterosclerose in vivo. **J Exp Med**, [s.l.], v. 194, n.

2, p. 205–218. <https://doi.org/10.1084/jem.194.6.769>. Acesso em: 20 de dezembro de 2025.

FALCAI, M. et al. Swimming activity prevents the unloading induced loss of bone mass, architecture, and strength in rats. **BioMed Research International**, [s.l.], v. 2015, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450217/>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

FAN, R. et al. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin expression in chronic apical periodontitis: possible association with inflammatory cells. **ChinMed J**, [s.l.], v. 124, p. 2162–2166, 2011. [https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2011/07020/receptor\\_activator\\_of\\_nuclear\\_factor\\_kappa\\_b.15.aspx](https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2011/07020/receptor_activator_of_nuclear_factor_kappa_b.15.aspx). Acesso em 28 de junho de 2025.

FATHI, A. et al. Diferenças sexuais na imunidade: implicações para o desenvolvimento de vacinas inovadoras contra patógenos emergentes. **Imunol frontal**, [s.l.], v. 11, n. 601170, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.601170>. Acesso em: 9 de agosto de 2025.

FEDOROV, A. et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. **Magn Reson Imaging**, [s.l.], v. 30, n. 9, p. 1323-41, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

FERRERO, L. et al. Inflamação crônica: importância de NOD2 e NALP3 na geração de interleucina-1beta. **Imunol de Clin Exp**. [s.l.], v. 147, n. 2, p. 227-35, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x>. Acesso em: 2 de setembro de 2025.

FIGUEIREDO, J. A. et al. Dendritic cells and their relation to apical periodontitis. **Brazilian oral research**, [s.l.], v. 32, p. e71, 2018. <https://www.scielo.br/j/bor/a/xPTKMQ4yVmHD8mhqC7mjXMB/?lang=en>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

FUCHS, T. et al. Programa inovador de morte celular leva a armadilhas extracelulares neutrófilas. **J Cell Biol**, [s.l.], v. 176, n. 2, p. 231–41, 2007. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>. Acesso em: 30 de outubro de 2025.

GALLAGHER, J. C. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. **Maturitas**, [s.l.], v. 60, n. 1, p. 65-69, 2008. [https://www.maturitas.org/article/S03785122\(08\)00118-7/abstract](https://www.maturitas.org/article/S03785122(08)00118-7/abstract). Acesso em: 28 de junho de 2025.

GALLER, K.M. et al. Mecanismos de resposta inflamatória do complexo dentina-polpa e dos tecidos periapical. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, [s.l.], v. 22, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22031480>. Acesso em: 30 de setembro de 2025.

GERMOLEC, D. Marcadores de Inflamação. **Métodos Mol Biol**, [s.l.], v. 1803, p. 57-79, 2018. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5). Acesso em: 4 de setembro de 2025.

GIERLIKOWSKA, B. et al. Phagocytosis, Degranulation and Extracellular Traps Release by Neutrophils—The Current Knowledge, Pharmacological Modulation and Future Prospects. **Frontiers in Pharmacology**, [s.l.], v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666732>. Acesso em: 2 de setembro de 2025.

GOLDMAN, E. et al. Inducing apical periodontitis in mice. **Journal of Visualized Experiments**, [s.l.], v. 2019, n. 150, 2019. <https://www.jove.com/t/59521/inducingapicalperiodontitis-in-mice>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

GLICKMAN, G. AAE consensus conference on diagnostic terminology: background and perspectives. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 12, p. 1619–1620, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.029> . Acesso em: 9 de Novembro de 2025.

GHOSH, O. et al. desejo sexual provoca respostas imunológicas dimórficas a infecções virais. **J Immunol**, [s.l.], v. 198, p. 1782–90. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>. Acesso em: 1 de agosto de 2025.

GRAUNAITE, I. et al. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. **Journal of Oral & Maxillofacial Research**, [s.l.], v. 2, n. 4, 2012. <https://doi.org/10.5037/jomr.2011.2401>. Acesso em: 3 de Dezembro de 2025.

GRAVES, D. T. et al. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. **Journal of oral microbiology**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 5304, 2011.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087239/>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

GROBLEWSKA, M; LITMAN-ZAWADZKA, A & MROCZKO, B. O papel das quimiocinas selecionadas e seus receptores no desenvolvimento de gliomas.

**Revista Internacional de Ciências Moleculares**, [s.l.], v. 21, n. 10, p. 3704. 2020.

<https://doi.org/10.3390/ijms21103704> Acesso em: 28 de junho de 2025.

GS, C. The epidemiology of autoimmune diseases. **Autoimmun Rev**, [s.l.], v. 2, p. 119125,

2003. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997203000065?via%3Dihub>.

Acesso em 28 de junho de 2025.

GUTMANN, J.L. et al. Identify and define all diagnostic terms for periapical/Periradicular health and disease states. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 35, p. 1658–1674, 2009.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.028>. Acesso em: 16 de novembro de 2025.

GUNST, V. et al. Tocar instrumentos de sopro como potencial cofator etiológico na reabsorção cervical externa: dois relatos de casos. **Int Endod J**, [s.l.], v. 44, p. 268–282, 2011.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01822.x>. Acesso em: 2 de dezembro de 2025.

HAKKIM, A. et al. A ativação da via Raf-MEK-ERK é necessária para a formação de armadilhas extracelulares neutrófilas. **Nat Chem Biol**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 75–7, 2011.

<https://doi.org/10.1038/nchembio.496>. Acesso em: 30 de outubro de 2025.

HAMPTON, K. et al. Male and female genotype and a genotype-by-genotype interaction mediate the effects of mating on cellular but not humoral immunity in female decorated crickets. **Heredity**, [s.l.], v. 126, n. 3, 2021. <https://www.nature.com/articles/s41437-020-00384-8>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

HARTSFIELD, J.K. Via na reabsorção da raiz apical externa associada à ortodontia. **Orthod Craniofac Res**, [s.l.], v. 12, p. 236–242, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01458.x>.

Acesso em: 30 de outubro de 2025.

IGLESIAS, L. et al. Vias celulares e moleculares que levam à reabsorção radicular externa. **J Dent Res**, [s.l.], v. 96, p. 145–152, 2017. <https://doi.org/10.1177/0022034516677539>. Acesso em: 10 de novembro de 2025.

JAILLON, S. et al. Dimorfismo sexual na imunidade inata. **Clin Rev Allergy Immunol**, [s.l.], v. 56, p. 308–21, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8648-x>. Acesso em: 4 de Agosto de 2025.

KAKLAMANOS, E.G. et al. A administração de hormônios sexuais femininos exógenos afeta a taxa de movimentação dentária e reabsorção radicular? Uma revisão sistemática de estudos em animais. **PLOS UM** 16, [s.l.], v, 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257778>. Acesso em: 12 de outubro de 2025.

KENNY, E. et al. Estímulos Diversos Envolvem Diferentes Vias de Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos. **ELife**, [s.l.], v. 2, n. 6, 2017. <https://doi.org/10.7554/elife.24437>. Acesso em: 20 de setembro de 2025.

LASKIN, D. Macrófagos e lesão tecidual: agentes de defesa ou destruição? **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, [s.l.], v. 51, p. 267–88, 2011. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105812>. Acesso em: 9 de novembro de 2025.

LERNER, H. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. **Critical Reviews in Oral E Biology and Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 64-81, 2004. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/154411130401500202>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

LESHNER, M. et al. A hipercitrulinização de histonas mediada por PAD4 induz a descondensação e o desdobramento da cromatina em forma de neutrófilos em forma de armadilha. **Front Immunol**, [s.l.], v. 3, n. 307, 2012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00307>. Acesso em: 2 de agosto de 2025.

LI, Y. Et al. Inflammassomas na perda óssea alveolar. **Fronteiras na Imunologia**, [s.l.], v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691013>. Acesso em: 30 de agosto de 2025.

LIEW, P. et al. O papel do neutrófilo durante a saúde e a doença. **Physiol Rev**, [s.l.], v. 99, p. 1223–48, 2019. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018>. Acesso em: 10 de agosto de 2025.

LIU, K. et al. Origem e desenvolvimento das células dendríticas. **Immunol Rev**, [s.l.], v. 234, n. 1, p. 45-54, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00879.x>. Acesso em: 4 de setembro de 2025.

LIN, S. et al. Tooth resorption—part 1: the evolvment, rationales and controversies of tooth resorption. **Dental traumatology**, [s.l.], v. 38, n. 4, p. 253-266, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/edt.12757>. Acesso em: 2 de setembro de 2025.

LOPATIENE, K. et al. "Fatores de risco de reabsorção radicular após tratamento ortodôntico". Stomatologija, **Baltic Dental Maxillofacial J**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 89–95, 2008.

LORENCETTI-SILVA, F. et al. Leukotriene B4 Loaded in Microspheres Inhibits Osteoclast Differentiation and Activation. **Braz Dent J**, [s.l.], v. 33, n. 5, p. 3545, 2022. <https://www.scielo.br/j/bdj/a/DK3Dbfgfsr85PbcqrqFtrmRD/?lang=en>. Acesso em 28 de junho de 2025.

MA, H. et al. Separação de fases em resposta imune inata e doenças relacionadas à inflamação. **Fronteiras em Imunologia**, [s.l.], v. 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1086192>. Acesso e: 30 de outubro de 2025.

LOUREIRO, C. et al. Influência da infecção viral no processo de reparo das lesões periapicais: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 10, n. 3, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13134>.

MA, N. et al. Involvement of interleukin-23 induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide in osteoclastogenesis. **Molecular medicine reports**, [s.l.], v. 15, n.2, p. 559-566,

2017.<https://www.spandidospublications.com/10.3892/mmr.2016.6041?text=fulltext>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

MAKEDONAS, D. et al. Reabsorção radicular diagnosticada com tomografia computadorizada de feixe cone após 6 meses de tratamento ortodôntico com aparelho fixo e a relação com fatores de risco. **Ortodontista de Ângulo**, [s.l.], v. 82, n. 3, p. 196–201, 2012. <https://doi.org/10.2319/042012332.1>. Acesso em: 7 de novembro de 2025.

MANK, J.E. et al. A arquitetura transcricional do dimorfismo fenotípico. **Nat Ecol Evol**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41559-016-0006>. Acesso em: 1 de setembro de 2025.

MAVRIDOU, A. M. et al. Compreensão da reabsorção cervical externa em dentes vitais. **J Endod**, [s.l.], v. 42, p. 1737–1751, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.06.007>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

MAVRIDOU, A.M. et al. Análise descritiva dos fatores associados à reabsorção cervical externa. **J Endod**, [s.l.], v. 43, p. 1602–1610, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.05.026>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

MARTIN, K. et al. Neutrófilos influenciam dimorfismo sexual na periodontite experimental. **bioRxiv**, [s.l.], 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.11.27.625678> . Acesso em: 28 de junho de 2025.

MCKEAN, K.A. Princípio e imunidade de Nunney L. Bateman: estratégias reprodutivas fenotipicamente plásticas preveem mudanças nas diferenças imunológicas entre os sexos. **Evolução**, [s.l.], v. 59, n. 7, p. 1510-7, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.00143820.2005.tb01800.x>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

MCMURRAY, R. et al. Differential effects of sex steroids on T and B cells: Modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. **Pathobiology**, [s.l.], v. 69, n. 1, 2001. <https://karger.com/pat/articleabstract/69/1/44/265805/Differential-Effects-ofSexSteroidson-T-andB?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 28 De junho de 2025.

MÁRTON, I. J; & KISS, C. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. **Journal of endodontics**, [s.l.], v. 40, n. 2, p. 155-163, 2014.

[https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(13\)00982-5/abstract](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(13)00982-5/abstract)>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

MELMED, W. **Livro didático de endocrinología**. 12th ed. Estados Unidos: Editora Filadélfia Elsevier/Saunders, 2011.

MENEZES, R. et al. Differential patterns of receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand/osteoprotegerin expression in human periapical granulomas: possible association with progressive or stable nature of the lesions. **J Endod**, [s.l.], v. 34, p. 932–938, 2008.

[https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(08\)00405-6/abstract](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(08)00405-6/abstract). Acesso em 28 de junho de 2025.

MEZEY, É; & NEMETH, K. Mesenchymal stem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. **Immunol Lett**, [s.l.], v. 168, n. 2, p. 208-14, 2015.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247815000966?via=ihub>. Acesso em 28 de junho de 2025.

MICHALSKI, M. et al. Macrófagos e saúde esquelética. **Pharmacol Ther**, [s.l.], v. 174, p. 43–54, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.017>. Acesso em 13 de Dezembro de 2025.

Milenkovic VM. et al. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. **Int J Mol Sci**, [s.l.], v. 20, n. 9. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20092283>. Acesso em: 20 de Outubro de 2025.

MORSELLI, E. et al. Sex and gender: critical variables in pre-clinical and clinical medical research. **Cell metabolism**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 203-209, 2016.

[https://www.cell.com/cellmetabolism/pdf/S1550-4131\(16\)30363-1.pdf](https://www.cell.com/cellmetabolism/pdf/S1550-4131(16)30363-1.pdf). Acesso em: 28 de junho de 2025.

MORROW, E. H; & INNOCENTI, P. Female postmating immune responses, immune system evolution and immunogenic males. **Biological Reviews**, [s.l.], v. 87, n. 3, p. 631-638, 2012.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469185X.2011.00214.x>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

MUN, S. et al. O dimorfismo sexual na diferenciação de precursores de osteoclastos demonstra

ativação aprimorada da via inflamatória em células femininas. **J Bone Miner Res**, [s.l.], v. 36, n. 6, p. 1104-1116. 2021 junho. DOI: 10.1002/jbmr.4270. Acesso em: 12 de setembro de 2025.

NAIR, P. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. **International Endodontic Journal**, [s.l.], v. 39, p. 249–281, 2006. Available from:

<https://doi.org/10.1111/j.13652591.2006.01099.x>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

NAYAK, M. et al. Reabsorção inflamatória externa da raiz no primeiro molar mandibular: um relato de caso. **Ciência Médica de Justiça para Malaios**, [s.l.], v. 22, p. 63–66, 2015.

NEELY, AL. et al. Um padrão familiar de reabsorção idiopática múltipla idiopática da raiz cervical com acompanhamento de 30 anos. **J Periodontol**, [s.l.], v. 87, p. 426–433, 2016.

<https://doi.org/10.1902/jop.2015.150536>. Acesso em: 9 de agosto de 2025.

NEM, G.S. Reabsorção cervical invasiva. **Tópicos Endod**, [s.l.], v. 7, p. 73–92, 2004.

NILSSON, E. et al. Manejo da reabsorção radicular interna em dentes permanentes. **Int J Dent**, [s.l.], v. 7. <https://doi.org/10.1155/2013/929486>. Acesso Em: 3 de dezembro de 2025.

NOWAK, TJ; MUEHLENBEIN, MP. Toward understanding sexual immune dimorphism in humans. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], v. 16, n.1570565, 2025.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1570565>. Acesso em: 11 de setembro de 2025.

O'REILLY, J. et al. Diferenças sexuais no músculo esquelético reveladas por tipo de fibra, capilaridade e perfil transcriptômico em camundongos. **Physiol Rep**, [s.l.], v. 9, n. 18, 2021.

<https://doi.org/10.14814/phy2.15031>. Acesso em: 2 de dezembro de 2025.

PAHWA, R. et al. Inflamação crônica. StatPearls Publishing; Ilha do Tesouro (FL): 7 de agosto de 2023.

PATEL, S. et al. A reabsorção é externa ou interna? **Atualização Dent**, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 218–229, 2007. <https://doi.org/10.12968/denu.2007.34.4.218>. Acesso em: 30 de setembro de 2025.

PAULA-SILVA, F. W; GHOSH, A; & KAPILA, S. TNF- $\alpha$  promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells. **Journal of Dental Research**, [s.l.], v. 88, n. 4, 2009a. [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034509334070?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034509334070?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F. W. et al. Cone-beam computerized tomographic, radiographic, and histologic evaluation of periapical repair in dogs' postendodontic treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, [s.l.], v. 108, n. 5, 2009b. [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(09\)004090/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(09)004090/fulltext). Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F.W. et al. Outcome of root canal treatment in dogs determined by periapical radiography and cone-beam computed tomography scans. **J Endod**, [s.l.], v. 35, n. 5, p. 723-726, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.01.023>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F.W. et al. Calcium hydroxide promotes cementogenesis and induces cementoblastic differentiation of mesenchymal periodontal ligament cells in a CEMP1- and ERK-dependent manner. **Calcified Tissue International**, [s.l.], v. 87, n. 2, 2010. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-010-9368-x>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F.W. et al. Matrix metalloproteinase expression in teeth with apical periodontitis is differentially modulated by the modality of root canal treatment. **J Endod**, [s.l.], v. 36, p. 231-7, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.10.030>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F.W. et al. Outcome of root canal treatment in dogs determined by periapical radiography and cone-beam computed tomography scans. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v.

35, n. 5, p. 723-726, 2009c.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009923990900082X>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F.W. et al. Dual role of 5-lipoxygenase in osteoclastogenesis in bacterial-induced apical periodontitis. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 42, n. 3, 2016.

[https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(15\)01111-5/abstract](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(15)01111-5/abstract). Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F. W. et al. Root canal contamination or exposure to lipopolysaccharide differentially modulate prostaglandin E 2 and leukotriene B 4 signaling in apical periodontitis. **Journal of Applied Oral Science**, [s.l.], v. 28, 2020b.

<https://www.scielo.br/j/jaos/a/KshH7XsbrK4tKPFfLmb75n/?lang=en>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PAULA-SILVA, F.W. et al. Osteoclast formation, inflammation, and matrix metalloproteinase 9 are downregulated in bone repair following root canal treatment in dogs teeth. **Clinical Oral Investigations**, [s.l.], p. 1-9, 2021b.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-021-03784-0>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PARK, O.J. et al. Um estudo piloto de mudanças cronológicas da microbiota em um modelo de periodontite apical de ratos. **Microrganismos**, [s.l.], v. 8, n. 8, p. 1174. 2020.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms8081174>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PARK, S. et al. Inflammation of the dental pulp. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 41, n. 5, p. 707–714, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736221>. Acesso em: 15 jul. 2025.

PEISELER, M. et al. Macrophages play an essential role in trauma-induced sterile inflammation and tissue repair. **Eur J Trauma Emerg Surg**, [s.l.], v. 44, p. 335-49, 2018.

[doi: 10.1007/s00068-018-0956-1](https://doi.org/10.1007/s00068-018-0956-1). Acesso em: 10 de outubro de 2025.

PÉRGOLA, C. et al. A testosterona suprime a fosfolipase D, causando diferenças sexuais na biossíntese de leucotrienos em monócitos humanos. **FASEB J**, [s.l.], v. 25, p. 3377–3387, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.11-182758>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

PETEAN, I. B.F. et al. Celecoxib treatment dampens LPS-induced periapical bone resorption in a mouse model. **International Endodontic Journal**, [s.l.], v. 54, n. 8, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iej.13472>. Acesso em 28 de junho de 2025.

Petri B, Sanz MJ. Quimiotaxia de neutrófilos. **Cell Tissue Res**, [s.l.], v. 371, p. 425–36, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2776-8>. Acesso em: 3 de Outubro de 2025.

PILSCSEK, F. et al. Um mecanismo inovador de formação rápida de armadilhas extracelulares de neutrófilos nucleares em resposta ao *Staphylococcus aureus*. **J Immunol**, [s.l.], v. 185, n. 12, p. 7413–25, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.903>. Acesso em: 16 de novembro de 2025.

PORTO, E. et al. Reabsorção dentária: revisão de literatura. **Uningá Review**, [s.l.], v. 24, n. 2, 2015. <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1691>. Acesso em: 16 novembro de 2025.

QIAN, C. et al. Sinalização inata nos distúrbios imunes inflamatórios. **Revisões de Cytokine & Growth Factor**, [s.l.], v. 25, p. 731–738, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.06.003>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

RADAIC, A. et al. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. **Comput Struct Biotechnol J**, [s.l.], v. 27, n. 19, p. 1335-1360, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>. Acesso em: 2 de Novembro de 2025.

RIBEIRO-SANTOS, F.R. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on pulpal and periapical inflammation induced by lipopolysaccharide. **Clinical**

**Oral Investigations**, [s.l.], v. 25, n. 11, 2021.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s0078402103919-3>. Acesso em 28 de junho de 2025.

RICCUCI, D. et al. "Verdadeiros" versus "Cistos apicais Bay": Características clínicas, radiográficas, histopatológicas e histobacteriológicas. **J Endod**, [s.l.], v. 46, n. 9, p. 1217–27, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.05.025>. Acesso em 2 de dezembro de 2025.

RODRIGUES, D. et al. CXCR4 e MIF são necessários para a liberação de armadilha extracelular de neutrófilos desencadeada por eritrócitos infectados com plasmodium. **PloS Pathog**, [s.l.], v. 16, n. 8, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109672>. Acesso em: 28 de setembro de 2025.

ROMUALDO, P.C. et al. Ovariectomy Exacerbates Apical Periodontitis in Rats with an Increase in Expression of Proinflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases. **J Endod**, [s.l.], v. 44, n. 5, p. 780-785, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.01.010>. Acesso em 28 de junho de 2025.

ROSKAMP, L. et al. Fatores imunológicos envolvidos na reabsorção de tecido duro na doença periodontal. **Rev. bras. alerg. Imunopatol**, [s.l.], v. 29, Nº 6, 2006. [\(PDF\) Fatores imunológicos envolvidos na reabsorção de tecido duro na doença periodontal](#). Acesso em 28 de junho de 2025.

SCHAMBACH, S. et al. Application of micro-CT in small animal imaging. **Methods**, [s.l.], v. 50, n. 1, p. 2–13, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.08.007>. Acesso em: 2 de dezembro de 2025.

SANTOS, J. et al. Reabsorção da raiz externa: diagnóstico e tratamento. Relato clínico do caso. **J Dent Health Dissolução Oral Ther**, [s.l.], v. 9, p. 160–164, 2018. <https://doi.org/10.15406/jdhodt.2018.09.00350>. Acesso em: 2 de Agosto de 2025.

SHAH, A. et al. Clastic cells are absent around the root surface in pulp-exposed periapical periodontitis lesions in mice. **Oral Dis**, [s.l.], v. 24, n. 1-2, p. 57-62, 2018. <https://doi.org/10.1111/odi.12824>. Acesso em 28 de junho de 2025.

- SHARABI, A. et al. Metabolismo das células T: novos insights sobre patogênese e terapia do lúpus eritematoso sistêmico, **Nature Reviews Rheumatology**, [s.l.], v.16, n. 2, p. 100–112, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0356-x>. Acesso em: 3 de dezembro de 2025.
- SHEPHERD, R. et al. Dimorfismo sexual na imunidade inata: o papel dos hormônios sexuais e da epigenética. **Imunol frontal**, [s.l.], v. 11, n. 604000, 2021. [10.3389/fimmu.2020.604000](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000). acesso em: 2 de outubro de 2025.
- SAMNEGARD, A. et al. Gender specific associations between matrix metalloproteinases and inflammatory markers in post myocardial infarction patients. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 202, n. 2, 2009. [https://www.atherosclerosisjournal.com/article/S0021-9150\(08\)00376-6/abstract](https://www.atherosclerosisjournal.com/article/S0021-9150(08)00376-6/abstract). Acesso em: 28 de junho de 2025.
- SANTOS, B. F. Camundongos mutantes mais utilizados. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. **Rio de Janeiro: Fiocruz**, 2002a. p.13942. DOI: <http://books.scielo.org/>. Acesso em: 28 de junho de 2025.
- SILVEIRA, F. et al. Dente duplo 'rosa' associado a extensa reabsorção radicular interna após tratamento ortodôntico: um relato de caso. **Dent Traumatol**, [s.l.], v. 25, p. e43–e47, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00755.x>. Acesso em: 15 de dezembro de 2025.
- SIQUEIRA, J.F. & ROCAS, I.N. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 26, p. 255–273, 2013. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00082-12>. Acesso em: 2 de Novembro de 2025.
- SIMONI, M. **Endocrinologia do testículo e reprodução masculina**. (Nº 25070). Cham: Springer International Publishing, 2017.
- SOUZA, G. O; WASINSKI, F; & DONATO, J. Characterization of the metabolic differences between male and female C57BL/6 mice. **Life Sciences**, [s.l.], v. 301, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320522003368?via%3Dihub>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

TAKEISHI, N. Et al. Margem leucocyte à taxa de cisalhamento das arteríolas. **Physiol Rep.** [s.l.], v. 2, n. 6, 2014. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00241.2016>. Acesso em: 6 de setembro de 2025.

THIAM, H. Mecanismos Celulares da NETosis. **Annu Rev Cell Dev Biol**, [s.l.], v. 36, p. 191–218, 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

TYROVOLA, J.B. et al. Reabsorção radicular e o sistema OPG/RANKL/RANK: uma mini revisão. **Jornal de Ciência Oral**, [s.l.], n. 50, p. 367-376, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.367>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

TROPO, M. Reabsorção da raiz devido a trauma dentário. **Tópicos Endod**, [s.l.], v. 1, p. 79–100, 2002. <https://doi.org/10.1034/j.1601-1546.2002.10106.x>. Acesso em: 2 de dezembro de 2025.

UMASHETTY, G. et al. Manejo da Reabsorção Inflamatória Interna da Raiz com Biodentina e Gutta-Percha Termoplástica. **Representante do Caso Dent**, [s.l.]. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/452609>. Acesso em: 3 de setembro de 2025.

VALERIO, M.S. et al. Regulação diferencial baseada no sexo da reabsorção óssea induzida por bactérias. **J Periodontal Res**, [s.l.], v. 52, n. 3, p. 377-387, 2017. <https://doi.org/10.1111/jre.12401>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

WADA, T. et al. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. **Trends in molecular medicine**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 17-25, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.11.007>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

WEBER, M. et al. Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. **Clinical Oral Investigations**, [s.l.], v. 22, p. 385–394, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2123-1>. Acesso em: 4 e outubro de 2025.

WENINGER, W. et al. Migração leucocytária no espaço intersticial de órgãos não linfoides. **Nat Rev Immunol**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 232–246, 2014. <https://doi.org/10.1038/nri3641>. Acesso em: 10 de dezembro de 2025.

WRIGHT, H. et al. Artrite reumatoide Neutrófilos do fluido sinovial impulsionam a inflamação por meio da produção de quimiocinas, espécies reativas de oxigênio e armadilhas extracelulares neutrófilas. **Front Immunol**, [s.l.], v. 11:584116, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.08.001>. Acesso em: 30 de Outubro de 2025.

XIONG, H. et al. Effect of an Estrogen-deficient State and Alendronate Therapy on Bone Loss Resulting from Experimental Periapical Lesions in Rats. **Journal of Endodontics**, [s.l.], v. 33, n. 11, 2007.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239907006383>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

XU, H. et al. Macrófagos CCR2(+) promovem o movimento ortodôntico dos dentes e a remodelação do osso alveolar. **Front Immunol**, [s.l.], v. 13, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.08.001>. Acesso em 10 de dezembro de 2025.

YOUSUF, A. et al. T2 Biologics for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **J Allergy Clin Immunol Pract**. [s.l.], v. 7, n. 5, p. 1405-1416, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.036>. Acesso em: 29 de Outubro de 2025.

YUSHKEVICH, P. et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. **Neuroimage**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 1116-28, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ZANINI, M. et al. Diagnóstico de Inflamação Pulpar de Mediadores Clínicos a Inflamatórios: Uma Revisão Sistemática. **J Endod**, [s.l.],v. 43, n. 7, p. 1033-1051, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.02.009>. Acesso em: 1 de dezembro de 2025.

ZHANG, H. et al. Effects of gender on serum biomarkers of systemic inflammation coincident to experimentally-induced periapical lesions. **Archives of Oral Biology**, [s.l.], v. 56, n. 2, 2011. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003996910002700>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ZHANG, Y. et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. **Biomed Pharmacother**, [s.l.], v. 99, p. 883-893, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146>. Acesso em: 28 de novembro de 2025.

ZHANG, Y. et al. Treg: a promising immunotherapeutic target in Oral diseases. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], v. 12, n. 667862, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667862>. Acesso em: 2 de Novembro de 2025.

ZHAO, N. et al. Effects of local osteoprotegerin gene transfection on orthodontic root resorption during retention: an in vivo micro-CT analysis. **Orthod Craniofac Res**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 10-20, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.16016343.2011.01532.x>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ZENG, J. et al. Papéis dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) em cânceres gastrointestinais: foco nos receptores de esfingosina 1-Shosfat, receptores de angiotensina II e GPCRs relacionados ao estrogênio. **Células**, [s.l.], v. 45, n. 3, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41477-02100985-z>. Acesso em: 28 de junho de 2025.

ZHENG D, et al. Interação entre microbiota e imunidade em saúde e doença. **Cell Res**, [s.l.], v. 30, p. 6492–506, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>. Acesso em: 10 de dezembro de 2025.

ZIGTERMAN, B. Inflamação e infecção: processos celulares e bioquímicos. **Ned Tijdschr Tandheelkd**. [s.l.], v. 129, n. 3, p. 125-129, 2022. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2022.03.21138>. Acesso e: 1 de setembro de 2025.

## ANEXO A - Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIFAL-MG)

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG  
Lei nº 11.154, de 29 de julho de 2005

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/UNIFAL-MG

# Certificado

Certificamos que a proposta intitulada **ANÁLISE DA RESPOSTA BIOLÓGICA NA INFLAMAÇÃO, NO REPARO PULPAR E NA REABSORÇÃO ÓSSEA APÓS A INFECÇÃO ENDODÔNTICA EM CAMUNDONGOS - ESTUDO IN VITRO E IN VIVO**, registrada com o nº **0011/2024**, sob a responsabilidade de **Luciano Aparecido de Almeida Júnior**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de **pesquisa científica**, com vigência de **01/08/2024 a 01/08/2028**, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA-UNIFAL) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS.

Espécie/linhagem/raça	Total de animais	Total de machos	Total de fêmeas	Origem
Camundongo / C57b16	60	30	30	Centro de bioterismo da unifal

Alfenas, 21 de Junho de 2024

**Prof(a). Dr(a). Lisandra Brandino de Oliveira**  
Coordenador(a) do CEUA/UNIFAL - MG

Para verificar autenticidade acesse: <http://sistemas.unifal-mg.edu.br/app/ceua/autenticidadecertificado/> e digite a chave: 87f1208c294c06089dce0f55412d280