

Epigenética na artrite reumatoide, relação com a doença periodontal e benefícios da medicina hiperbárica

Epigenetics in rheumatoid arthritis, relationship with periodontal disease and benefits of hyperbaric medicine

Marcel Simonetti¹

Mariana Benítez²

Resumo:

Nos últimos 20 anos, foi encontrada uma inter-relação muito importante entre artrite reumatoide e doença periodontal. A secreção de mediadores inflamatórios condiciona a destruição dos tecidos periodontais e sinoviais, respectivamente. Essas doenças compartilham fatores de risco e vias patogênicas em comum, que levam à perda de função e à incapacidade. Parâmetros de gravidade na AR (artrite reumatoide), elevação da sedimentação de eritrócitos e proteína C, além de várias articulações inflamadas, estão relacionados à perda óssea periodontal. A presença de proteínas citrulinadas, como a predisposição genética, está associada ao desenvolvimento de artrite e doença periodontal (DP). Por meio da epigenética, podemos relacionar como fatores ambientais e genéticos podem predispor ao desenvolvimento da AR. Há evidências crescentes de que modificações epigenéticas desempenham um papel importante na regulação da patogênese da AR. O tratamento com a TOBH (terapia de oxigenação hiperbárica) diminui o grau de destruição da cartilagem e a liberação de sulfato de querato nas primeiras semanas após a lesão, sugerindo uma pausa no dano agudo nas articulações. Também foi demonstrado que a TOBH diminui a expressão da enzima induzida óxido nítrico sintase (iNOs), atuando principalmente sobre a resposta imune e inflamatória.

A TOHB demonstrou ter um efeito imunomodulador líquido, que se traduz em um efeito positivo retardando a deterioração autoimune, assim como em câncer e lesões vasculares, melhorando marcadores clínicos ao reduzir significativamente a inflamação.

Palavras-chave: Artrite, TOBH (terapia de oxigenação hiperbárica), Periodontite, Genética, Genes HLA, Epigenética, Artrite Reumatoide.

Abstract:

Over the past 20 years, a highly significant interrelationship has been identified between rheumatoid arthritis and periodontal disease. The secretion of inflammatory mediators contributes to the destruction of periodontal and synovial tissues, respectively. These diseases share common risk factors and pathogenic pathways that lead to loss of function and disability. Parameters of RA (rheumatoid arthritis) severity, elevated erythrocyte

¹Mestrado em Genética Clínica - Epigenética - Mestrado em Medicina Hiperbárica – Cirurgião Oral Maxilofacial. E-mail: marcesim777@gmail.com

²Mestre em Genética Clínica - Epigenética - Mestrado em Medicina Hiperbárica - Cirurgiã Oral Maxilofacial. E-mail: marianaben151@gmail.com

sedimentation rate and protein C levels, as well as multiple inflamed joints, are associated with periodontal bone loss. The presence of citrullinated proteins, as well as genetic predisposition, is associated with the development of arthritis and periodontal disease (PD). Through epigenetics, we can understand how environmental and genetic factors may predispose individuals to the development of RA. There is growing evidence that epigenetic modifications play an important role in regulating the pathogenesis of RA. Treatment with HBOT (hyperbaric oxygen therapy) reduces the degree of cartilage destruction and the release of keratan sulfate during the first weeks after injury, suggesting an interruption of acute joint damage. HBOT has also been shown to decrease the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), acting primarily on the immune and inflammatory response.

HBOT has been shown to have an overall immunomodulatory effect, resulting in a positive effect by slowing autoimmune deterioration, as well as in cancer and vascular injuries, improving clinical markers by significantly reducing inflammation.

Keywords: Arthritis, HBOT (hyperbaric oxygen therapy), Periodontitis, Genetics, HLA genes, Epigenetics, Rheumatoid arthritis.

Introdução:

A artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática inflamatória autoimune que afeta aproximadamente 0,5–1% da população e causa inflamação sinovial crônica, levando eventualmente à destruição e incapacidade das articulações. A herdabilidade da AR é estimada em aproximadamente 60%. Fatores genéticos, incluindo antígenos principais da classe II de histocompatibilidade/antígenos leucócitos humanos (HLA-DR), bem como genes não HLA, têm sido implicados na patogênese da AR. O gene HLA-DRB1 é o fator de risco genético mais importante conhecido para o desenvolvimento da artrite reumatoide. Existem inúmeras variantes desse gene.

Genes HLA e alguns não-HLA podem diferenciar entre AR soropositivo e soronegativo entre anticorpos antiproteicos citrulinados (ACPs). A suscetibilidade genética também tem sido associada a fatores ambientais, principalmente o tabagismo. Além da suscetibilidade à AR, alguns genes podem ter relevância para o desfecho e prognóstico da doença. Certos perfis ou assinaturas gênicas também foram associados à resposta ou não resposta à terapia (farmacogenômica)

Além dos alelos HLA-DR, vários estudos de associação confirmaram o papel de outros genes não HLA na suscetibilidade à AR. Entre os 31 loci não-HLA confirmados que contribuem para o risco de AR, as associações mais fortes com genes PTPN22 (Gene da proteína fosfatase da tirosina 22) e o gene IL23R (receptor de interleucina-23) *provavelmente foram* encontradas.

O gene IL23R desempenha um papel importante na suscetibilidade e gravidade da artrite reumatoide (AR).

Artrite Reumatoide e Periodontite Crônica e Agressiva são doenças inflamatórias crônicas caracterizadas por desregulação da resposta inflamatória em um hospedeiro imunogeneticamente suscetível. A secreção intensa de mediadores inflamatórios condiciona a destruição do tecido sinovial e periodontal, respectivamente. Ambas as doenças compartilham fatores de risco e possuem vias patogênicas comuns que, em última análise, levam à perda de função e à incapacidade. Nas últimas duas décadas, uma importante inter-relação entre artrite reumatoide (AR) e periodontite (PO) foi invocada (*Fig. 1*) e inúmeros estudos demonstram alta frequência de PO em pacientes com AR em comparação com indivíduos sem AR.



Fig. 1: Doença periodontal (Caso Clínico Dr. Marcel Simonetti, Dra. Mariana Benítez)



Fig.2: Paciente com AR.

Os parâmetros de gravidade da AR, elevação da sedimentação de eritrócitos e proteína C, além de um grande número de articulações inflamadas, estão associados à perda óssea periodontal. Alguns autores encontraram uma porcentagem maior de bolsas periodontais profundas e perda óssea periodontal em pacientes jovens com início recente de AR do que em indivíduos saudáveis do controle, 1 em cada 3.

Atualmente, a possível relação etiopatogênica entre AR e PO está sendo investigada, não apenas limitada ao compartilhamento de mecanismos inflamatórios, mas também à importância das infecções bacterianas não apenas como promotoras da PO, mas também pelo papel que desempenham na citrulinização de peptídeos (modificação pós-produção dos resíduos de arginina na citrulina) e, assim, no desenvolvimento de anticorpos contra proteínas citrulinadas específicas da AR e relacionadas à patogênese e gravidade da doença. A função da citrulinização é importante no funcionamento normal do sistema imunológico, queratinização da pele, isolamento de neurônios e plasticidade do sistema nervoso central, incluindo seu papel essencial na regulação genética. A presença de anticorpos que reconhecem proteínas citrulinadas são marcadores serológicos específicos da AR. A conversão de arginina em citrulina é capaz de ativar a resposta imune.

A bactéria *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) é um germe Gram-negativo que é o mais importante no desenvolvimento da PO e também é a única bactéria que expressa a enzima

peptidil arginina deiminase (PAD) responsável pelo processo de citrulinização. Foi sugerido que a infecção por esse microrganismo pode acelerar o início e a progressão da AR ao facilitar a apresentação de autoantígenos e a expressão de autoanticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA), que são específicos e quase exclusivos da AR. Um dos fatores que tem sido associado ao aumento do desenvolvimento da AR é o tabagismo. A presença de proteínas citrulinadas, bem como a predisposição genética, são dois fatores importantes associados ao desenvolvimento da artrite e da doença periodontal.

A AR é uma doença na qual as articulações afetadas têm lesões inflamatórias caracterizadas por proliferação de linfócitos T nas membranas sinoviais seguida por aumento de macrófagos e fibroblastos, e alguma liberação de citocinas, particularmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Essa liberação de citocinas, e subsequente migração celular, acredita-se ser responsável por inflamação crônica e alterações destrutivas nas articulações afetadas. A junção entre cartilagem e tecido sinovial da granulação formada, é a área onde ocorre predominantemente a destruição da cartilagem, nas diferentes articulações Fig. 3.

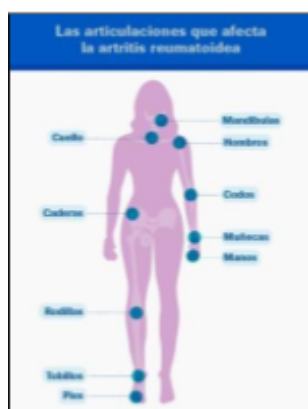


Fig. 3: Diferentes articulações afetadas pela AR.

A expressão dos osteoblastos é reduzida e o efeito final resulta em dano ósseo com falha nos mecanismos de reparo. Essa fase robusta da lesão da AR é caracterizada pela presença de protease e fluido sinovial rico em citocinas, que também é fortemente infiltrado por leucócitos, principalmente neutrófilos.

A causa que desencadeia o fluxo dos linfócitos T não é conhecida, mas alguns agentes infecciosos como bactérias (*estreptococos*, micoplasma) e vírus (parvovírus, Epstein Barr e retrovírus) foram propostos. Recentemente, foi proposto que a ativação de antígenos específicos e a diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas com secreção de anticorpos específicos podem fazer parte do início do processo inflamatório sinovial crônico em pacientes com AR.

Citocinas pró-inflamatórias aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos, facilitando a migração dos leucócitos para os espaços articulares, onde ocorrerá inflamação. Elas também direcionam a proliferação de fibroblastos, células sinoviais, aumentam a atividade das prostaglandinas e proteases que destroem a matriz e, em última instância, facilitam a reabsorção óssea. Fibroblastos e osteoclastos são mediadores da destruição do tecido pela secreção de metaloproteinases da matriz.

Citocinas que parecem fundamentalmente estar ativamente envolvidas no as etiopatogêneses da AR são interleucina-1 (IL1), interleucina-3 (IL-3), interleucina-6 (IL-6) e

fator de necrose tumoral alfa (TNFA). A interleucina-1 é mediadora da resposta imune, inflamação e destruição tecidual. Nos Testes Epigenéticos, existe uma interface dinâmica que media a relação entre o genoma e o ambiente que envolve os organismos vivos e se refere à modulação da expressão gênica sem modificar nosso genoma. As chamadas mudanças epigenéticas incluem metilação do DNA, modificação de histonas, variantes de histonas, estrutura espacial do núcleo e interações de múltiplos RNAs que não codificam proteínas.

Muitas alterações epigenéticas podem ser modificáveis, reversíveis, portanto a identificação dos mecanismos que as induzem e transformam nos permite ter uma noção mais clara das causas por trás de várias patologias, como a AR e a associação com a doença periodontal (PO).

A epigenética envolve alterações hereditárias na expressão gênica sem modificar a sequência do DNA, destacando-se como um mecanismo crucial na suscetibilidade e progressão da periodontite. Dentro desses processos epigenéticos, destacam-se a metilação do DNA, as modificações das histonas e a expressão de microRNAs, que regulam genes ligados à resposta inflamatória e imune (Benakanakere *et al.*, 2019). Na cavidade oral, essa influência é especialmente relevante na periodontite, já que a interação entre fatores ambientais e a resposta do hospedeiro pode induzir tais alterações epigenéticas, o que intensifica a suscetibilidade à doença ao promover a inflamação e a destruição dos tecidos periodontais (Larsson *et al.*, 2022). Assim, o papel da epigenética na modulação da resposta imune e inflamatória é fundamental para entender a relação entre disbiose, periodontite e doenças sistêmicas. Fatores como tabagismo, dieta, inflamação crônica e doenças metabólicas têm sido associados a alterações epigenéticas que modulam a expressão gênica, afetando diretamente o estado de saúde do hospedeiro e a progressão da doença periodontal (Benakanakere *et al.*, 2019). A degradação da homeostase favorece o desenvolvimento de um estado disbiótico na cavidade oral e, conseqüentemente, a desregulação das respostas imunes contribui para o desequilíbrio da proporção entre bactérias benéficas e patogênicas, resultando na criação de novas estruturas protetoras adaptativas, como o biofilme dentário (Lamont *et al.*, 2018). Os tecidos gengivais desencadeiam processos inflamatórios em resposta a patógenos como mecanismo protetor na tentativa de controlar a infecção. Por exemplo, (Pg) *Porphyromonas gingivalis* produz colagenases e metaloproteinases da matriz (MMPs) que são responsáveis pela degradação do colágeno e da matriz extracelular dos tecidos que sustentam os dentes (Franco *et al.*, 2017). Por outro lado, (Aa) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* libera leucotoxinas, que destroem leucócitos e comprometem as defesas imunológicas que levam ao estado de inflamação crônica (Elgreu *et al.*, 2021). Na periodontite, algumas interleucinas se destacam por atuarem na progressão e estabilização da doença, como a interleucina-4 (IL-4), considerada uma citocina anti-inflamatória importante nesse processo, induzindo a proliferação de células T ao regular a liberação de imunoglobulinas das células B, que se diferenciam em células plasmáticas e são responsáveis pela produção de anticorpos que ajudam a neutralizar patógenos (Ceckici *et al.*, 2014). As interleucinas-6 (IL-6) dependem de sua via de ativação, desempenhando tanto um papel inflamatório quanto anti-inflamatório. Sintetizada em resposta a infecções, a IL-6 participa dos processos regulatórios do sistema imunológico que produz anticorpos. Mas, associada à periodontite, regula a resposta inflamatória e a destruição do tecido periodontal (Kobaiashi *et al.*, 2016). Também no contexto inflamatório, destaca-se o papel da interleucina-17 (IL-17), produzida a partir de células T helper 17 (Th17) (Miossec & Kolls, 2012), sendo este um dos principais fatores que contribuem para perpetuar processos inflamatórios no tecido periodontal. Portanto, os mecanismos epigenéticos estão intrinsecamente ligados à regulação do arranjo da cromatina, podendo silenciar ou aumentar a leitura de alguns genes (Larsson, 2017). Como resultado, a estrutura da cromatina epigeneticamente modificada é chamada de

epigenoma (Susuki & Yamada, 2022). A partir de processos epigenéticos, histonas podem sofrer acetilação ou metilação em caudas de aminoácidos que se estendem a partir dos nucleossomos. Essas modificações permitem ou restringem o acesso à maquinaria de transcrição (Bird, 2002). A metilação do DNA é um mecanismo epigenético que adiciona citocinas dos grupos metilo (CH₃) em regiões ricas em dinucleotídeos CpG, formando a 5-metilcitosina catalisada por enzimas chamadas metiltransferases de DNA (DNMTs); essas modificações ocorrem durante a replicação do DNA e ajudam a compactar a cromatina, inibindo a expressão gênica.

TOBH na Artrite Reumatoide.

O tratamento com oxigênio hiperbárico mostrou que ele contribui significativamente para a recuperação da cartilagem danificada, proporcionando uma redução significativa da inflamação em períodos mais curtos em pacientes que receberam TOHB. O tratamento com TOHB diminui o grau de destruição da cartilagem e a liberação de sulfato de queratano nas primeiras semanas após a lesão, sugerindo uma pausa para danos agudos nas articulações. Com relação ao sulfato de queratano, lembre-se de que ele é um glicosaminoglicano sulfatado, um componente chave da matriz extracelular em tecidos humanos como córnea, cartilagem e osso. Eles funcionam principalmente como absorventes mecânicos em articulações, absorvendo choques mecânicos, hidratando tecidos e participam da cicatrização. Também ajudam a reduzir dores e inflamações nas articulações em idosos e atletas, retardando a degradação enzimática, entre outras propriedades.

Também foi demonstrado que a TOHB diminui a expressão da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOs). Foi constatado que a TOHB tem um efeito imunomodulador líquido, que se traduz em um efeito positivo desacelerando a deterioração autoimune, melhorando marcadores clínicos e reduzindo significativamente a inflamação. Por essas razões, a TOHB pode ser considerada uma opção terapêutica em diferentes patologias reumáticas devido ao efeito analgésico, reparando tecido articular, reduzindo complexos imunes e celularidade, modulando o sistema imunológico e cicatrizando diferentes feridas secundárias a essas patologias. Da mesma forma que os efeitos benéficos da TOHB se manifestam na AR, benefícios também são alcançados na doença periodontal devido ao efeito anti-inflamatório, reduzindo a hiperemia vascular ao afetar citocinas pró-inflamatórias; e aumentando as citocinas anti-inflamatórias. Além desses efeitos, a estimulação de fibroblastos e colágeno é estimulada para cicatrização na cavidade oral. O efeito antibacteriano também é muito importante na flora da cavidade oral e especialmente em *Porphyromonas gingivalis*, Fig. 4 (coccus bacillus G-), o que potencializa as manifestações clínicas em frequência e intensidade da AR. Ao controlar a quantidade desses microrganismos, contribuimos para o efeito positivo dos tratamentos farmacológicos na artrite reumatoide, destacando assim a importância do cuidado da cavidade oral nesses pacientes.

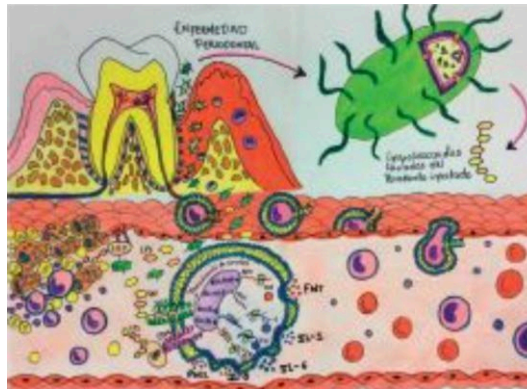


Fig. 4: Relação entre Doença Periodontal e doenças sistêmicas. Cortesia do Dr. Orrego Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado Morales YP, Muñoz Guarín E, Fandiño-Henao V. *Porphyromonas gingivalis* e doenças sistêmicas. Rev. CES Odontológico 2015; 28(1):57-73

Efeito da epigenética na artrite reumatoide:

Numerosos estudos foram realizados sobre o papel de fatores ambientais e relacionados ao estilo de vida, principalmente o tabagismo, na suscetibilidade ao desenvolvimento e progressão da AR. Pelo menos em algumas regiões geográficas, o tabagismo tem sido associado ao desenvolvimento de manifestações extraarticulares, incluindo nodulose e complicações cardiovasculares, bem como a uma progressão mais progressiva da doença. O tabagismo promove a citrulinização das proteínas sinoviais e, portanto, a produção de ACPA (anticorpo antiproteico citrulinado). Há uma interação significativa entre genes, status ACPA e tabagismo.

Nessa patologia, fatores ambientais ou comportamentais podem agir em sinergia com a predisposição genética, acelerando o início e a gravidade da doença. Essa ligação entre o ambiente e o genoma é mediada por marcas epigenéticas no RNA (ácido desoxiribonucleico), incluindo sua metilação, modificação de histonas e regulação mediadas pelo ácido ribonucleico não codificante.

A epigenética pode gerar alterações fenotípicas hereditárias que não são determinadas por modificações na sequência de DNA e, conseqüentemente, são reversíveis. Portanto, dieta, medicamentos e outros fatores ambientais teriam a capacidade de modulá-los.

Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é o processo pelo qual pacientes e familiares em risco de sofrer de uma doença hereditária são aconselhados sobre as conseqüências dessa doença, a probabilidade de desenvolvê-la ou transmiti-la e as formas como ela pode ser prevenida, evitada ou melhorada. Conhecer a causa genética da doença é fundamental para um melhor aconselhamento genético, que contribui para a detecção precoce da doença, ajuda a prevenir o agravamento, fornece informações sobre o prognóstico, além de proporcionar alívio psicológico para os afetados e fornecer informações úteis para a escolha dos tratamentos, possibilitando o desenvolvimento de novas terapias específicas.

Conclusão:

- A **TOHB** atenua a apoptose da cartilagem, diminui os iNOs (sintase induzível de óxido nítrico) e a caspase 3 e aumenta a HSP70 (proteínas de choque térmico) nos condrócitos.
- Ele aumenta a concentração de superóxido dismutase (antioxidantes) no líquido sinovial e diminui os EROs (espécies reativas de oxigênio).
- Também diminui a produção de metaloproteinases, retardando a destruição da cartilagem, aumentando a produção de proteoglicanos (agrecanos) que proporcionam aos tecidos a capacidade de resistir a altas forças compressivas e de tração, além de reparar cartilagem danificada.
- Nos processos de degeneração do disco, a produção de IL1B, óxido nítrico, diminui e a apoptose (morte celular programada) diminui.
- Assim, produz um aumento nos inibidores de metaloproteinase que induz um efeito anabólico, resultando em diminuição da degeneração e danos aos discos ao diminuir a inflamação das células do núcleo pulposo.
- Deve-se notar que o sucesso desses tratamentos com TOBH está sob pressões de câmaras hiperbáricas rígidas que atuam a pressões a partir de 2 ATM, o que não ocorre em outros tipos de câmaras.
- A TOHB produz efeitos benéficos tanto para a AR quanto para a doença periodontal (DP), porque a *Porphyromonas gingivalis* é um patógeno periodontal envolvido na patogênese de doenças sistêmicas (artrite, aterosclerose, doenças cardiovasculares, infecções respiratórias e partos prematuros, etc.). Portanto, uma combinação de TOBH, descamação e alisamento radicular reduz as cargas anaeróbicas G- da microflora subgingival em até 99,9%. Ao contrário apenas da TOHB, ou apenas do descamamento e suavizamento dos pedaços radiculares, eles produzem um efeito temporário limitado sobre a carga anaeróbica periodontal.
- Por essas razões, concluímos que o efeito benéfico da TOHB junto com o cuidado da cavidade oral tem um impacto positivo na redução da intensidade da artrite e na eficácia dos medicamentos para a AR.
- Por meio de Testes Epigenéticos, podemos relacionar como fatores ambientais e genéticos podem predispor ao desenvolvimento de AR. Há evidências crescentes de que as modificações epigenéticas desempenham um papel importante na regulação da patogênese da AR.

Referências:

- Dissick A, Redman R, Jones M, Rangan B, Reimold A, Griffiths, et al. Associação de Periodontite com Artrite Reumatoide: Um Estudo Piloto. J Periodontol. 2010; 81: 223-30.
- Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, et al. Polimorfismos dos genes dos receptores interleucina-1 e Fcgamma em pacientes japoneses com artrite reumatoide e periodontite. J Periodontol. 2007; 78: 2311-8.
- Treister N, Glick M. Artrite reumatoide: uma revisão e sugestões de considerações para cuidados dentários. J Am Dent Assoc. 1999; 130: 689-98.
- Atsü SS, Ayhan-Ardic F. Distúrbios temporomandibulares observados em Práticas de reumatologia: Uma revisão. Rheumatol Int. 2006; 26: 781-7.
- Ueng SW, Yuan LJ, Lin SS, et al. O tratamento com oxigênio hiperbárico previne a apoptose induzida por óxido nítrico na lesão da cartilagem articular por meio do aumento da expressão da proteína de choque térmico 70. J Orthop Res. 2013; 31(3):376-384.
- Yuan LJ, Niu CC, Lin SS, et al. Efeitos do ultrassom pulsado de baixa intensidade e oxigênio hiperbárico em condrócitos osteoartríticos humanos. J Orthop Surg Res. 2014; 9:5.
- Chen T, Zhou Y, Liu J, Xu B, Wu Z, Li D. Efeitos biológicos do oxigênio hiperbárico na periodontite grave humana. Hiperb, Med. Submarino, 2002; 29(3):159-66.
- Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, SalgadoMorales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. Porphyromonas gingivalis e doenças sistêmicas. Rev. CES Odontológico 2015; 28 (1):57-73.
- Meier, K. e F. Recillas-Targa (2017), "Novo insights sobre o papel da metilação do DNA a partir de uma visão global", *Front. Biosc.*, 22:644-668.
- Tobi, E.W. *et al.* (2014), "Assinaturas de metilação de DNA ligam a exposição pré-natal à fome ao crescimento e metabolismo", *Nature Communications*, 5:5592.
- Horvath, S. y K. Raj (2018), "Biomarcadores baseados em metilação de DNA e a teoria do relógio epigenético do envelhecimento", *Nat. Rev. Genet.*, 19:371-384.
- López-Otín, C. *et al.* (2013), "As marcas do envelhecimento", *Cell*, 153:1194-1217.
- Rojano Rada, Jairo; Fernández Mestre, Mercedes; Ramírez Morales, Carlos. Medwavw; 23(3): E2619, 28-04-2023. Artigo Ilus em, Em,Es LILACS ID: biblio-1436100.
- BARRAUD, N.; Storey, M. V.; Moore, Z. P.; Webb, J. S.; Rice, S. A.; Kjelleberg, S. Óxido nítrico Dispersão mediada em biofilmes de uma e múltiplas espécies de microrganismos clinicamente e industrialmente relevantes. Microbial Biotechnology, v. 2, n. 3, p. 370 378, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2009.00089.x>. Acessado em: 20 de julho de 2024.
- BENAKANAKERE, M. R.; Finoti, L.; Palioto, D. B. et al. Epigenética, inflamação e doença periodontal. Relatórios Atuais de Saúde Bucal, v. 6, p. 37-46, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40496-019-0208-4>. Acessado em: 20 de setembro de 2024.

BENAKANAKERE, M.; Abdolhosseini, M.; Hosur, K.; Finoti, L. S.; Kinane, D. F. A hipermetilação do promotor TLR2 cria disbiose imune inata. *Journal of Dental Research*, v. 94, n. 1, p. 183–191, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034514557545>. Acessado em: 3 de outubro de 2024.

BIRD, A. Padrões de metilação do DNA e memória epigenética. *Genes & Desenvolvimento*, v. 16, p. 6-21, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.947102>. Acessado em: 20 de maio de 2024.

CEKICI, A.; Kantarci, A.; Hasturk, H.; Van Dyke, T. E. Vias inflamatórias e imunes na patogênese da doença periodontal. *Periodontology 2000*, v. 62, p. 57-80, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12002>. Acessado em: 10 de junho de 2024.

ELGREU, T.; Lee, S.; Wen, S.; Elghadafi, R.; Tangkham, T.; Ma, Y.; Liu, B.; Dibart, S.; Tang, X. O mecanismo patogênico das bactérias orais e o tratamento com inibidores. *Pesquisa Clínica e Experimental em Odontologia*, v. 8, n. 1, p. 439–448, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cre2.499>. Acessado em: 18 de julho de 2024.

FRANCO, C.; Patricia, H. R.; Timo, S.; Claudia, B.; Marcela, H. Metaloproteinases da matriz como reguladoras da inflamação periodontal. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 2, p. 440, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18020440>. Acessado em: 6 de outubro de 2024.

KOBAYASHI, T.; Ishida, K.; Yoshie, H. Aumento da expressão do transcrito do gene interleucina-6 (IL-6) em relação à hipometilação do promotor IL-6 em tecido gengival de pacientes com periodontite crônica. *Archives of Oral Biology*, v. 69, p. 89–94, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.05.018>. Acessado em: 12 de julho de 2024.

LAMONT, R. J.; Koo, H.; Hajishengallis, G. O microbioma oral: comunidades dinâmicas e interações do hospedeiro. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, p. 745–759, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089x>. Acessado em: 3 de agosto de 2024.

LARSSON, L.; Castilho, R. M.; Giannobile, W. V. Epigenética e seu papel nas doenças periodontais: uma revisão de última geração. *Journal of Periodontology*, v. 86, n. 4, p. 556–568, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140559>. Acessado em: 8 de setembro de 2024.

LARSSON, L.; Kavanagh, N. M.; Nguyen, T. V. N.; Castilho, R. M.; Berglundh, T.; Giannobile, W. V. Influência da epigenética na patogênese da periodontite e periimplantite. *Periodontology 2000*, v. 90, p. 125-137, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12453>. Acessado em: 25 de setembro de 2024.

LARSSON, Lena. Conceitos atuais em epigenética e seu papel na periodontite. *Relatórios Atuais de Saúde Bucal*, Publicado online: 6 de novembro de 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40496-017-01569>. Acessado em: 10 de agosto de 2024.

MIOSSEC, P.; Kolls, J. K. Direcionando células IL-17 e TH17 em inflamação crônica. *Nature Reviews. Drug Discovery*, v. 11, n. 10, p. 763–776, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd3794>. Acessado em: 15 de agosto de 2024.

SUZUKI, S.; Yamada, S. Epigenética em suscetibilidade, progressão e diagnóstico de periodontite. Associação Japonesa de Odontologia, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.06.001>. Acessado em: 18 de julho de 2024.

Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiologia da artrite reumatoide em adultos. *Autoimmune Rev.* 2005; 4(3):130–136. DOI: 10.1016/J.autRev.2004.09.002.

van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Entendendo a contribuição genética para a artrite reumatoide. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17(3):299–304. doi: 10.1097/01.bor.0000160780.13012.be.

van der Woude D, Alemayehu WG, Verduijn W, de Vries RR, Houwing-Duistermaat JJ, Huizinga TW, entre outros. A interação geneambiente influencia a reatividade de autoanticorpos a antígenos citrulinados na artrite reumatoide. *Nat Genet.* 2010; 42(10):814–816. DOI: 10.1038/NG1010-814. Resposta do autor 816.

Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G, Szanto S, et al. Autoanticorpos anticitrulinados de proteína/peptídeos em associação com fatores genéticos e ambientais como indicadores do desfecho da doença na artrite reumatoide. *Autoimmune Rev.* 2010; 9(3):140–143. DOI: 10.1016/J.AutRev.2009.04.006.

Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mecanismos da doença: suscetibilidade genética e gatilhos ambientais no desenvolvimento da artrite reumatoide. *Nat Clin pratica reumatol.* 2006; 2(8):425–433. DOI: 10.1038/NCPRHEUM0249.

Vittecoq O, Lequerre T, Goeb V, Le Loet X, Abdesselam TA, Klemmer N. Tabagismo e doenças inflamatórias. Melhores práticas para reforçar o reumatol. 2008; 22(5):923–935. DOI: 10.1016/j.berh.2008.09.011.

Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genética da Artrite Reumatoide: O que aprendemos? *Imunogenética.* 2011; 63(8):459–466. DOI: 10.1007/S00251-0110528-6.

Goeb V, Dieude P, Daveau R, ThomasL'otellier M, Jouen F, Hau F, et al. Contribuição dos alelos PTPN22 1858T, TNFR2 196R e HLA-compartilhados com anticorpos do fator reumatoide e proteínas anti-citrulinadas para o diagnóstico muito precoce da artrite reumatoide. *Reumatologia (Oxford)* 2008; 47(8):1208–1212. Doi: 10.1093/reumatologia/ken192.