

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/02/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Romulo de Oliveira Sales Junior

**Efeito tardio do consumo de vinho tinto sem
álcool no desenvolvimento da periodontite apical
induzida em ratos**

Araçatuba

2024

Romulo de Oliveira Sales Junior

**Efeito tardio do consumo de vinho tinto sem
álcool no desenvolvimento da periodontite apical
induzida em ratos**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência, Área de concentração em Endodontia. **Orientador:** Prof. Titular João Eduardo Gomes Filho.

Araçatuba

2024

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S163e Sales Junior, Romulo de Oliveira.
Efeito tardio do consumo de vinho tinto sem álcool no desenvolvimento da periodontite apical induzida em ratos / Romulo de Oliveira Sales Junior. - Araçatuba, 2024
108 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. João Eduardo Gomes Filho

1. Periodontite periapical 2. Vinho 3. Polifenóis 4. Remodelação óssea I. T.

Black D24
CDD 617.67

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedicatória

Aos meus pais,

Romulo Sales e Regina Célia

Por toda luta que tivemos ao longo da vida até aqui, para que eu pudesse concluir este sonho. Afirmando que essa vitória é nossa! Vocês me proporcionaram o melhor presente para um ser humano, a educação. Tudo que passamos na vida, até o momento, foram molas propulsoras que levam eu e meus irmãos a buscar melhoria de vida para todos nós. Saibam que sem vocês esses sonhos não eram possíveis. Eu amo muito vocês e tenho orgulho de ser filho de pessoas tão batalhadoras!

Aos meus irmãos,

Cahio Luccas e Jonatham Ruan

Por todo apoio e cumplicidade que temos ao longo dessa vida. Vocês me inspiram todos os dias em como ser um profissional incrível. Apesar da distância física, o nosso amor nos une e proporciona muito orgulho para os nossos pais. Vocês são seres iluminados e tenho certeza de que vamos voar cada vez mais alto. Eu amo vocês!

A minha segunda mãe,

Marinalda Silva

Por todo amor que você me deu ao longo da vida. Eu sei que você torce diariamente por mim e que sempre zelou para que eu crescesse bem e com muito carinho. Eu amo você! Estou sempre aqui.

Agradecimientos

À Deus,

Por me proporcionar o dom da vida. Você tem sido um Pai fiel por estar comigo em todas as horas, incluindo os desafios, pois é nessas horas que observamos a vulnerabilidade do ser humano. Todos os dias você me proporciona força e coragem que tem sido fundamental para viver aqui. Obrigado por tudo!

Aos familiares e amigos,

Por estarem no meu coração todos os dias e me proporcionarem forças para estar aqui vivenciando um sonho. A cumplicidade que desenvolvendo ao longo da vida se faz cada dia mais imbatível e tenho certeza de que sempre estaremos juntos. Eu amo vocês!

À Instituição,

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Titular **Alberto Carlos Botazzo Delbem** e vice-diretor Prof. Adj. Luciano Tavares Ângelo Cintra.

Ao Programa,

Pós-Graduação em Ciência da FOA/UNESP

Representado pelo seu coordenador Prof. Dr. **Juliano Pelim Pessan**, pela competência e qualidade na condução do Programa de Pós-Graduação. Agradeço a oportunidade de ser representante discente no Conselho de Pós-Graduação em Ciência da FOA/UNESP.

As Agências de Fomento,

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por me permitir realizar esse sonho, concedendo

minha bolsa (88887.668341/2022-00). Agradeço ao auxílio fornecido ao **Professor Titular João Eduardo Gomes Filho** pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (302124/2022-5) e pela Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo - FAPESP (2022/05023-8) que foram fundamentais para execução do projeto.

Ao meu orientador,

Professor Tit. João Eduardo Gomes Filho

Por me escolher para orientar durante a pós-graduação. Todos os seus ensinamentos são únicos e sei que fazem diferença na minha vida pessoal e profissional. Tenho que agradecer por toda a confiança, incentivo, acolhimento e paciência em todos os nossos momentos. O senhor faz parte das minhas inspirações por ser um professor tão humano, ético e competente no que se propõe a exercer. É uma honra fazer parte do seu time e carregar seu legado ao longo da minha vida acadêmica. Muito obrigado por tudo!

Aos mestres,

Professor Adj. Luciano Tavares Ângelo Cintra

Por todos os ensinamentos e disponibilidade durante esta etapa da pós-graduação. Obrigado pela ajuda em todos os nossos estudos, pois o senhor nos ajudou no momento que mais precisamos para subsidiar nossos experimentos. Agradeço também por fazer parte da minha banca de qualificação. Você é uma inspiração como professor e pesquisador para minha vida profissional. Cruzar com profissionais como o senhor é uma experiência única!

Professor Adj. Rogério de Castilho Jacinto

Agradeço por todos os momentos de ensinamento e oportunidades nessa etapa da vida acadêmica. O senhor me inspira com toda a sua calma e dedicação. Agradeço por fazer parte da minha banca de defesa da dissertação e contribuir para meu crescimento pessoal/profissional.

Professor Assist. Edilson Ervolino

Por todo o empenho e acolhimento em seu laboratório para que eu pudesse concluir os experimentos de imuno-histoquímica. Agradeço pelos momentos de ensinamentos e troca de experiência nas longas imunoss. Professor, foi uma honra ter sua presença no meu exame de qualificação para contribuir com nosso estudo. Obrigado pela sua dedicação. Espero que possamos ter mais parcerias futuras.

Demais Professores de Endodontia da FOA/UNESP

Os Prof. Adj. Dr. Eloi Dezan Junior e Prof. Assist. Dr. Gustavo Sivieri de Araújo, deixo aqui meu sentimento de gratidão por me proporcionarem momentos de ensinamentos que irei levar para vida profissional.

Professores Marciane Magnani e Marcos Lima

Agradeço a parceria estabelecida para ajudar na metodologia do estudo com a avaliação dos componentes fenólicos do vinho por meio da cromatografia líquida. Deixo aqui meu total sentimento de gratidão!

Professora Adj. Maria Ângela Arêa Leão Ferraz

Por todo companheirismo ao longo da vida acadêmica. Me sinto honrado por ter sido seu orientando e hoje seguir seus passos na vida acadêmica. Você me inspira com todo seu amor e dedicação pela docência e endodontia. Agradeço por fazer parte da minha banca de defesa da dissertação e espero que possamos continuar com nossas parcerias.

Aos funcionários,

Do Departamento de Odontologia Preventiva e Restauradora da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista – FOA/UNESP, **Autran Santiago, Carlos Suetake e Jorge Luis Trevelim**, por todos os momentos de amizade e auxílios laboratoriais durante essa etapa. Eu não poderia esquecer de agradecer aos funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação da FOA/UNESP,

Valéria Queiroz e Cristiane Lui, por todo zelo e atenção as demandas solicitadas.

Ao meu grupo de pesquisa,

Nathalia Machado,

Obrigado por todos os ensinamentos que você nos proporciona diariamente. Você é um exemplo de dedicação e zelo em tudo que estamos dispostos a fazer. Eu tenho que te agradecer também por todo acolhimento que você me proporciona aqui nesta jornada. Saiba que você é iluminada e Deus tem muitas dadivas para sua vida.

Bharbara Moura,

Você é luz! Obrigado por ser essa amiga que traz calma no meio das minhas ansiedades. A gente compartilha de muito momentos em comum e eu sei que temos ligação incrível. Te agradeço por cada momento de incentivo, carinho e dedicação. Você é um exemplo de muita determinação nesta jornada. Ahhh, obrigado por saber cada meme do *twitter*!

Rafaela Ricci,

Obrigado por todo acolhimento! Tenho que te agradecer por todas as orientações iniciais que recebi de você dentro daquele avião vindo para Araçatuba na minha primeira viagem. Eu aprendi muito sobre estabelecer prioridade e concentração com você nesses últimos anos! Desejo que seu intercâmbio seja repleto de novidade e que você nos conte tudo. Torço muito por você.

Julissa Arguello,

Sua chegada foi especial, eu jamais imaginaria que encontraríamos alguém de uma conexão incrível. Obrigado por ser esse ombro amigo! Você é uma companheira para todos os momentos. Eu sou muito orgulhoso da amizade que construímos e sei que torcemos muito um pelo outro. Você vai longe, acredite! Sei que antes de você retornar ainda vamos colecionar vários momentos.

E os alunos de Iniciação Científica

Eu agradeço ao **Felipe Haddad**, **Doany Cevada**, **Emili Minowa**, pela oportunidade de estar com vocês podendo contribuir para formação e pelas longas conversas e convívios no biotério/laboratório. Agradeço em especial a **Ana Beatriz Carreto** por estar em orientação com Prof. João sob minha condução, essa foi uma oportunidade incrível. Vocês se dedicaram e me ajudaram a estar concluindo essa etapa.

Aos demais amigos da Pós-Graduação,

Eu agradeço por tornaram essa jornada mais leve: Ana Maria Vasques, Ana Claudia Rodrigues, Ana Paula Ribeiro, Cristiane Cantiga, Flávio Duarte, Gladiston Lobo, Henrique Banci, Juliana Goto, Lara Bravo, Larissa Moraes, Laura Cesário, Lucas Estrela, Mariana Justo, Pedro Henrique Chaves, Thais Moraes e Thalya Maltarollo. Obrigado por todo o convívio e sei que cada um de vocês terá um caminho digno quando finalizar cada etapa na Pós-Graduação.

Epígrafe

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar

Resumo

Sales-Junior RO. **Efeito tardio do consumo de vinho tinto sem álcool no desenvolvimento da periodontite apical induzida em ratos.** [Dissertação] (Mestrado em Endodontia). Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2024.

Objetivo: Analisar e comparar o efeito da suplementação com vinho tinto sem álcool na periodontite apical instalada e no perfil hematológico sistêmico. **Metodologia:** Foram utilizados trinta e dois ratos Wistar. A periodontite apical (PA) foi induzida nos primeiros e segundos molares direitos superiores e inferiores de todos os animais, totalizando 4 focos. Os animais foram organizados em quatro grupos: controle (C) – ratos sob suplementação placebo; vinho tinto sem álcool (VTSA) – ratos sob suplementação de VTSA; vinho tinto (VT) – ratos sob suplementação de VT; e álcool (AL) – ratos sob suplementação com solução alcoólica. Os animais foram pesados diariamente para análise de ganho de peso e estabelecer a quantidade de suplemento. A suplementação foi feita pelo método de gavagem trinta dias após a indução e instalação da PA que continuou por mais 30 dias. No dia 60, os animais foram anestesiados para coleta de 5 ml de sangue por punção cardíaca e em seguida eutanasiados para retirada das maxilas para análise de microtomografia e as mandíbulas para análise histológica e imunohistoquímica. Testes estatísticos foram aplicados com 5% de significância. **Resultados:** Os grupos VT e AL tiveram menor ganho percentual de peso ($p<0,05$). Houve aumento significativo da quantidade de hemoglobina, eritrócitos, hematócrito, volume corpuscular médio e plaquetas no grupo AL em comparação aos demais grupos ($p<0,05$). A quantidade de linfócitos aumentou no grupo AL em comparação aos demais grupos ($p<0,05$) e aumentou no grupo C em comparação aos grupos VTSA e VT ($p<0,05$); os neutrófilos apresentaram-se em menor número no grupo AL em comparação aos demais grupos ($p<0,05$) e os monócitos não apresentaram alterações significativas em sua quantidade entre os grupos. O grupo VTSA apresentou menor volume médio de reabsorção óssea, seguido pelos grupos VT, C e AL ($p<0,05$). Os grupos VTSA e VT apresentaram inflamação leve, seguidos do grupo C com inflamação moderada e do grupo AL com inflamação grave ($p<0,05$). A imunorreação foi menor no grupo VTSA do que nos grupos C e AL para as citocinas inflamatórias TNF- α e IL-1 β e para células TRAP ($p<0,05$). Além disso, OPG teve maior presença no grupo VTSA do que nos grupos C e AL ($p<0,05$). **Conclusões:** O vinho tinto sem álcool influencia na inflamação e reabsorção óssea da periodontite apical instalada, e no perfil hematológico sistêmico.

Palavras-chave: Periodontite Periapical; Vinho; Polifenóis; Remodelação Óssea.

Abstract

Sales-Junior RO. **Late effect of non-alcoholic red wine consumption on the development of induced apical periodontitis in rats** [Dissertação] (Mestrado em Endodontia). Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2023.

Objective: To analyse and compare the effect of dealcoholized red wine supplementation on settled apical periodontitis and systemic haematological profile. **Methodology:** Thirty-two Wistar rats were used. Apical periodontitis (AP) was induced in the upper and lower right first and second molars of all animals, a total of 4 foci. The animals were divided into four groups: control (C) - rats receiving placebo supplementation; dealcoholized red wine (DRW) - rats receiving DRW supplementation; red wine (RW) - rats receiving RW supplementation; and alcohol (AL) - rats receiving alcoholic solution supplementation. Animals were weighed daily to analyse weight gain and to determine the amount of supplementation. Supplementation was performed by gavage thirty days after induction and establishment of AP, which continued for a further 30 days. On day 60, the animals were anaesthetised to obtain 5 ml of blood by cardiac puncture and then euthanised to remove the maxillas for microtomography analysis and the jaws for histological and immunohistochemical analysis. Statistical tests were performed at 5% significance. **Results:** The RW and AL groups had lower percentage weight gain ($p<0.05$). There was a significant increase in the amount of haemoglobin, erythrocytes, hematocrit, mean corpuscular volume and platelets in the AL group compared to the other groups ($p<0.05$). The number of lymphocytes increased in the AL group compared to the other groups ($p<0.05$) and increased in group C compared to groups DRW and VT ($p<0.05$); neutrophils were fewer in the AL group compared to the other groups ($p<0.05$) and monocytes did not show significant changes in their number between groups. The DRW group had a lower mean volume of bone resorption, followed by the RW, C and AL groups ($p<0.05$). Immunoreactivity for the inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β and for TRAP cells was lower in the DRW group than in the C and AL groups ($p<0.05$). Furthermore, OPG was more present in the DRW group than in the C and AL groups ($p<0.05$). **Conclusions:** Dealcoholized red wine influences inflammation and bone resorption in settled apical periodontitis and the systemic haematological profile.

Keywords: Periapical Periodontitis; Wine; Polyphenols; Bone Remodeling.

Lista de Figuras

Figure 1 – Flowchart of study design: Preferred Reporting Items for Animal Studies in Endodontology (PRIASE).....	34
Figure 2 – Structure and chronology of the study.....	35
Figure 3 – The bar graphs show the mean and standard deviation of the percentage increase in weight obtained.....	40
Figure 4 – The photomicrographs show the histological characteristics of the regions close to the foraminal opening of the distal root (R) of the lower first molar	42
Figure 5 – Stages and divisions of the study	61
Figure 6 – Microtomography, histology and immunohistochemistry data plots	66
Figure 7 – Representative microtomographic sections.....	68
Figure 8 – Representative sections from histology and immunohistochemistry (IL-10, TNF- α and IL-1 β).....	69
Figure 9 – Representative sections from immunohistochemistry (OPG, RANKL and TRAP).....	70

Lista de Tabelas

Table 1 - Mean and standard deviation of quantification of phenolic compound..	26
Table 2 - Mean and standard deviation of blood cell parameters	29
Table 3 - Scores and Median attributed to inflammatory infiltrate.....	30

Lista de Abreviaturas

AL	Alcohol
AP	Apical periodontitis
ARRIVE	Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments
C	Control
COX	Cyclooxygenase
DRW	Desalcoholized red wine
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
IL-10	Interleukin 10
IL-16	Interleukin 16
IL-1β	Interleukin 1 β
MCV	Mean Corpuscular Volume
OPG	Osteoprotegerin
PRIASE	Preferred Reporting Items for Animal Studies in Endodontology
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
ROS	Reactive oxygen species
RP-HPLC	Reversed-phase high-performance liquid chromatography
RW	Red Wine
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha
TRAP	Tartrate-resistant acid phosphatase

Sumário

Introdução Geral	22
Objetivos	27
Artigo 1	29
Artigo 2	58
Referências Gerais	87
ANEXO A - Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA)	91
ANEXO B - Comprovante de submissão no <i>International Endodontic Journal</i> em 09/11/2023.....	92
ANEXO C - Guidelines for Authors on Submission to the <i>International Endodontic Journal</i>	94
ANEXO D - Guidelines for Authors on Submission to the <i>Archives of Oral Biology</i>	99

Introdução Geral

A periodontite apical (PA) é uma doença inflamatória desenvolvida nos tecidos periapicais em resposta a uma infecção microbiana persistente que acomete a polpa dentária. A partir dessa condição, as bactérias e seus subprodutos causam uma resposta inflamatória local que, se não for tratada, podem evoluir para os tecidos periapicais, induzindo o organismo a conter o avanço desta infecção através da reabsorção óssea (Goldman et al., 2019; Kakehashi & Stanley, 1965; Yamasaki et al., 1994). Essa resposta imunológica do organismo ocorre de forma adaptativa por meio da sinalização de células de defesa e mediadores inflamatórios pela corrente sanguínea (Nair, 2004). A teoria da infecção focal conclui que a PA pode levar compostos microbianos solúveis, mediadores inflamatórios ativos e fatores hemostáticos do canal radicular para o ambiente sistêmico que podem se instalar em órgãos e tecidos causando uma metástase infecciosa que compromete a saúde do indivíduo (Li et al., 2000; Scannapieco, 1998).

Essa disseminação pode ocorrer devido à conexão com o sistema circulatório, uma vez que não existe uma barreira epitelial entre o canal radicular infectado e o tecido granulomatoso altamente vascular nas infecções periapicais. Esse tecido é um local propenso à concentração dos principais biomarcadores inflamatórios, fator de necrose tumoral e interleucinas (Stashenko, Teles & D'Souza, 1998). Por outro lado, também existem indícios que sustentam a hipótese que a PA pode ter influência na alteração das células de defesas da corrente sanguínea e como também ativar mediadores inflamatórios sistêmicos (Bian et al., 2012; Samuel et al., 2018). Destaca-se a proteína C reativa, interleucinas, TNF- α , e metaloproteinases como esses principais marcadores inflamatórios sistêmicos que sofrem alteração (Georgiou et al., 2019).

O tecido ósseo contém três principais tipos de células responsáveis pela sua composição, sendo elas: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Sob condições fisiológicas, existe um equilíbrio entre síntese e reabsorção óssea, que define a remodelação óssea. Esse processo inclui como função dos osteoclastos a liberação de enzimas proteolíticas que atuam removendo a superfície óssea enquanto os osteoblastos precipitam nova matriz extracelular (Petean et al., 2022). Na PA com a ativação de citocinas pró-inflamatória acontece um desequilíbrio entre a síntese e reabsorção pelo processo de osteoclastogênese que leva à uma perda óssea mais acentuada por meio de osteoclastos maduros promovendo a degradação dos componentes orgânicos e inorgânicos (Yu et al., 2016). Esse processo de

reabsorção conta com a presença de mediadores da osteoclastogênese, sendo eles: o receptor de ativação do fator nuclear NF- κ B (RANK), o ligante de RANK (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG) (Petean et al., 2022).

RANK é uma proteína receptora encontrada na superfície de células clásticas que, quando ligada ao RANKL induz a expressão de genes que especificam a linhagem osteoclástica com uma enzima de fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) causando a ativação de osteoclastos para estimular a reabsorção de tecidos mineralizados. A OPG, por sua vez, atua ligando-se ao RANKL impedindo-o de se ligar ao RANK e sequenciar a formação osteoclástica. O desequilíbrio na expressão de RANKL e OPG em condições inflamatórias, nas quais há um aumento de RANKL e diminuição da atividade de OPG, resulta na exacerbação da osteoclastogênese e reabsorção óssea (Kajiya et al., 2010; Luo et al., 2022; Petean et al., 2022).

A remodelação óssea e inflamação local da PA pode ser regulada com substâncias moduladoras como o vinho tinto (Dal-Fabbro et al., 2021). O vinho tinto (VT) é uma bebida consumida mundialmente e que vem ganhando destaque na sociedade moderna pelas suas ações benéficas: influência na ação protetora dos vasos sanguíneos, capacidade anti-inflamatória, antialérgica e anticancerígena, inclusive nas infecções orais (Castanaldo et al., 2019; Mühlbauer et al., 2003; Muñoz-González et al., 2014; Singh et al., 2018). As principais substâncias que constituem o VT são: açúcares, etanol, ácidos orgânicos, sais de ácidos minerais/orgânicos, vitaminas, anidrido sulfuroso e, principalmente, compostos bioativos de natureza fenólica (Ali et al., 2010; Kutlesa & Mršić, 2016). Esses benefícios foram descobertos a partir da busca por alimentos bioativos que começou na França e Itália quando se percebeu que o consumo leve a moderado de vinho poderia levar a uma menor incidência de doenças coronárias (Pignatelli et al., 2006; Vinson, Teufel & Wu, 2001).

De forma geral, os efeitos do VT dependem da composição, quantidade e frequência de consumo, sendo está em torno de 150ml/dia para mulheres e 300ml/dia para homens (Dal-Fabbro et al., 2021; U.S. Department of Agriculture & U.S. Department of Health & Human Services, 2020). Apesar das bebidas alcoólicas estarem sendo relacionadas com benefícios gerais para a saúde humana pela sua ingestão leve ou moderada, este consumo não pode ser generalizado por conta das diferenças genéticas, estilo de vida dos indivíduos e sua associação com diversas

doenças crônicas (Ferrières, 2004; Fernandez-Sola et al., 2015; Santos, Gonzalez-Manzano & Gonzalez-Paramás, 2021).

Nosso grupo de pesquisa observou em um estudo prévio, que embora a administração profilática do VT em ratos com PA induzida possa diminuir a intensidade inflamatória e a marcação de TRAP, somente o grupo que recebeu a administração de Resveratrol + Quercetina proporcionou resultados estatisticamente melhores que o ao grupo controle (com suplementação placebo), sendo eles: menor intensidade do processo inflamatório, menor tamanho da lesão observado pela microtomografia e maior expressão de OPG. Entretanto, quando o álcool foi administrado na mesma dose e concentração observadas no VT, observou-se um aumento da reabsorção óssea e aumento da severidade do perfil inflamatório (Dal-Fabbro et al., 2021).

O álcool apresenta efeitos nocivos para saúde sistêmica, uma vez que altera a fisiologia dos neutrófilos, facilitando a proliferação e penetração bacteriana; e reduz a produção de citocinas inflamatórias pelos monócitos, o que pode ser possivelmente benéficas para a proliferação microbiana (Malherbe & Messaoudi, 2022) podendo, assim, afetar diretamente a PA. Em outros estudos com ratos Wistar sobre ação local, o consumo de álcool nas concentrações acima de 10% provocou uma maior perda óssea alveolar e processo inflamatório local pela alteração da proporção de RANKL/OPG, explicado através da capacidade do álcool em potencializar a liberação de RANKL e não alterar a liberação de OPG, o que contribui para um desequilíbrio e estimulação da osteoclastogênese (Dal-Fabbro et al., 2019; Wagner et al., 2019).

Com esses resultados fortalece-se, portanto, a hipótese de que o VT possui efeitos benéficos em função dos polifenóis e que o álcool repercute de forma antagônica em relação à prevenção da reabsorção óssea e da inflamação na PA. Uma alternativa para estudar apenas as propriedades favoráveis dos compostos fenólicos sem a interferência do álcool, que viriam a otimizar os resultados do grupo VT, é a utilização do vinho tinto sem álcool (VTSA).

Nos últimos anos, enólogos e pesquisadores desenvolveram várias técnicas para a redução do teor alcoólico dos vinhos e bebidas, mantendo as boas qualidades sensoriais, a fim de satisfazer a procura dos consumidores mediante a grande demanda do mercado (Sam et al., 2021). Essas técnicas podem ser classificadas de acordo com a fase de produção do vinho em: fase de pré-

fermentação, fermentação e pós-fermentação. A redução alcoólica nesses estágios inclui a redução do álcool e açúcares fermentáveis através da separação por uma membrana ou aparelhos sem membrana que causam mínimas alterações nos componentes fenólicos do vinho e podem inclusive aumentar suas concentrações no produto (Belisário-Sánchez et al., 2009).

O VTSA pode possuir em sua composição até 24% dos teores de compostos fenólicos, fenólicos totais, flavonol, éster tartárico e antocianinas (Belisário-Sánchez et al., 2009). Os principais parâmetros de qualidade do VTSA em diferentes níveis de concentração alcoólica variam de 9,8% a 0,3% no processo de destilação osmótica. A partir do tratamento de osmose reversa evaporativa, houve um aumento de fenólicos (particularmente as antocianinas), intensidade de cor e ácidos orgânicos, devido à redução da precipitação de sais de tartarato de vinho, uma vez que esses podem absorver polifenóis (Liguori et al., 2019).

Até o momento, não há estudos que relacionem a suplementação alimentar com VTSA, como uma terapia sistêmica coadjuvante ao tratamento endodôntico convencional, cujo potencial com a presença dos polifenóis e ausência do componente alcoólico poderá auxiliar na modulação da atividade inflamatória sistêmica e local frente a ocorrência de PA, tornando possível o seu uso para controle de progressão dessa lesão no organismo.

Referências Gerais

Ali, K., Maltese, F., Choi, Y. H., & Verpoorte, R. (2010) Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products. *Phytochemistry Reviews*, 9, 357-378.

Azuma, M.M., Cardoso, C.B.M., Samuel, R.O., Pipa, C.B., Bomfim, S.R.M., Narciso, L.G., Gomes-Filho, J.E. & Cintra, L.T.A. (2021) Omega-3 Fatty Acids Alter Systemic Inflammatory Mediators Caused by Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics*, 47(2), 272-277.

Belisario-Sanchez, Y. Y., Taboada-Rodriguez, A., Marin-Iniesta, F., & Lopez-Gomez, A. (2009). Dealcoholized wines by spinning cone column distillation: phenolic compounds and antioxidant activity measured by the 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(15), 6770-6778.

Bian, Z., Guo, Y., Ha, B., Zen, K., Liu, Y. (2012) Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions. *The Journal of Immunology*. 188(2), 844-53.

Castaldo, L., Narváez, A., Izzo, L., Graziani, G., Gaspari, A., Di, M.G. & Ritieni, A. (2019) Red wine consumption and cardiovascular health. *Molecules*, 24(19), 3626.

Dal-Fabbro, R., Cosme-Silva, L., Rezende, S.M.O.F., Capaldo, L.C., Piazza, F.A., Ervolino, E., Cintra, L.T.A. & Gomes-Filho, J.E. (2021) Effect of red wine or its polyphenols on induced apical periodontitis in rats. *International Endodontics Journal*, 54(12), 2276-2289.

Dal-Fabbro, R., Marques, A. M., Cosme-Silva, L., Ervolino, E., Cintra, L.T.A. & Gomes-Filho, J.E. (2019) Chronic alcohol consumption increases inflammation and osteoclastogenesis in apical periodontitis. *International Endodontics Journal*, 52(3), 329- 336.

Fernandez-Sola, J. (2015). Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*, 12(10), 576-587.

Ferrières, J. (2004) The French paradox: lessons for other countries. *Heart*, 90(1), 107-111.

Georgiou, A.C., Crielaard, W., Armenis, I., Vries, R., Van der Waal, S.V. Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. (2019) *Journal of Endodontics*. 45(11), 1279-1295.

Goldman, E., Reich, E., Abramovitz, I. & Klutstein, M. (2019) Inducing Apical Periodontitis in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, (150).

Kajiya, M., Giro, G., Taubman, M. A., Han, X., Mayer, M. P., & Kawai, T. (2010) Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *Journal of oral microbiology*, 2(1), 5532.

Takehashi, S., Stanley, H.R. & Fitzgerald, R.J. (1965) The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 20(3), 340-9.

- Kutleša, Z., & Budimir Mršić, D. (2016). Wine and bone health: a review. *Journal of bone and mineral metabolism*, 34, 11-22.
- Mühlbauer, R.C., Lozano, A., Reinli, A. & Wetli, H. (2003) Various selected vegetables, fruits, mushrooms and red wine residue inhibit bone resorption in rats. *Journal of Nutrition*, 133(11), 3592-7.
- Muñoz-González, I., Thurnheer, T., Bartolomé, B., & Moreno-Arribas, M. V. (2014). Red wine and oenological extracts display antimicrobial effects in an oral bacteria biofilm model. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(20), 4731-4737.
- Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000) Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology reviews*, 13(4), 547-558.
- Liguori, L., Albanese, D., Crescitelli, A., Di Matteo, M., & Russo, P. (2019). Impact of dealcoholization on quality properties in white wine at various alcohol content levels. *Journal of food science and technology*, 56, 3707-3720.
- Luo, X., Wan, Q., Cheng, L., & Xu, R. (2022) Mechanisms of bone remodeling and therapeutic strategies in chronic apical periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 908859.
- Malherbe, D.C. & Messaoudi, I. (2022) Transcriptional and Epigenetic Regulation of Monocyte and Macrophage Dysfunction by Chronic Alcohol Consumption. *Frontiers in Immunology*, 13, 911951.
- Nair, P. R. (2004) Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(6), 348-381.
- Petean, I. B. F., Silva-Sousa, A. C., Cronenbold, T. J., Mazzi-Chaves, J. F., Silva, L. A. B. D., Segato, R. A. B., Castro, G. P. A., Kuchler, E.C., Paula-Silva, F.W.G. & SousaNeto, M. D. (2022) Genetic, cellular and molecular aspects involved in apical periodontitis. *Brazilian Dental Journal*, 33, 1-11.
- Pignatelli, P., Ghiselli, A., Buchetti, B., Carnevale, R., Natella, F., Germanò, G., Fimognari, F., Di Santo, S., Lenti, L. & Violi, F. (2006) Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red and white wine. *Atherosclerosis*, 188(1), 77-83.
- Sam, F. E., Ma, T. Z., Salifu, R., Wang, J., Jiang, Y. M., Zhang, B., & Han, S. Y. (2021) Techniques for dealcoholization of wines: Their impact on wine phenolic composition, volatile composition, and sensory characteristics. *Foods*, 10(10), 2498.
- Samuel, R.O., Gomes-Filho, J.E., Azuma, M.M., Sumida, D.H., de Oliveira, S.H.P., Chiba, F.Y., Bomfim, S.R.M., Ciarlini, P.C., Narciso, L.G. & Cintra, L.T.A. (2018) Endodontic infections increase leukocyte and lymphocyte levels in the blood. *Clinical Oral Investigations*, 22(3), 1395-1401.
- Santos, B.C., González-Manzano, S. & González-Paramás, A.M. (2021) Wine, Polyphenols, and Mediterranean Diets. What Else Is There to Say? *Molecules*, 26(18), 5537.

Scannapieco, F. A., Papandonatos, G. D., & Dunford, R. G. (1998). Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Annals of periodontology*, 3(1), 251-256.

Singh, A. K., Bishayee, A., & Pandey, A. K. (2018) Targeting histone deacetylases with natural and synthetic agents: an emerging anticancer strategy. *Nutrients*, 10(6), 731.

Stashenko, P., Teles, R., D'Souza, R. (1998) Periapical inflammatory responses and their modulation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(4), 498-521.

U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. (2020) *Dietary guidelines for Americans, 2020–2025*, 9th edition. Washington, DC.

Vinson, J.A., Teufel, K. & Wu, N. (2001) Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis*, 156(1), 67-72.

Wagner M.C., Cavagni J., Gaio E.J., Brum V.S., Jesus L.H., Filho M.S., Carrard V.C., Dorneles G.P., Peres A. & Rösing C.K. (2019) Effect of red wine and its major components on periodontitis and systemic inflammation in rats. *International Academy of Periodontology*, 21(4), 139-147.

Yamasaki, M., Kumazawa, M., Kohsaka, T., Nakamura, H. & Kameyama, Y. (1994) Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats. *Journal of Endodontics*, 20(1), 13-17.

Yu Y. U., Liu, Q. U., Li-hong, Q. I. U., Jia-jie, G. U. O., Nan, M. A., & Li, Z. H. U. (2016). Mechanism of TNF- α in bone defect of chronic apical periodontitis. *Shanghai Journal of Stomatology*, 25(4), 414.