

Etiopatogenia do cisto radicular. Parte II

Luciano Cincurá Silva Santos¹
 Roberto Almeida de Azevedo²
 Thiago Martins Meira³
 Eduardo Antônio Gançalves Ramos⁴
 Claudia Roberta Leite Vieira de Figueirêdo⁵
 Jean Nunes dos Santos⁶

Resumo

Os cistos odontogênicos são muito comuns na clínica diária, sendo também uma das principais lesões maxilofaciais causadores de destruição desses ossos. Diferentes células e mediadores inflamatórios estão envolvidos na formação desses cistos. Dentre esses influenciadores moleculares pode-se citar alguns fatores de crescimento como o PDGF, TGF, VEGF e o CTGF. Este artigo discute brevemente sobre tais fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e suas relações com metaloproteinases de matriz no desenvolvimento de lesões periapicais crônicas.

Palavras-chave: Cisto radicular- Citocinas - Metaloproteinases de matriz.

INTRODUÇÃO

Produzidos por linfócitos T e outros tipos de células já mencionadas na Parte I deste estudo¹, as citocinas controlam a migração e a proliferação de células. Consistem de pequenas proteínas ou peptídeos, algumas das quais envolvidas na emissão de sinais entre células da resposta imune. Exercem sua ação de forma parácrina ou autócrina e são classificadas basicamente em interferons, interleucinas e fatores estimuladores de colônias.²

Os interferons agem limitando a propagação de certas doenças virais, os mais

conhecidos são os IFN α , IFN β até então, não relacionados com o desenvolvimento do Cisto Radicular e Granuloma Dentário; e o IFN γ produzido pelos linfócitos T helper, responsável pela ativação de macrófagos e indução da interleucina.¹ As interleucinas são classificadas em quinze tipos (IL-1 a IL-15). São produzidas, principalmente pelos linfócitos T e a maioria induz a divisão celular. Já os fatores estimuladores de colônia (CSF) favorecem a diferenciação das células-tronco na medula óssea bem como a divisão extra medular de células.^{2, 3, 4}

Sendo assim, algumas citocinas parecem ter influência na formação do Cisto Radicular. Entre

¹ Mestre em Clínica Odontológica; Residente do terceiro ano em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial das Obras Sociais Irmã Dulce.

² Coordenador da Residência em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial das Obras Sociais Irmã Dulce.

³ Bolsista- Apoio Técnico FAPESB.

⁴ Doutor em Patologia; Professor de Patologia, Coordenador do Laboratório de Histopatologia da FIOCRUZ-BA .

⁵ Doutora em Patologia Bucal – UFPB; Professora de Patologia.

⁶ Doutor em Patologia Bucal; Professor de Patologia, Coordenador do Laboratório de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia- UFBA.

Correspondência para / Correspondence to:

Jean Nunes dos Santos
 Av. Araújo Pinho, 62 – Canela
 40110-150 Salvador-Bahia- Brasil
 Tel.: (71) 3283-9019, r-238
 E-mail: jeanunes@ufba.br

elas estão a Interleucina 1 (IL-1a e IL-1b), a Interleucina 6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF). As primeiras parecem estar relacionadas à proliferação do epitélio cístico e a última parece agir como um regulador autócrino e parácrino da adesão neutrófilo / endotélio, potencializando a ação citotóxica dos neutrófilos.^{5,6}

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) pode ser classificado em TNF α e TNF β . Os dois tipos estão relacionados com a capacidade similar referente à inflamação e atividade anti-tumoral. A fonte principal do TNF α são os monócitos e macrófagos e a do TNF β são os linfócitos T ativados.^{2,7}

O TNF α parece ser mais potente, entretanto, as funções dessa citocina e do TNF β são semelhantes, ativam osteoclastos e consequentemente a reabsorção óssea na região periapical. O TNF α possui atividade semelhante a IL-1 e também induz a liberação dessa. Além disso, parece ser um dos principais mediadores da resposta inflamatória, sépsi e choque séptico.^{8,9}

Ao isolar lipopolissacarídeo de dois patógenos comuns da infecção endodôntica (*Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas endodontalis*) constatou-se que essa substância parece promover reabsorção óssea em lesões periapicais por estimulação e aumento de mediadores osteolíticos como IL-1a e TNF- α .¹⁰ Esse mesmo experimento mostrou que quando administrado a Polimixina B (PMB), um inibidor do Lipopolissacarídeo, no tratamento dessas lesões apicais, existiu uma redução da reabsorção óssea e diminuição na produção dessas citocinas, em ratos, de 76-80%, provavelmente pela inibição ou diminuição na produção da IL-1a e TNF- α .

Ao estudar o Granuloma Dentário humano, demonstrou-se positividade imuno-histoquímica para a proteína quimiotática de monócitos (MCP)-1 no endotélio de pequenas vênulas e positividade imuno-histoquímica para IL-8, potente agente quimiotático de neutrófilos e eosinófilos, em restos epiteliais de Malassez.¹¹

Dessa forma, essas substâncias parecem contribuir para o aumento da atividade inflamatória da lesão, bem como ao dano tecidual local.

FATORES DE CRESCIMENTO

Além das citocinas, os fatores de crescimento também participam da migração e proliferação celulares. Eles são polipeptídios que atuam em grupos celulares específicos com função de estímulo à proliferação celular, bem como na locomoção, contratilidade, diferenciação e angiogênese celular.¹² Assim, possuem influência no processo de reparo das lesões periapicais em questão. E, atualmente os mais estudados são os que se apresentam a seguir.

Fator de crescimento de plaquetas (PDGF)

São produzidos basicamente pelas plaquetas, ativados pela trombina, células endoteliais e células musculares lisas. Age como agente quimiotático e ativador para monócitos e neutrófilos. Atuam também como importante estimulador da ativação de prostaglandina (PGE2), contribuindo, assim, para a reabsorção óssea observada no Cisto Radicular.^{13,14}

Fator transformador de crescimento (TGF)

São classificados em TGF α e TGF β e possuem as plaquetas como fonte principal de produção, sendo que podem ser ativados pelos linfócitos e ainda pelas próprias plaquetas. Agem como agente quimiotático para monócitos, fibroblastos e neutrófilos. O TGF β além de funcionar como agente de crescimento e diferenciação de células imunes e inflamatórias, atua na formação da estrutura óssea. Interfere na fisiopatologia do reparo tecidual favorecendo a expressão do gen de colágeno tipo I, fundamental para a manutenção da integridade tecidual. Já o fator de necrose tumoral (TNF α), na remodelação tecidual, atua de forma inversa ao TGF β , reduzindo a expressão genética do colágeno tipo I.^{15,16}

Piattelli e colaboradores¹⁷, avaliando a possibilidade da influência desse fator de crescimento no desenvolvimento de cistos odontogênicos, efetivaram uma análise imuno-histoquímica do TGF β 1 em vasos sanguíneos, fibroblastos e epitélio escamoso estratificado. Eles encontraram uma positividade

estatisticamente significativa dessa proteína na camada suprabasal e superficial do epitélio, bem como no estroma celular de Queratocistos orto e paraqueratinizados em comparação com os Cistos Radiculares e Dentígeros.

Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)

A angiogênese é controlada por fatores de crescimento, principalmente por uma família de proteínas de fator de crescimento do endotélio vascular. O VEGF é um peptídeo com funções angiogênicas, vasoativas e estimulador do aumento da permeabilidade vascular. Esse fator de crescimento atua sobre receptores e parece ser ativado por diferentes e complexos mecanismos. O aumento da permeabilidade deve-se a ação dessa substância em um receptor denominado VEGF-R2 por estímulo da fosfolipase C que resulta na produção de diacilglicerol. O diacilglicerol estimula diretamente o influxo de cálcio, resultando no aumento do cálcio intracelular. Este, por sua vez, estimula a enzima óxido nítrico sintase (NOS) a produzir óxido nítrico (NO), que aumenta a permeabilidade vascular.^{8,18}

Fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF)

São responsáveis pela regulação e organização do tecido conjuntivo, em especial na angiogênese e cicatrização. O CTGF atua com as proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), e TGF β na divisão, diferenciação e migração de células, bem como na produção da matriz extracelular e apoptose. Quando associado às proteínas morfogenéticas se constata uma inibição da sinalização desta, o que prejudica a formação óssea. Quando da associação com o TGF β o efeito é de sinergismo. O CTGF parece influenciar no mecanismo de angiogênese e formação do tecido de granulação, especialmente nos estágios iniciais após extração dentária em ratos iniciando, assim, o processo de reparo ósseo.^{19, 20}

MATRIZ EXTRACELULAR

Supõe-se que além das células de defesa e mediadores químicos exista uma interação entre constituintes da matriz extracelular e o epitélio cístico, o que torna essa relação importante na patogênese do Cisto Radicular.²¹

Ao estudar o envolvimento de alguns componentes da matriz extracelular, tenascina e fibronectina, no desenvolvimento de algumas lesões císticas, dentre elas o Cisto Radicular, encontrou-se a presença intensa de tenascina na interface do epitélio e parede do Cisto Radicular. Associaram esse achado ao infiltrado inflamatório. No entanto, a reatividade para a fibronectina foi detectada melhor em Queratocistos.²² Os resultados dessa pesquisa demonstraram que existe uma diferença entre as expressões dessas proteínas extra celulares, entre os Cistos Radiculares, Cistos Dentígeros e Queratocistos. É possível que constituintes diferentes da matriz extracelular, de alguma forma, interfira na patogênese dos cistos odontogênicos estudados, inclusive o CR.²³

A indução de uma infecção periapical em ratos, com o objetivo de identificar o RNA mensageiro de metaloproteinase-1 (MMP-1), seu inibidor (TIMP-1), interleucina-6 (IL-6) e ciclooxigenase-2 (COX-2) através da hibridização in situ, mostrou que inicialmente, nos primeiros cinco dias o RNAm da MMP-1, a IL-6 e o COX-2 apareciam predominantemente nos macrófagos e que após 15 a 20 dias também se expressavam nos osteoblastos, porém em menor quantidade.²³ Esses resultados mostraram que os macrófagos e osteoblastos estão envolvidos no desenvolvimento de lesões periapicais e que a reabsorção óssea parece ser potencializada pela produção de MMP-1, IL-6 e COX-2. Quando administrado o antiinflamatório meloxicam, inibidor de COX-2, observou-se uma redução da reabsorção óssea em 43% e simultaneamente diminuição do número de células sintetizando tais produtos. Esses resultados elucidam a relação da ciclooxigenase-2 na progressão de lesões periapicais como modulador indireto na produção de MMP-1 e IL-6.²⁴

Wahlgren e colaboradores²⁵ pesquisaram a presença, o nível e a forma molecular da metaloproteinase-8 (MMP-8) na polpa e inflamação periapical, bem como os níveis dessa metaloproteinase no exsudato do canal radicular durante o tratamento endodôntico em humanos. Para a análise dos níveis e forma molecular foram utilizados o ensaio imunofluorescente e o Westernblot, já para a detecção da molécula utilizou-se a imunohistoquímica. As amostras de exsudato periapical mostraram diferentes níveis de MMP-8 entre a primeira análise e significativa decréscimo durante o tratamento endodôntico. A imunohistoquímica mostrou presença de MMP-8 em leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e plasmócitos presentes na polpa e em Granulomas Dentários.²⁵ Esses achados demonstram uma possível relação dessa molécula na patogênese de lesões periapicais participando na degradação da matriz extracelular. Para os autores, a análise do exsudato periapical pode ser utilizada como indicador e agente controlador da atividade inflamatória e do sucesso no tratamento de dentes com lesões periapicais.

A proteólise tissular é importante em muitos processos fisiopatológicos como reações inflamatórias e crescimento neoplásico. Proteases, como a plasmina possuem um papel fundamental nesse processo. A plasmina é

formada a partir de uma pró-enzima chamada de plasminogênio que é ativado por fatores de plasminogênio (Pas). A plasmina atua diretamente sobre componentes do tecido conjuntivo e indiretamente através da ativação de algumas formas de metaloproteinases. O ativador de plasminogênio presente no plasma normal e tecido conjuntivo está inativado devido a uma família inibidora de plasminogênio (PA-I) onde a mais conhecida é a I-PA-1. Sabe-se que essas moléculas estão presentes nos Cistos Radiculares e que o aumento da expressão imunohistoquímica delas está diretamente ligada à intensidade inflamatória do tecido em questão.²⁶ Além disso, as toxinas endodônticas e citocinas como IL-1 α e TNF- α podem induzir o ativador de plasminogênio tecidual em fibroblastos pulpare, fibroblastos gengivais e células osteoblásticas iniciando a degradação tissular.^{27, 28}

CONCLUSÃO

Tanto a defesa humoral e celular, quanto os eventos bioquímicos e celulares da inflamação bem como dos moduladores da matriz extracelular parecem estar envolvidos na formação e desenvolvimento de lesões periapicais crônicas humanas tipo granuloma dentário e cisto radicular.

Pathogenesis of radicular cyst. Part II

Abstract

The odontogenic cysts are quite common in daily clinic, and also a major cause of maxillofacial injuries in destruction of bone. Different cells and inflammatory mediators participate in the dental cyst growth. Among these influencers molecular you can cite some growth factors such as PDGF, TGF, VEGF and CTGF. This study briefly reports on inflammatory cytokines and their association with matrix metalloproteinases involving chronic periapical lesions.

Keywords: Radicular cyst- Cytokines- Matrix metalloproteinases.

REFERÊNCIAS

1 SANTOS, L.C.S. et al. Etiopatogenia do cisto radicular. Parte I. **R. Ci. Méd. Biol.**, Salvador, v.5, n.1, p.69-74, jan./abr. 2006.

2 NAUM, P. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **R. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, v.23, n.2, p.15-23, 2001.

- 3 METZGER, Z. Macrophages in periapical lesions. **Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v.16, p.1-8, 2000.
- 4 SASAKI, H. et al. Gamma Interferon (IFN- γ) and IFN- γ inducing cytokines interleukin-12 (IL-12) and IL-18 do not aumtent infection-stimulated bone resorption *in vivo*. **Clin. Diag. Lab. Immunol.**, Washington, DC, v.11, n.1, p.106-110, 2004.
- 5 FIGUEIREDO, C.R.L.V; SANTOS, J.N; ALBUQUERQUE JR, R.L.C. Mecanismos imunopatológicos de formação e expansão do cisto radicular: uma abordagem atual. **RPG R. Pós-Grad.**, São Paulo, v.6, n.2, p.180-187, 1999.
- 6 KUSUMI, A. et al. High IL-6 synthesis in cultured fibroblasts isolated from radicular cysts. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.49, p.643-652, 2004.
- 7 GENCO, R.J. Host responses in periodontal diseases: current concepts. **J. Periodontol.**, Chicago, v.63, n.4, p.338-355, 1992. Suppl.
- 8 CHIN-LO, H.; FREDERICK, R.L. Innate immune responses of the dental pulp to caries. **J. Endod.**, Baltimore, v.33, n.6, p.643-651, 2007.
- 9 MEGHJI, S. et al. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.41, n.6, p.523-531, 1996.
- 10 HONG, C.Y. et al. The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.33, p.162-169, 2004.
- 11 MARTON, I.J. et al. Differential in situ distribution of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and Rantes in human chronic periapical granuloma. **Oral Microbiol. Immunol.**, Copenhagen, v.15, n.1, p.63-65, 2000.
- 12 ROBINS, S.L; COTRAN, R.S. Tecido de renovação e reparação: regeneração, cicatrização e fibrose. In: FAUSTO, N.; KUMAR, V.; ABBAS, A.K. Robins & Cotran Patologia : bases patológicas das doenças. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.91.
- 13 SIQUEIRA JÚNIOR., J.F.; DANTAS, S. Inflamação: aspectos biodinâmicos das respostas inflamatória e imunológica. Rio de Janeiro: **Pedro Primeiro**, 1996.
- 14 NELL, A. et al. Enhancement of human dental cyst PGI₂ formation by platelet derived growth factor and its role in cyst growth and bone resorption. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.34, n.3, p.187-190, 1989.
- 15 GÁLVEZ-GASTÉLUM, F.J.; SANDOVAL-RODRÍGUEZ, A.S; ARMENDÁRIZ-BORUNDA, J. El factor de crecimiento transformante b como blanco terapéutico. **Salud Públ. Méx.**, Cuernavaca, v.46, n.4, jul./agosto 2004.
- 16 VERRECCHIA, F; MAUVIEL, A. TGF-beta and TNF-alpha: ?antagonistic cytokines controlling type I collagen gene expression. **Cell. Signal.**, Oxford, v.16, n.8, p.873-880, 2004.
- 17 PIATTELLI, A. et al. Expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-b1) in odontogenic cysts. **Int. Endod. J.**, London, v.37, p.7-11, 2004.
- 18 BATES, D.; HARPER, S. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors. **Vascul. Pharmacol.**, New York, v.39, p.225-237, 2003.
- 19 KANYAMA, M. et al. Connective tissue growth factor expressed in rat alveolar bone regeneration sites after tooth extraction. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.48, p.723-730, 2003.
- 20 MOURA NETO, V.; GOMES, F.C.A. Fator de crescimento do tecido conjuntivo. **Ci. Hoje**, Rio de Janeiro, v.32, p.14-15, out. 2002.
- 21 OLIVEIRA, M.D.C. et al. Immunohistochemical study of components of the basement membrane in odontogenic cysts. **Pesq. Odontol. Bras.**, São Paulo, v.16, n.2, p.157-162, 2002.
- 22 OLIVEIRA, M.D.C. et al. Tenascin and Fibronectin expression in odontogenic cysts. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.33, p.354-359, 2004.

- 23 AKHLAGHI, E.; DOUROV, N. Langerhans cells in odontogenic cysts: a retrospective study based on 142 cases. *Bull. Group. Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol.*, Bruxelles, v.38, n.3/4, p.71-76, 1995.
- 24 LIN, S.K. et al. Sequential expressions of MMP-1, TIMP-1, IL-6, and COX-2 genes in induced periapical lesions in rats. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v.110, p.246-253, 2002.
- 25 WAHLGREN, J. et al. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root-canal exudates. *Int. Endod. J.*, London, v.35, n.11, p.897-904, 2002.
- 26 TSAI, C. et al. Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator and type I plasminogen activator inhibitor in radicular cysts. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.33, p.156-161, 2004.
- 27 UEDA, I.; MATSUSHIMA, K. Stimulation of plasminogen activator activity and matrix metalloproteinases of human dental pulp derived cells by tumor necrosis factor-alpha. *J. Endod.*, Baltimore, v.27, p.175-179, 2001.
- 28 YANG, S.F. et al. Effect of black-pigmented bacteria on the plasminogen/plasmin system in human pulp and osteoblastic cells. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.95, p.621-625, 2003.

Recebido em / *Received*: 05/08/2008
Aceito em / *Accepted*: 09/02/2009