

Aspectos Imunológicos da Doença Periodontal Inflamatória: Participação dos Mastócitos

Immunological Aspects of Inflammatory Periodontal Disease: Involvement of Mast Cells

Heliton Gustavo de Lima^{*,*}; Vanessa Soares Lara^a

^aUniversidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Patologia Bucal, SP, Brasil

*E-mail: heliton.lima@hotmail.com

Recebido: 08 de junho de 2012; Aceito: 10 de dezembro de 2012

Resumo

As doenças periodontais inflamatórias afetam os tecidos de suporte dos dentes e são desencadeadas por microrganismos Gram-negativos anaeróbios e facultativos, conhecidos como periodontopatógenos, sendo que alguns possuem a capacidade de invadir os tecidos periodontais e estabelecer uma infecção. Sabe-se que a evolução da doença é influenciada pela resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro e envolve a participação de diversos tipos celulares, os quais produzem uma vasta gama de mediadores químicos, que atuam no microambiente local modulando a resposta de defesa em busca do controle da infecção. Dentre as diferentes células, os mastócitos são encontrados abundantemente nos tecidos periodontais inflamados cronicamente, sugerindo a participação destas células na patogenia da doença. Quando os mastócitos são ativados por patógenos, estas células liberam uma variedade de mediadores químicos, tais como citocinas pró-inflamatórias e imunorreguladoras que ativam outras células do sistema imune, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento e a amplificação da resposta de defesa. Além disso, sabe-se que os mastócitos possuem uma variedade de moléculas com potencial de mediar a destruição da matriz extracelular, característica da doença periodontal inflamatória. Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura foi abordar os aspectos da imunopatogênese da doença periodontal inflamatória, enfatizando a participação dos mastócitos neste processo.

Palavras-chave: Mastócitos. Doenças Periodontais. Mediadores da Inflamação.

Abstract

Inflammatory periodontal diseases affect the supporting tissues of the teeth and are triggered by Gram-negative and facultative anaerobes known as periodontopathogens, which are capable of invading periodontal tissues and establish an infection. The evolution of this disease is influenced by inflammatory and immune responses of the host and involves the participation of different cell types. These cells produce a wide variety of chemical mediators that act in microenvironment modulating the defense response to control infection. Among the different cells, mast cells are abundantly found in chronic inflamed periodontal tissue, suggesting the involvement of these cells in the pathogenesis of the disease. After activation by pathogens, mast cells release a variety of chemical mediators, such as pro-inflammatory and immunoregulatory cytokines that activate other immune cells, thus contributing to the development of the defense response. Moreover, mast cells have a variety of molecules with potential to mediate the destruction of the extracellular matrix, which is characteristic of inflammatory periodontal disease. Here, current knowledge about the immunopathogenesis of inflammatory periodontal disease, emphasizing the involvement of mast cells, is reviewed.

Keywords: Mast Cells. Periodontal Diseases. Inflammation Mediators.

1 Introdução

As doenças periodontais - DPs inflamatórias são alterações crônicas que acometem tanto os tecidos de proteção (gingivite ou doença gengival induzida por placa dentobacteriana) quanto os de sustentação dos dentes (periodontites crônica e agressiva), sendo caracterizadas, em suas fases mais avançadas, principalmente pela perda da crista óssea alveolar, tendo sua etiologia relacionada ao biofilme microbiano aderido à superfície dental¹⁻³.

Em termos epidemiológicos, as diferentes modalidades de DPs atingem praticamente a totalidade da população, sendo as periodontites consideradas enfermidades ósseas mais prevalentes em humanos e importante causa de perda dentária. Atualmente, as DPs têm sido descritas como fatores modificadores da saúde sistêmica dos pacientes⁴, sendo, portanto, uma doença de relevância para a saúde pública.

O agente etiológico primário das DPs inflamatórias é o biofilme microbiano, composto principalmente por bactérias colonizadoras da superfície dentária⁵. A persistência dos biofilmes microbianos, em íntima proximidade aos tecidos periodontais, possibilita contínuo estímulo antigênico, tornando a resposta inflamatória inicialmente aguda, com predomínio de alterações vasculo-exsudativas e degradação de colágeno, em lesão crônica. Esta última é caracterizada por proliferação do epitélio juncional abaixo da junção cimento-esmalte, com formação de bolsa periodontal, além de contínua destruição do colágeno, ativação de fibroblastos e fagócitos, acúmulo de células polimorfonucleares e mononucleares, predominantemente linfoplasmocitárias, e reabsorção óssea alveolar. Dessa forma, a periodontite crônica pode ser definida como uma doença tipicamente crônica e continuamente progressiva, que apresenta repentinos indícios de atividade⁶⁻⁸.

A constante modificação do microambiente local possibilita o desenvolvimento de uma placa dentobacteriana subgingival, caracterizada por uma microbiota principalmente Gram-negativa anaeróbia e de espiroquetas, que constituem as principais bactérias periodontopatogênicas, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (antigamente referido como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*⁹), *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*¹⁰. O desenvolvimento de uma microbiota periodontopatogênica e a continuidade do acúmulo de placa dentobacteriana resultam em uma grande quantidade de produtos microbianos. Esta intensa carga antigênica no sulco gengival, por sua vez, ocasiona aumento marcante na dimensão da resposta imunológica do hospedeiro.

2 Desenvolvimento

2.1 Doença periodontal inflamatória

As DPs inflamatórias diferem de outras infecções por não serem causadas por um único microrganismo, mas por um grupo de bactérias. Embora mais de 500 espécies bacterianas possam ser isoladas da cavidade bucal, apenas uma pequena fração tem potencial para causar a destruição óssea periodontal¹¹. Especificamente, as espécies *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) possuem a capacidade de invadir os tecidos periodontais e estabelecer uma infecção¹². A organização dos biofilmes confere condições favoráveis ao desenvolvimento destes periodontopatógenos, uma vez que atuam como barreira, retendo substâncias produzidas pelas próprias bactérias e, ao mesmo tempo, protegendo-as de fatores de defesa do hospedeiro e de agentes antimicrobianos externos¹³.

Embora as doenças periodontais inflamatórias resultem, primariamente, de uma resposta imune à presença de bactérias da placa dentobacteriana, a suscetibilidade inata do paciente determina o resultado final do processo da doença, ou seja, a natureza da resposta inflamatória é que determina a característica destrutiva da doença^{1,15,16}.

A resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro envolve a participação de diversos tipos celulares, residentes e migrantes, os quais produzem uma vasta gama de mediadores, como as quimiocinas, citocinas e enzimas¹⁷⁻²⁰. Dentre as diferentes células, os queratinócitos gengivais humanos participam da resposta imune inata contra os periodontopatógenos, atuando como primeira linha de defesa. Essas células secretam uma gama de peptídeos antimicrobianos, como β -defensinas e catelicidinas, impedindo, portanto, a invasão do microrganismo²¹. Além disso, estudos revelam que queratinócitos orais, quando estimulados com substâncias derivadas de bactérias periodontopatogênicas, ligantes do receptor *Toll-like* - TLR, liberam diversas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, com importante função na imunidade inata e adaptativa^{22,23}.

A partir da demonstração da presença de plasmócitos produtores de imunoglobulinas nos tecidos gengivais de pacientes com doença periodontal inflamatória²⁴, obteve-se a primeira evidência direta da participação de mecanismos imunes adaptativos na patogênese da doença. Tanto linfócitos T quanto B estão presentes em grande número nos tecidos periodontais em condições patológicas. Porém, ocorre uma alteração na população linfocitária presente na doença periodontal inflamatória, ou seja, a mudança de gengivite para periodontite envolve uma substituição de uma lesão predominantemente rica em células T para uma lesão abundante em células B/plasmócitos^{15,18,25}.

A regulação da resposta imune nas DPs inflamatórias depende da produção de citocinas pelas diferentes subpopulações de linfócitos T helper (Th), que atuam atenuando ou potencializando a reação inflamatória nos tecidos periodontais e, desta forma, determinando a atividade ou a latência das lesões periodontais²⁶⁻²⁸. As respostas mediadas por linfócitos Th podem exibir um padrão Th1, que consiste predominantemente de uma resposta imune celular e pró-inflamatória, com a presença característica de citocinas como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interferon- γ (IFN- γ), ou um padrão do tipo Th2, com características anti-inflamatórias e uma resposta imune predominantemente humoral, com a presença de citocinas como interleucina-10 (IL-10)²⁶. Tal polarização é determinada por citocinas típicas de cada padrão, envolvendo a participação de quimiocinas e tipos celulares característicos.

Nas últimas duas décadas, as células Th1 e Th2 constituíam os principais fatores do desenvolvimento das DPs inflamatórias associadas à placa dentobacteriana. No entanto, nos últimos anos, um terceiro grupo de células foi caracterizado, com a denominação de células Th17, as quais seletivamente produzem interleucina (IL)-17. Esta citocina, por sua vez, induz a secreção de IL-6, IL-8 e prostaglandina E2 (PGE2). Portanto, as células Th17 desempenham um papel fundamental na regulação da inflamação. Acredita-se ainda que a IL-17 afete também a atividade osteoclástica e, portanto, modula a reabsorção óssea. Recentemente, células Th17, bem como as células T reguladoras (Treg), têm sido encontradas no tecido periodontal, levantando a possibilidade dessas células participarem da imunorregulação da doença periodontal¹⁸.

Atualmente, há um crescente alerta para as interações potenciais entre mastócitos (MCs) e outros componentes do sistema imune, contribuindo na modulação dos eventos celulares e humorais dos mecanismos de defesa do hospedeiro contra infecções bacterianas^{27,29} e, assim, provavelmente participando da patogênese de condições inflamatórias como a doença periodontal inflamatória.

2.2 Mastócitos

Os MCs são elementos-chave do sistema imune, sendo derivados de progenitores da medula óssea. MCs maduros normalmente não são encontrados na circulação, devido aos

seus precursores migrarem, ainda imaturos, da medula óssea para os tecidos, onde sofrem diferenciação *in situ* e adotam um fenótipo determinado pelo microambiente³⁰⁻³³.

Os MCs humanos variam em forma, têm núcleos arredondados e o citoplasma contém grânulos ligados à membrana e corpos lipídicos³⁰. O conteúdo granular difere conforme o tipo de mastócito e essa heterogeneidade é atribuída à diferenças de proteases, proteoglicanas, citocinas e fatores de crescimento requeridos para sua diferenciação³¹.

Em roedores, foram descritos dois subtipos de MCs, aqueles do tecido conjuntivo - CTMC, encontrados na pele e na cavidade peritoneal, e os MCs da mucosa - MMC que residem, principalmente, na mucosa dos pulmões e do trato gastrointestinal. Em humanos, existem dois subtipos análogos de MCs que diferem no conteúdo de seus grânulos: os MCs que contêm triptase e quimase, e aqueles que possuem somente triptase, que são correlatos dos MMC dos roedores, encontrando-se predominantemente em mucosas^{31,34}.

Os MCs são células residentes do tecido conjuntivo fibroso que participam do sistema imune. São encontradas, principalmente, nos tecidos subcutâneos e nas mucosas, próximos aos vasos sanguíneos e nervos, sendo as primeiras células a entrar em contato com patógenos invasores. Estas células apresentam diversos receptores em sua membrana, incluindo aqueles relacionados ao reconhecimento de patógenos ou de seus constituintes, assim como receptores para opsoninas séricas como o Fc ϵ R, o Fc γ R e o CR3. Estes últimos podem facilitar ativação dos MCs a partir de patógenos opsonizados com imunoglobulinas (Ig)E, IgG ou moléculas do sistema complemento. Além disso, MCs expressam TLR1, 2, 3, 4, 6 e 9^{30,35,36}. A interação dos MCs, através de seus receptores, com o patógeno ou seus constituintes pode ocasionar a ativação destas células, seguida da liberação de seus grânulos ricos em mediadores químicos pré-formados e/ou neoformados, tais como histamina, proteoglicanas, proteases, fatores de crescimento e citocinas, dentre elas os IFNs, o TNF- α e as ILs^{12,30,34}.

Os MCs liberam ampla variedade de mediadores pró-inflamatórios que são responsáveis pela fisiopatologia de muitas doenças alérgicas³⁰. No entanto, os MCs também podem ser importantes como iniciadores e efetores da imunidade inata. Além disso, MCs ativados, durante a resposta imune inata por patógenos, podem secretar produtos com o potencial de facilitar o desenvolvimento, ampliar a magnitude ou regular a cinética da resposta imune adaptativa^{29,37}.

2.3 Mastócitos na doença periodontal inflamatória

Os MCs também têm sido observados tanto no periodonto normal quanto inflamado, em diferentes quantidades e em vários locais^{17,38-43}. Portanto, uma possível resposta do hospedeiro, que implica na destruição periodontal, pode envolver a participação dos MCs⁴³. Muitos estudos têm proposto um papel importante dos fatores pré-formados, como as proteases específicas triptase e quimase, na destruição tecidual presente

na doença periodontal inflamatória^{17,44,45}. Essas proteases são liberadas pelos MCs logo após estimulação; entretanto, a real contribuição dessas proteases durante a progressão da doença periodontal inflamatória permanece desconhecida^{34,43}.

Carranza e Cabrini³⁸, em 1955, foram os pioneiros a pesquisar a presença de MCs em doença periodontal inflamatória humana, observando um grande número de MCs tanto em tecido gengival normal quanto em gengivite crônica marginal. Entretanto, Helton e Hall⁴¹, em 1968, encontraram em tecidos periodontais humanos, uma diminuição no número de MCs na presença de inflamação crônica, porém, quando a resolução do processo inflamatório era mantida, os níveis de MCs aumentavam. Barnett^{42,46}, em 1973 e em 1974, observou a presença de MCs no interior do revestimento epitelial de bolsas periodontais, apresentando características morfológicas sugestivas de síntese e liberação do conteúdo de seus grânulos para o espaço extracelular. Este autor relatou ainda uma distribuição difusa de MCs por todo o tecido conjuntivo e uma íntima relação destas células com fibras colágenas e células endoteliais, em amostras humanas de doença periodontal inflamatória. A partir dessas observações, o autor sugeriu a hipótese de que, em lesões gengivais inflamatórias crônicas, o efeito primário dos MCs, presentes no interior do epitélio e no tecido conjuntivo, seria de proporcionar o aumento da destruição tecidual, promovendo e/ou acentuando a atividade enzimática através da liberação de proteases.

Günhan *et al.*³⁹, em 1991, observaram relação entre o aumento de MCs e fibrose do tecido conjuntivo em amostras gengivais humanas, sugerindo que os constituintes presentes nos grânulos citoplasmáticos destas células têm o potencial de afetar componentes do tecido conjuntivo. Ainda, para alguns autores, o número de MCs parece ser inversamente proporcional ao grau de inflamação tecidual, estando essas células presentes em maior quantidade durante o processo de reparo, inclusive para os casos de doença periodontal inflamatória^{39,47}. Por outro lado, Frame e Nixon⁴⁸, em 1968, Jeffcoat *et al.*⁴³, em 1985, observaram, em humanos e em animais respectivamente, uma correlação positiva entre presença de MCs e perda óssea.

Batista *et al.*¹⁷, em 2005, após análise quantitativa de MCs por imuno-histoquímica, em casos de periodontite crônica localizada e de gengivite associada à placa dentobacteriana, em comparação a tecidos gengivais clinicamente saudáveis, demonstraram um aumento do número de MCs na presença de doença periodontal inflamatória humana, o que sugere a participação destas células na patogenia da doença, provavelmente nos mecanismos de defesa e/ou fenômenos destrutivos.

Naesse *et al.*⁴⁹ em 2003, encontraram MCs gengivais humanos expressando fortemente as metaloproteinases (MMPs)-1, -2 e -8. As MMPs podem ser vistas como “escavadeiras” destruidoras da matriz extracelular, envolvidas tanto em processos fisiológicos, como o desenvolvimento, remodelação e reparo teciduais, quanto na destruição

tecidual³⁴. Atualmente, sabe-se que os MCs possuem uma variedade de moléculas com potencial de mediar a destruição da matriz extracelular, característico da DP inflamatória.

Steinsvoll *et al.*³⁴, em 2004, sugerem que os MCs são importantes em todas as fases evolutivas da doença periodontal inflamatória, desde sua participação como barreira contra a entrada de microrganismos, especialmente pela sua localização intra e subepitelial, bem como na imunorregulação, participando na ativação de linfócitos, na cronificação da lesão ou ainda no processo de reparo tecidual.

Huang *et al.*⁵⁰, em 2012, observaram uma forte correlação entre a densidade de MCs triptase-positivos, bem como a sua desgranulação, com a severidade da periodontite crônica humana, indicando, desta forma, que a desgranulação dos MCs pode contribuir para a progressão da doença periodontal.

Existem estudos demonstrando que os MCs, além de outras funções, possuem a capacidade de modular a resposta imune inata do hospedeiro, através da sua capacidade de fagocitar bactérias gram-negativas, processá-las e apresentar antígenos bacterianos para as células T, além de recrutar outros fagócitos por meio da liberação de mediadores pró-inflamatórios²⁹. Lima *et al.*⁵¹, em 2012, foram os primeiros autores a fornecer evidências científicas de que MCs murinos fagocitam o periodontopatógeno *A. actinomycetemcomitans*, sugerindo, desta forma, a participação destas células como fagócitos profissionais na patogênese da doença periodontal inflamatória induzida por placa dentobacteriana. Apesar deste estudo *in vitro* ter demonstrado a capacidade fagocítica dos MCs contra *A. actinomycetemcomitans*, ainda não é possível afirmar se este mecanismo desempenha um papel protetor, por meio de ação microbicida, ou destruidor para o tecido periodontal inflamado.

Em resumo, algumas questões necessitam ser esclarecidas. Os MCs teriam a capacidade de matar eficientemente *A. actinomycetemcomitans*? Este periodontopatógeno conseguiria escapar dos mecanismos microbicidas destas células? Quais seriam os mediadores químicos liberados pelos MCs durante a fagocitose de *A. actinomycetemcomitans*?

Vale ressaltar que Féger *et al.*⁵² propuseram que os MCs poderiam ser um refúgio intracelular para bactérias fagocitadas. Este refúgio resultaria em uma inflamação persistente e destruição dos tecidos envolvidos. Considerando as recentes evidências da fagocitose de *A. actinomycetemcomitans* pelos MCs⁵¹, não podemos descartar a possibilidade de estas células representarem um refúgio intracelular de periodontopatógenos e permitir a persistência do processo inflamatório destrutivo. Ainda, a progressão da DP pode ser exacerbada pela contínua liberação de mediadores pelos MCs após fagocitose de periodontopatógenos. Sendo assim, estudos que desvendem os mecanismos que culminam na morte do *A. actinomycetemcomitans* pelos MCs torna-se de extrema importância, visto que essas células encontram-se abundantemente nos tecidos periodontais inflamados cronicamente.

3 Conclusão

Embora exista um vasto conhecimento científico a respeito da patogênese das DPs inflamatórias, estudos ainda precisam ser realizados para um melhor conhecimento sobre os eventos celulares e moleculares envolvidos nesta patologia. A participação dos MCs no contexto das doenças infecciosas, em especial na DP inflamatória induzida por placa dentobacteriana, ainda não está esclarecida. Assim, com base nos trabalhos revisados, não podemos afirmar se a resposta imunológica dos MCs nos tecidos periodontais tem ações benéficas ou prejudiciais sobre o desenvolvimento clínico da doença periodontal. Portanto, torna-se importante estudos adicionais, a fim de colaborar para o melhor entendimento da participação destas células na imunopatogênese da DP, além de fornecer novos alvos terapêuticos para controlar a resposta inflamatória dos tecidos gengivais e periodontais contra os periodontopatógenos.

Referências

1. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992;63(4):338-55.
2. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001;25:8-20.
3. Loesche WJ. Bacterial mediators in periodontal disease. *Clin Infect Dis* 1993;16(4):203-10.
4. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3(1):108-20.
5. Listgarten MA. The structure of dental plaque. *Periodontol* 2000 1994;5:52-65.
6. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34(3):235-49.
7. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11(1):21-32.
8. Horton JE, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. A role for cell-mediated immunity in the pathogenesis of periodontal disease. *Zentralbl Bakteriol Orig A* 1974;227(1/4):196-210.
9. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;56(9):2135-46.
10. Dzik JL, Tanner AC, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1985;12(8):648-59.
11. Tietze K, Dalpke A, Morath S, Mutters R, Heeg K, Nonnenmacher C. Differences in innate immune responses upon stimulation with gram-positive and gram-negative bacteria. *J Periodontol Res* 2006;41(5):447-54.
12. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2006;40:77-93.
13. Sbordone L, Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque-

- related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig* 2003;7(4):181-8.
14. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000 2011;55(1):36-47.
 15. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(1):17-34.
 16. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 1993;28(6):500-10.
 17. Batista AC, Rodini CO, Lara VS. Quantification of mast cells in different stages of human periodontal disease. *Oral Dis* 2005;11(4):249-54.
 18. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009;54(1):2-10.
 19. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res* 2010;89(12):1349-63.
 20. Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res* 1993;28(6):478-86.
 21. Marshall RI. Gingival defensins: linking the innate and adaptive immune responses to dental plaque. *Periodontol* 2000 2004;35:14-20.
 22. Takahashi N, Honda T, Domon H, Nakajima T, Tabeta K, Yamazaki K. Interleukin-1 receptor-associated kinase-M in gingival epithelial cells attenuates the inflammatory response elicited by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* 2010;45(4):512-9.
 23. Sandros J, Karlsson C, Lappin DF, Madianos PN, Kinane DF, Papapanou PN. Cytokine responses of oral epithelial cells to *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Dent Res* 2000;79(10):1808-14.
 24. Brandtzaeg P, Kraus FW. Autoimmunity and Periodontal disease. *Odontol Tidskr* 196530;73:281-393.
 25. Seymour GJ, Powell RN, Davies WI. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *J Clin Periodontol*. 1979;6(5):267-77.
 26. Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J. Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(8):705-9.
 27. Gemmell E, Carter CL, Seymour GJ. Mast cells in human periodontal disease. *J Dent Res* 2004;83(5):384-7.
 28. Teng YT. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):237-52.
 29. Malaviya R, Abraham SN. Mast cell modulation of immune responses to bacteria. *Immunol Rev* 2001;179:16-24.
 30. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Hipersensibilidade imediata. Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Saunders/Elsevier; 2008.
 31. Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1143:83-104.
 32. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997;77(4):1033-79.
 33. Taylor ML, Metcalfe DD. Mast cells in allergy and host defense. *Allergy Asthma Proc* 2001;22(3):115-9.
 34. Steinsvoll S, Helgeland K, Schenck K. Mast cells--a role in periodontal diseases? *J Clin Periodontol* 2004;31(6):413-9.
 35. Applequist SE, Wallin RP, Ljunggren HG. Variable expression of Toll-like receptor in murine innate and adaptive immune cell lines. *Int Immunol*. 2002;14(9):1065-74.
 36. Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr Opin Immunol* 2003;15(6):639-46.
 37. Malaviya R, Abraham SN. Clinical implications of mast cell-bacteria interaction. *J Mol Med (Berl)* 1998;76(9):617-23.
 38. Carranza Junior FA, Cabrini RL. Mast cells in human gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1955;8(10):1093-9.
 39. Gunhan M, Bostanci H, Gunhan O, Demiriz M. Mast cells in periodontal disease. *Ann Dent* 1991;50(1):25-9.
 40. Walsh LJ, Davis MF, Xu LJ, Savage NW. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 1995;24(6):266-72.
 41. Helton LE, Hall WB. Human gingival mast cells. Effects of chronic inflammation. *J Periodontal Res* 1968;3(3):214-23.
 42. Barnett ML. The fine structure of human connective tissue mast cells in periodontal disease. *J Periodontal Res* 1974;9(2):84-91.
 43. Jeffcoat MK, Williams RC, Johnson HG, Wechter WJ, Goldhaber P. Treatment of periodontal disease in beagles with lodoxamide ethyl, an inhibitor of mast cell release. *J Periodontal Res* 1985;20(5):532-41.
 44. Neiders ME, Nisengard RJ, Beutner EH, Natiella JR. Bone reaction in experimental periodontitis induced by delayed hypersensitivity. *J Periodontol* 1979;50(3):140-5.
 45. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev* 2007;217:141-54.
 46. Barnett ML. Mast cells in the epithelial layer of human gingiva. *J Ultrastruct Res* 1973;43(3):247-55.
 47. Atkins FM, Friedman MM, Subba Rao PV, Metcalfe DD. Interactions between mast cells, fibroblasts and connective tissue components. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77(1/2):96-102.
 48. Frame B, Nixon RK. Bone-marrow mast cells in osteoporosis of aging. *N Engl J Med* 1968;279(12):626-30.
 49. Naesse EP, Schreurs O, Helgeland K, Schenck K, Steinsvoll S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival mast cells in persons with and without human immunodeficiency virus infection. *J Periodontal Res* 2003;38(6):575-82.
 50. Huang S, Lu F, Chen Y, Huang B, Liu M. Mast Cell degranulation in human periodontitis. *J Periodontol* 2012. Disponivel em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22509749>.
 51. Lima HG, Pinke KH, Gardizani TP, Souza-Junior DA, Carlos D, Avila-Campos MJ, *et al*. Mast cells act as phagocytes against the periodontopathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2012. Disponivel em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524328>.
 52. Feger F, Varadarajalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends Immunol* 2002;23(3):151-8.

