

Aspectos Imunológicos e Etiopatogênicos das Lesões Periapicais Inflamatórias Crônicas

Etiopathogenic and Immunologic Aspects of Chronic Inflammatory Periapical Lesions

Raniel Fernandes Peixoto^{a*}; Daniel Fernandes Peixoto^b

^aFaculdade de Odontologia de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, SP, Brasil

^bUniversidade Federal da Paraíba, PB, Brasil

*E-mail: raniel87@gmail.com

Recebido: 11 de novembro de 2011; Aceito: 02 de maio de 2012

Resumo

Dentre as lesões periapicais inflamatórias crônicas mais comuns, estão os granulomas periapicais (GPs), os cistos radiculares (CRs) e os cistos periapicais residuais (CPRs). Essas lesões se desenvolvem após a necrose e gangrena pulpar, resultante da ação direta dos microrganismos e da resposta imunológica do hospedeiro a estímulos antigênicos oriundos dos canais radiculares. Algumas subpopulações de células atuam diretamente nesse processo como os neutrófilos, macrófagos e linfócitos T e B. Diversas pesquisas vêm tentando esclarecer o perfil das células inflamatórias presentes nestas lesões, no intuito de melhor compreender sua etiopatogenia. Baseado nisso, esta revisão de literatura objetiva descrever aspectos imunológicos e etiopatogênicos das lesões periapicais inflamatórias crônicas, a fim de propiciar mais esclarecimentos sobre essas entidades. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Medline, PubMed, Science direct, Scielo e Cochrane, utilizando-se os seguintes descritores: “periapical lesions”, “radicular cyst”, “residual cyst”, “periapical granuloma”, “pathogenesis”, “immunology”. Quarenta e sete artigos e 8 livros foram selecionados com base em alguns critérios de inclusão, tais como a disponibilidade do texto integral, publicação nas línguas portuguesa e inglesa e artigos que fizessem referência aos aspectos imunológicos e etiopatogênicos. De fato, ficou claro que as lesões periapicais inflamatórias crônicas são reações imunopatológicas decorrentes da estimulação antigênica advinda dos canais radiculares. Entretanto, há muito a se esclarecer sobre a dinâmica, a nível molecular, dos mecanismos celulares envolvidos nessas lesões, o que justifica a necessidade de mais pesquisas que visem esclarecer os verdadeiros mecanismos celulares na etiopatogenia dessas lesões.

Palavras-chave: Granuloma. Cisto Radicular. Cistos Odontogênicos.

Abstract

Among the more common chronic inflammatory periapical lesions are the periapical granulomas (PGs), the radicular cysts (RCs) and the residual periapical cysts (RPCs). These lesions develop after pulp necrosis and gangrene, resulting from the microorganisms' direct action and from the host immune response to antigenic stimuli of the root canals. Some cell subpopulations act directly in this process as neutrophils, macrophages and T and B lymphocytes. Some studies have attempted to clarify the inflammatory cells profile present in these lesions in order to better understand its pathogenesis. Based on this, this literature review aims to describe immunological and etiopathogenic aspects of chronic inflammatory periapical lesions, in order to provide further information about these entities. The bibliographic research was conducted in the databases Medline, PubMed, Science Direct, Scielo and Cochrane, using the following keywords: “periapical lesions”, “radicular cyst,” “residual cyst”, “periapical granuloma,” “pathogenesis”, “immunology”. Forty-seven articles and 8 books were selected, based on some inclusion criteria such as the integral text availability, published in Portuguese and English and articles that refer to the immunological and etiopathogenic aspects. In fact, it was clear that the chronic inflammatory periapical lesions are immunopathologic reactions resulting from antigenic stimulation arising from root canals. However, there is much to clarify about the dynamics of cellular mechanisms involved in these lesions at the molecular level, which justifies the need for more research aimed at the pathogenesis of these lesions.

Keywords: Granuloma. Radicular Cyst. Odontogenic Cysts.

1 Introdução

As lesões periapicais correspondem a reações imuno-inflamatórias, originadas por toxinas secretadas durante o metabolismo bacteriano. Sua patogenia decorre da necrose pulpar, uma vez que a polpa mortificada torna-se o ambiente propício dessas bactérias¹⁻⁶. Este é um processo complexo que envolve uma série de mecanismos intrínsecos mediados por moléculas sinalizadoras, o que resulta no desenvolvimento de lesões que podem representar estágios de um mesmo processo inflamatório, destacando-se os granulomas periapicais (GPs), os cistos radiculares (CRs) e os cistos periapicais residuais (CPRs)⁷.

Como define Neville *et al.*⁶, o GP é uma massa de tecido granulomatoso cronicamente inflamado no ápice de um dente desvitalizado, a qual representa uma reação secundária e defensiva do hospedeiro na tentativa de conter a progressão do processo infeccioso. Por outro lado, o CR e o CPR são ambos constituídos por uma cavidade patológica revestida por epitélio, oriundo, principalmente, dos restos epiteliais de Malassez (REM) que permanecem na região periapical após a odontogênese e se desenvolvem como resultado do estímulo inflamatório^{4,8-10}. Se, por um lado, no CR, um dente necrosado e com gangrena pulpar presumivelmente pode ser estimulado pela inflamação, por outro, o tecido inflamatório periapical

que não é curetado no momento da remoção do dente pode dar origem ao cisto inflamatório denominado de CPR⁶.

Estímulos locais tais como a quantidade e o tipo de citocinas, a natureza antigênica e a expressão adequada de receptores e co-estimuladores pelas células envolvidas, bem como os tipos de células apresentadoras de antígenos (APCs) e a constituição genética do hospedeiro, contribuem com a evolução e a severidade desses processos inflamatórios periapicais^{2,11-13}. Esses estímulos influenciam o tipo de resposta do hospedeiro, principalmente o padrão de diferenciação dos Linfócitos T auxiliares (LTh)¹¹⁻¹³ e, dependendo do tipo de resposta imune originada, seja ela Th1 ou Th2, diversas vias de sinalização intracelular são desencadeadas, gerando a ativação de fatores de transcrição que orientam o processo imunopatológico¹³.

Pesquisadores vêm tentando esclarecer o perfil das células inflamatórias presente nestas lesões^{7,14} com o intuito de melhor compreender sua etiopatogenia. São reconhecidas algumas subpopulações de células T que apresentam funções distintas no processo imunopatológico^{7,15}. Dentre estas, destaca-se a subpopulação de células T, denominadas células T regulatórias (Treg), que tem a função de controlar respostas imunes, induzir e manter a tolerância imunológica, bem como prevenir a instalação de doenças autoimunes^{12,16,17}.

Diante do que foi exposto, o objetivo dessa revisão de literatura é descrever os aspectos imunológicos e etiopatogênicos das lesões periapicais inflamatórias crônicas e, com isso, proporcionar maiores esclarecimentos sobre a evolução e a severidade dessas entidades patológicas.

2 Desenvolvimento

Trata-se de um artigo de revisão de literatura, desenvolvida através de um levantamento nas bases de dados Medline, PubMed, Science direct, EBSCO, Scielo e Cochrane. A estratégia de busca utilizada foi “periapical lesions” and “radicular cyst” and “residual cyst” and “periapical granuloma” and “pathogenesis” and “immunology”.

Foram selecionados 47 artigos publicados entre os anos de 1966 e 2012, com base nos seguintes critérios de inclusão: disponibilidade do texto integral, publicação nas línguas portuguesa e inglesa, clareza no detalhamento metodológico utilizado e artigos que fazem referência aos aspectos etiopatogênicos e imunológicos das lesões periapicais crônicas. A revisão foi ampliada por meio de busca manual em acervos de revistas científicas e em 8 livros da área em questão.

2.1 Imunoetiopatogenia das lesões periapicais

As lesões periapicais são desorganizações dos tecidos adjacentes ao ápice radicular que resultam de uma resposta imune-inflamatória a estímulos antigênicos oriundos do canal da raiz dos dentes. A mobilização dos mecanismos de defesa na tentativa de eliminar o agente agressor pode também destruir o tecido normal e induzir à reabsorção

óssea e destruição do ligamento periodontal adjacente^{2,3,7,11,18}. Esta resposta imunopatológica resulta no desenvolvimento de lesões que representam estágios de um mesmo processo inflamatório, como é o caso dos GPs, dos CRs e dos CPRs⁷. Bhaskar⁴, em um estudo de prevalência, avaliou 2308 lesões periapicais e constatou uma incidência maior de GPs (n=1108; 40%), seguido por CRs (n=969; 42%) e CPRs (N=84; 3,7%).

A inflamação dos tecidos periapicais, como em outras doenças inflamatórias, representa uma resposta de defesa do hospedeiro frente à agressão dos microrganismos e seus produtos⁶. Embora muitas bactérias possam agredir diretamente o tecido do hospedeiro através da liberação de enzimas, toxinas e outros produtos do metabolismo, a destruição tecidual é resultado também da ação indireta do hospedeiro, através de respostas imunopatológicas, guiadas por mediadores químicos inflamatórios¹⁹.

Dentre estes mediadores, destacam-se as citocinas, que são definidas como um grupo de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes. Essas moléculas ativam células-alvo ao interagir com receptores específicos na membrana celular e desencadeiam uma cascata de reações intracelulares que resultam numa mudança de atividade biológica¹³.

Quando a infecção alcança a região perirradicular, o hospedeiro tenta eliminar os microrganismos através de mecanismos inespecíficos (imunidade inata), constituídos pelas barreiras físicas e químicas, por fagócitos, células NK (do inglês “natural killers” – matadoras naturais) e por diversas moléculas efetoras; e mecanismos específicos (imunidade adquirida), representados por linfócitos, células apresentadoras de antígeno e imunoglobulinas^{11,20}. Alguns dos componentes da imunidade inata, como é o caso das células dendríticas e macrófagos teciduais, contribuem direta ou indiretamente com o desenvolvimento da imunidade adquirida, mediante apresentação dos antígenos para a ativação dos linfócitos T e B¹³.

Inicialmente, os antígenos bacterianos são imediatamente combatidos por macrófagos residentes e pelo sistema complemento ativados, os quais constituem mecanismos de defesa inata do organismo¹⁹. Por outro lado, a ativação dos macrófagos aumenta sua capacidade como célula apresentadora de antígeno, mediante aumento na expressão do MHC (Complexo Gênico de histocompatibilidade) de classe II, bem como passam a sintetizar vários mediadores biológicos, como as interleucinas (ILs), fator de necrose tumoral (TNF), prostaglandinas, leucotrienos, enzimas lisosomais e radicais oxigenados, que são responsáveis pelos mecanismos subsequentes do processo inflamatório^{13,21,22}.

O sistema complemento exerce um efeito citolítico e opsonizador como componente da imunidade inata, sendo que os produtos de sua ativação, tais como os fragmentos C3a e C5a, atuam como anafilatoxinas que estimulam a liberação de histamina pelos mastócitos e outros mediadores químicos relacionados à inflamação, além de representarem

fatores quimiotáticos para neutrófilos e macrófagos. Esse sistema é constituído por proteínas plasmáticas (C3 a C9) que são normalmente ativadas por componentes da superfície bacteriana^{20,22}.

Nesse contexto, se instala uma resposta inflamatória aguda caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular, saída de células dos vasos sanguíneos para os tecidos e migração de células de defesa para o local da infecção, principalmente os neutrófilos, onde atuarão no combate à infecção²⁰. Entretanto, os neutrófilos apresentam tempo médio de vida curto (48-72 horas) e devido à persistência da agressão bacteriana, são substituídos por células da linhagem monocítica/macrofágica, as quais representam a segunda linha de defesa. Dessa forma, se atribui aos neutrófilos um papel importante no início das lesões periapicais e, aos macrófagos, nas etapas subsequentes do processo inflamatório^{19,23}.

A persistência da agressão na região perirradicular, gerada pela permanência de grandes quantidades de antígenos, bem como pela alta patogenicidade de algumas cepas bacterianas, induz a instalação de um processo crônico, caracterizado pela participação da resposta imunológica adquirida (antígeno específica), onde os linfócitos T, B e os macrófagos são as principais células envolvidas, interagindo entre si mediante atuação de citocinas¹⁵.

São reconhecidas duas classes principais de células T, incluindo os linfócitos T citotóxicos (LTc), que matam as células infectadas por microrganismos que se replicam no citoplasma, e os linfócitos LTh, que tem função ativadora sobre outras células, como os linfócitos B e os macrófagos^{3,13,15}. Mais recentemente descoberta, as células Treg desempenham função imunossupressora ao atuar na regulação da resposta imune, inibindo a proliferação e função das células efetoras^{3,12,16,17} (Figura 1).

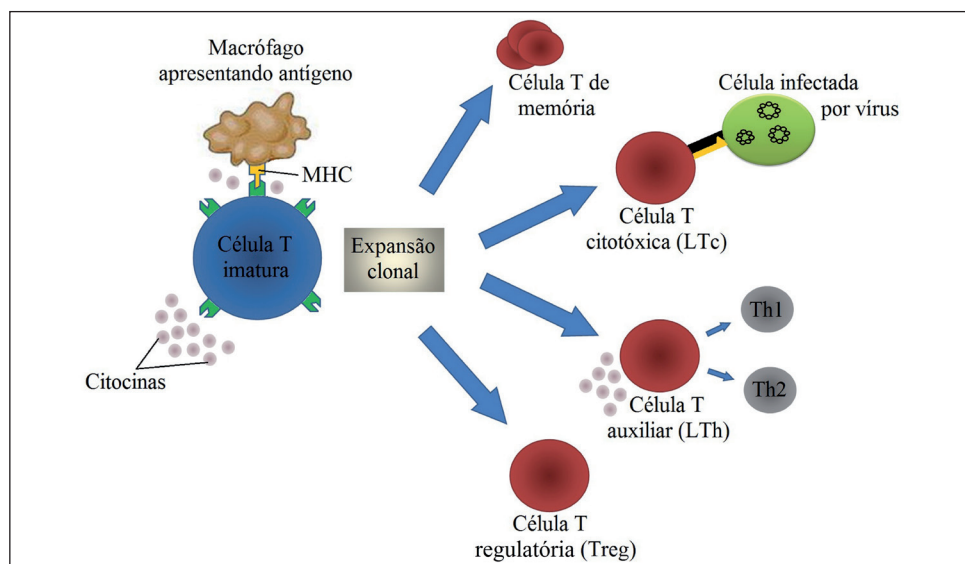


Figura 1: Representação esquemática da diferenciação de células T imaturas em células T de memória, citotóxica (LTc), auxiliar (LTh) e regulatória (Treg), mediante estimulação antigênica e citocinas

Segundo Abbas *et al.*¹³, a identificação dos diversos LT se dá através de uma variedade de proteínas de membrana, tais como CD3 (presente na superfície de toda a população linfocitária do tipo T), CD4 e CD8 (presente na superfície de subpopulações específicas de LT, auxiliar e citotóxico, respectivamente), bem como o CD25 (expresso na superfície de linfócitos B ativos e LT e células NK em ativação).

Os LTc reconhecem os antígenos peptídicos ligados às proteínas de superfície celular do hospedeiro, que são codificadas por genes do MHC de classe I e expressas por praticamente todas as células nucleadas^{13,21}.

Como explica Abbas *et al.*¹³, os mecanismos efetores pelos quais os LTc destroem células infectadas se baseiam na liberação de grânulos citoplasmáticos contendo perforinas (proteína formadora de poros que facilita a entrada de granzimas para dentro do citosol) e granzimas (são enzimas

que ativam caspases no interior da célula infectada, gerando uma cascata de reações que culminam com a morte celular) unidas pela serglicina (proteoglicano sulfatado) que serve para armar esse complexo de ataque à membrana. Outro mecanismo de morte celular mediada por LTc se dá através da interação do ligante de Fas (FasL), expresso em LTc com o Fas nas células alvo. Essa interação também resulta na ativação de caspases e apoptose das células alvo.

Por outro lado, os LTh reconhecem os antígenos peptídicos associados ao MHC de classe II, que são normalmente expressos pelas células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Sob diferentes estímulos, essas células podem assumir dois diferentes fenótipos, passando a ser denominadas células Th1 e Th2, distinguidas com base no perfil de citocinas produzidas por elas. As células Th1 produzem citocinas características denominadas IL-2, IL-12, TNF- β e principalmente Interferon-

gamma (IFN- γ), enquanto que as células Th2 secretam ativamente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13^{11,15}.

Singh e Agrewala²⁴ estudaram a ação de citocinas pró-Th1 (IL-2, IL-12 e IFN- γ) e Pró-Th2 (IL-4) na presença de diferentes APCs (células B e macrófagos) e constataram que a ativação das células Th1 e Th2 não é função exclusiva das citocinas presentes no meio, mas depende também do tipo de APC e da presença de determinados co-estimuladores.

A diferenciação de LTh em células Th1 é dependente de IL-12 e IFN- γ . A secreção de IL-12 por células dendríticas e macrófagos ativados, ambos estimuladas pelo desafio

antigênico, tem a capacidade de se ligar a receptores específicos na superfície das células Th, gerando uma cascata de reações intracelulares que resulta na ativação do fator de transcrição STAT4. Esse fator de transcrição, juntamente com o reconhecimento antigênico pelo TCR (do inglês “T Cell Receptor” – Receptor de Célula T) estimula diretamente a transcrição do gene da citocina IFN- γ , que é a principal citocina ativadora dos macrófagos e exerce funções críticas na imunidade inata e na imunidade específica mediada pela célula, bem como na inibição da proliferação de células Th2^{13,25} (Figura 2A).

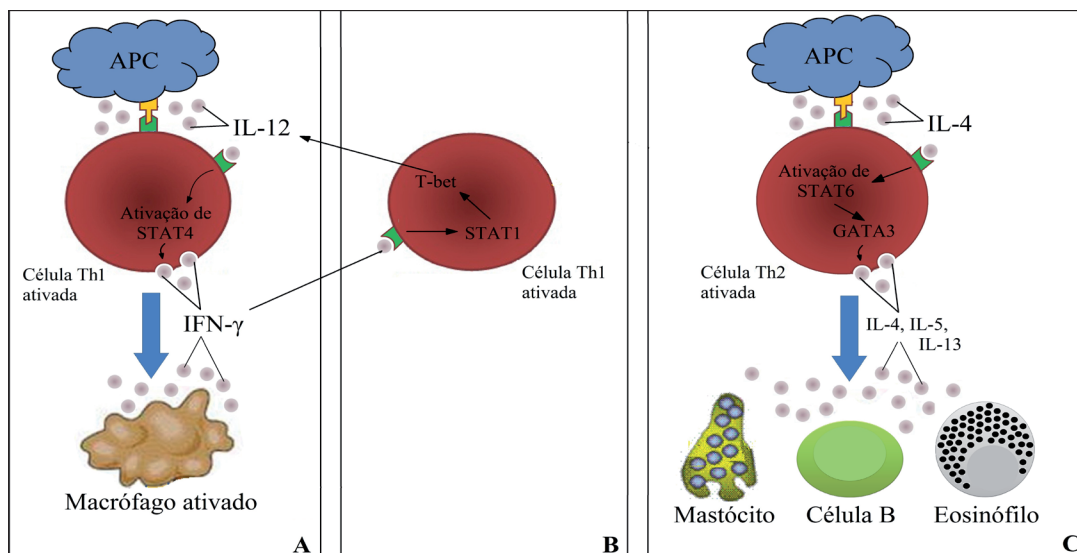


Figura 2: Mecanismos imunológicos envolvidos na diferenciação das células T auxiliares em respostas Th1 (A e B) e Th2 (C)

Por outro lado, um fator de transcrição chamado T-bet também desempenha papel crítico no desenvolvimento de Th1 e sua ativação é induzida pelo IFN- γ . Essa citocina promove aumento da expressão do fator de transcrição STAT1 e, juntamente com o reconhecimento antigênico pelo TCR, culmina com a ativação de T-bet. A expressão do T-bet leva a um remodelamento do gene IFN- γ , tornando-o ativado, induz a expressão da subunidade $\beta 2$ do receptor da IL-12 (IL-12R $\beta 2$) e amplifica a resposta Th1²⁵ (Figura 2B).

O desenvolvimento das células Th2 depende da IL-4^{11,25} e se desenvolve em resposta à estimulação persistente ou repetida de micróbios e antígenos. A IL-4 ativa o fator de transcrição STAT6 e, juntamente com os sinais do TCR, induz a expressão de GATA-3. GATA-3 atua como regulador mestre da diferenciação Th2, aumentando a expressão dos genes das citocinas Th2 (IL-5, IL-13 e principalmente IL-4) e potencializando sua resposta, além de bloquear a diferenciação Th1^{13,25,26}. Dessa forma, T-bet está para Th1, assim como GATA-3 está para Th2 (Figura 2C).

Outro fator de transcrição, envolvendo o NFAT (do inglês “nuclear factor of activated T cells” – fator nuclear de células T ativadas) está também implicado na transcrição rápida da IL-4 e, conseqüentemente, na resposta Th2²⁵, através da estimulação pelo TCR e co-estimuladores.

De acordo com Gemmell e Seymour¹², a resposta imune à infecção é regulada pelo balanço entre as citocinas Th1 e Th2. Nesse contexto, citocinas Th1 aumentam a resposta mediada por células, enquanto que citocinas Th2 potencializam a imunidade humoral e suprimem a resposta celular.

Embora as respostas Th1/Th2 sejam induzidas por citocinas, os dois tipos de respostas efetoras são reguladas pelas células Tregs, cuja função é induzir e manter a tolerância imunológica, de modo que a deficiência ou a diminuição desse tipo celular pode conduzir a uma doença auto-imune²⁷⁻²⁹.

A gênese e a sobrevivência dessa subpopulação de células T, como citam Abbas *et al.*¹³, é dependente de citocinas como o fator transformador de crescimento β (TGF- β), IL-2, e da co-estimulação via B7-CD28, embora os mecanismos pelos quais isso ocorra ainda não estejam totalmente elucidados.

Segundo Workman *et al.*²⁹, há dois grupos de células Treg profissionais: as células Tregs naturais (nTreg), que se desenvolvem no timo, tem elevada expressão constitutiva de CD25 (CD4⁺CD25⁺), destrói outras células T por contato (independente de citocina) e ainda tem um importante papel na tolerância contra antígenos próprios; e as células Tregs induzidas (iTreg), que se tornam maduras nos tecidos periféricos, sob estimulação antigênica e/ou co-estimulação e exercem função supressiva através de secreção de IL-10 e

TGF- β .

A sinalização de IL-2 parece ser crítica para a sobrevivência, produção e função das células nTreg, sendo essa citocina produzida pelos LT convencionais através da co-estimulação do CD28 (molécula co-estimuladora do linfócito T)³¹. Estudo em humanos e em ratos mostrou que a neutralização da IL-2 induz à autoimunidade e reduz o número das células nTreg no timo e na periferia, enfatizando, assim, a importância da IL-2 na função e manutenção das células nTreg^{32,33}.

Um dos métodos para identificar as células Treg é através da análise imuno-histoquímica do FoxP3, que é um fator de transcrição pertencente à família *forkhead*, essencial para o desenvolvimento e função da maioria das células Treg³⁴⁻³⁶ e que é considerado o marcador mais confiável para essas células^{27,37-40}.

O mecanismo de atuação dessas células envolve a supressão direta da ativação de linfócitos T, B e células NK através de mecanismos celulares mediados por moléculas de superfície, tais como o CTLA-4 (do inglês “Cytotoxic T lymphocyte antigen 4” – antígeno associado ao linfócito T citotóxico), ou supressão indireta, pela síntese de citocinas imunossupressoras, como a IL-10 e TGF- β ^{41,42}.

O CTLA-4 inibe a ativação de células T, possivelmente, através do bloqueio da fosforilação das cadeias ζ associadas ao TCR ao recrutar a fosfatase para a sinapse¹³. Já a IL-10 inibe a expressão do MHC-II e de moléculas co-estimuladoras, tais como B7.1 e B7.2⁴³. Células Treg através do TGF- β atuam diretamente sobre células T para garantir tolerância aos auto-antígenos⁴⁴.

O estudo realizado por Peixoto *et al.*²⁹ avaliou a expressão imuno-histoquímica de células FoxP3(+) em GPs e CRs. Os autores constataram uma quantidade de células FoxP3(+) significativamente maior nos GPs quando comparados aos CRs. Eles sugerem que essa condição justifica o fato dos GPs serem menos agressivos do que os CRs, uma vez que com maior quantidade de células imunossupressoras nos GPs, maior é a vigilância imunológica por esse subtipo celular.

Apesar das evidências experimentais para a existência de células Tregs em lesões periapicais, conforme constatado por Peixoto *et al.*²⁹, o seu papel na patogênese dessas lesões ainda permanece obscura. Se o número e a atividade das células Tregs são reforçadas ou diminuídas em lesões periapicais em comparação com tecidos saudáveis, isto ainda precisa ser melhor esclarecido, assim como sua presença deve ser correlacionada com a atividade de destruição periodontal⁴⁵.

O processo de reabsorção óssea nas lesões periapicais é também um fenômeno característico regulado, principalmente, por três proteínas (RANK/RANKL/OPG), membros da superfamília dos ligantes e receptores do fator de necrose tumoral, que atuam na formação, diferenciação e atividade dos osteoclastos^{7,46}.

O receptor ativador nuclear kappa B (RANK) é um receptor transmembrana presente em diversos tipos celulares, principalmente em células de linhagem macrófaga,

linfócitos, células dendríticas e fibroblastos. Quando ativado pelo seu ligante, RANKL, promove a diferenciação e ativação de células osteoclasticas responsáveis pelo processo de reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG), por outro lado, impede a ligação do RANKL/RANK, atuando como antagonista do RANKL, e impedindo a atividade reabsorviva^{7,47}. Assim, níveis elevados de RANKL estão relacionados com a progressão de lesões periapicais^{47,48}.

Como resultado dos efeitos de todos esses mediadores citados, bem como dos efeitos diretos dos microrganismos e das respostas imunológicas inatas e adquiridas, é formado um GP. O osso é reabsorvido e substituído por um tecido granulomatoso constituído por um infiltrado inflamatório misto, proliferação de vasos sanguíneos e uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso delimitando a lesão, bem como REMs dispersos na região apical¹⁹.

Após o processo de odontogênese, os REMs permanecem na região apical do ligamento periodontal de forma latente, sem nenhuma atividade mitótica, como citam Siqueira Jr e Lopes²² e Lin *et al.*¹⁴. Desde 1966, Valderhaug e Nylen⁴⁹ já afirmavam que os REMs eram células latentes, ao demonstrar que elas apresentavam escassez de complexo de Golgi, retículo endoplasmático rugoso e ribossomos livres e alta relação núcleo-citoplasma.

Segundo Ten Cate⁵⁰, têm sido propostas várias funções para essas células epiteliais, variando desde a função de prevenção da reabsorção radicular, até um papel importante na manutenção da espessura do ligamento periodontal, prevenindo a anquilose.

Durante o processo inflamatório periapical crônico, diversos fatores de origem bacteriana e/ou endógena, como as endotoxinas, os mediadores inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias e os fatores de crescimento, podem estimular a proliferação epitelial dos REM¹⁴ (Figura 3).

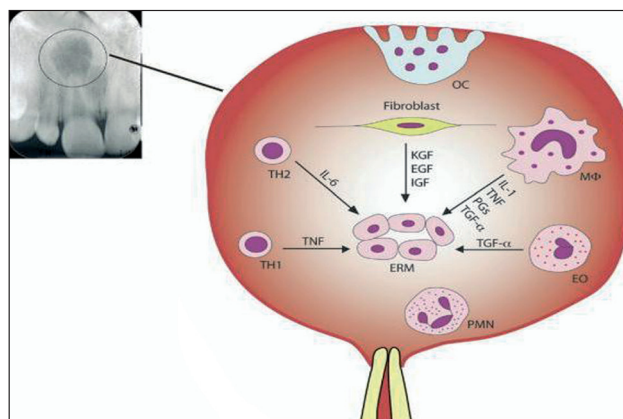


Figura 3: Principais mecanismos implicados na ativação e proliferação dos REM descritos por Lin, Huang e Rosenberg¹¹.

MΦ = macrófago; TH = célula T auxiliar; ERM = Restos epiteliais de Malassez; OC = osteoclastos; EO = eosinófilos; PMN = neutrófilos; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; PGs = prostaglandinas; EGF = fator de crescimento epidérmico; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina;

TGF- α = fator transformador de crescimento alfa

As endotoxinas exercem papel importante na iniciação da patogênese dos CRs ao atuarem diretamente sobre as células epiteliais, mediante sua ação mitogênica e/ou indiretamente por estimular as células inflamatórias e não inflamatórias na produção de citocinas mitogênicas⁵¹.

A IL-1 apresenta também um efeito mitogênico sobre os REMs e é produzida principalmente por macrófagos ativadas e, em menor proporção, por fibroblastos, células endoteliais e epiteliais. Outra citocina com atividade mitótica sobre os REMs é a IL-6, também produzida por diversos tipos celulares, sendo que sua síntese ocorre em resposta a ação da IL-1, do TNF e do LPS bacteriano^{14,19}. Já o TNF é secretado por macrófagos ativados¹³ e está implicado indiretamente no processo de proliferação do REMs através da estimulação da secreção de IL-1 e IL-6 por vários tipos celulares¹⁹.

Os fatores de crescimento epidérmico (EGF) e de ceratinócitos (KGF) secretados por macrófagos, fibroblastos e outras células exercem potente ação mitogênica sobre as células epiteliais, as quais possuem receptores para esses fatores de crescimento. O KGF pode ser produzido em grandes quantidades por fibroblastos sensibilizados por IL-1 e TNF, bem como pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Sugere-se ainda que a Prostaglandina 2 (PGE2), IL-1, IL-6, TNF e TGF- β podem modular a atividade bioquímica dos receptores de EGF e KGF, influenciando os fatores de transcrição e reforçando a afinidade da ligação com o receptor^{14,19,22}.

Recentemente, estudos têm sugerido papel importante do VEGF (do inglês “vascular endothelial growth factor” - fator de crescimento endotelial vascular) no desenvolvimento de lesões periapicais, devido sua capacidade de induzir a proliferação, diferenciação e migração de células endoteliais, bem como induzir a permeabilidade vascular^{1,18,52,53}. Nonaka *et al.*⁵⁴, ao analisarem a expressão de VEGF nas periapicopatias, detectaram uma positividade desse marcador para essas lesões. No entanto, os pesquisadores concluíram que a real participação do VEGF no desenvolvimento das periapicopatias ainda não está totalmente elucidada, sendo necessários outros estudos que esclareçam a real participação do VEGF e de outros fatores angiogênicos no desenvolvimento e progressão dessas lesões.

Embora seja bastante difundida a ideia de que os CRs se formem a partir da degeneração das células centrais após a proliferação dos REMs por falta de nutrição^{5,9}, estudos recentes atribuem esse evento à reações imunológicas¹⁹.

Siqueira Junior⁵⁵ afirma que os REM podem adquirir propriedades antigênicas durante o processo de proliferação. Segundo ele, a expressão de moléculas de superfície estimuladas durante um processo patológico, as quais não são expressas em condições fisiológicas e o reconhecimento das células que apresentam essas moléculas pelo sistema imunológico culminam com a destruição do epitélio.

Rocha *et al.*¹⁹, em sua revisão de literatura, destacam a importância do sistema complemento, dos anticorpos e dos

LTC no desenvolvimento da cavidade cística. O complemento assume um papel destacado nesse mecanismo, pois os componentes gerados a partir de sua ativação podem promover a morte celular como resultado da citotoxicidade mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC) ou através da liberação de enzimas pelos neutrófilos recrutados através da quimiotaxia de alguns componentes. Por outro lado, os anticorpos podem atuar como intermediários no processo de destruição celular ao atuar como opsonina para o ataque do próprio complemento ou por células NK e neutrófilos. E ainda, LTC também pode atuar nesse processo de morte das células epiteliais pelo reconhecimento de peptídeos antigênicos sintetizados pelo citosol e apresentados juntamente ao MHC-I.

Independente da forma pela qual o epitélio adquiriu antigenicidade, o sistema imune pode exercer seu efeito citotóxico e levar a formação da cavidade cística²².

3 Conclusão

Diante do que foi exposto anteriormente, já está claro na literatura que as lesões periapicais constituem reações imuno-inflamatórias moduladas por uma diversidade de citocinas, originadas devido à estimulação antigênica advindas de um sistema de canais radiculares, com uma participação efetiva de células imunológicas, como os neutrófilos, macrófagos, células apresentadoras de antígenos, bem como linfócitos T e B. Entretanto, há muito a se esclarecer sobre a dinâmica, a nível molecular, dos mecanismos celulares envolvidos nessas lesões.

Os avanços na ciência, sobretudo nas técnicas de Biologia Molecular, têm permitido o desenvolvimento de pesquisas com um maior grau de clareza nos resultados. Nessa perspectiva, mais pesquisas devem realizadas na tentativa de esclarecer os verdadeiros mecanismos das células e das citocinas na etiopatogenia das lesões periapicais.

Referências

1. Blets A, Virtej A, Berggreen E. Vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis. *J Endod* 2012;38(5):628-35.
2. Menezes-Silva R, Khaliq S, Deeley K, Letra A, Vieira AR. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response. *J Endod* 2012;38(5):604-7.
3. Brito LC, Teles FRF, Teles RP, Totola AH, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP. T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions. *J Endod* 2012;38(4):481-5.
4. Bhaskar SN. Periapical lesions-types, incidence, and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;21(5):657-71.
5. Leonardo RT, Lia RCC. Semiologia e diagnóstico clínico/radiográfico das alterações periapicais de origem inflamatória. In: Leonardo MR. *Endodontia: tratamento de canais radiculares: princípios técnicos e biológicos*. São Paulo: Artes Médicas; 2005. p.21-48.
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Doença da polpa e do periápice. In: Neville BW. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.126-34.

7. Fukada SY, Silva TA, Garlet GP, Rosa AL, Silva JS, Cunha FQ. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24(1):25-31.
8. Neto MN, Danesi CC, Unfer DT. Contribuição ao estudo do cisto radicular. Revisão de literatura. *Saúde* 2004;30(1-2):90-9.
9. García CC, Sempere FV, Diago MP, Bowen EM. The post-endodontic periapical lesion: histologic and etiopathogenic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(8):585-90.
10. Nuñez-Urrutia S, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Retrospective clinicopathological study of 418 odontogenic cysts. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(5):767-73.
11. Teng YT. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):237-52.
12. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol* 2000 2004;35:21-41.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6th ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 564p.
14. Lin LM, Huang GT, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. *J Endod* 2007;33(8):908-16.
15. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. São Paulo: Artmed; 2007.
16. Feuerer M, Hill JA, Mathis D, Benoist C. Foxp3⁺ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes. *Nat Immunol* 2009;10(7):689-95.
17. Yan B, Liu Y. The nature of increased circulating CD4CD25Foxp3⁺ t cells in patients with systemic lupus erythematosus: a novel hypothesis. *Open Rheumatol J* 2009;3:22-4.
18. Yamanaka Y, Kaneko T, Yoshida K, Kaneko R, Yoshida N, Shigetani Y, *et al*. Expression of angiogenic factors in rat periapical lesions. *J Endod* 2012;38(3):313-7.
19. Rocha DAP, Pereira KMA, Gordón-Núñez MA, Carvalho RA, Galvão HC, Costa ALL. Formación de los granulomas y quistes radiculares: una revisión de los aspectos inmunopatológicos. *Rev ADM* 2007;64(3):91-6.
20. Wolf HF, Rateitschack EM, Rateitschack KH. *Periodontia*. Porto Alegre: Artmed; 2006.
21. Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S, *et al*. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14:79-111.
22. Siqueira Junior JF, Lopes HP. *Endodontia: biologia e técnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
23. Kuo ML, Lamster IB, Hasselgren G. Host mediators in endodontic exudates. I. Indicators of inflammation and humoral immunity. *J Endod* 1998;24(9):598-603.
24. Singh V, Agrewala JN. Regulatory role of pro-Th1 and pro-Th2 cytokines in modulating the activity of Th1 and Th2 cells when B cell and macrophages are used as antigen presenting cells. *BMC Immunol* 2006;7:17.
25. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2(12):933-44.
26. Chakir H, Wang H, Lefebvre DE, Webb J, Scott FW. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3. *J Immunol Methods* 2003;278(1-2):157-69.
27. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299(5609):1057-61.
28. Maggi E, Cosmi L, Liotta F, Romagnani P, Romagnani S, Annunziato F. Thymic regulatory T cells. *Autoimmun Rev* 2005;4(8):579-86.
29. Peixoto RF, Pereira JD, Nonaka CF, Silveira EJ, Miguel MC. Immunohistochemical analysis of FoxP3(+) cells in periapical granulomas and radicular cysts. *Arch Oral Biol* 2012. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385838>.
30. Workman CJ, Szymczak-Workman AL, Collison LW, Pillai MR, Vignali DA. The development and function of regulatory T cells. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(16):2603-22.
31. Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat Immunol* 2005;6(11):1142-51.
32. Bayer AL, Yu A, Adeegbe D, Malek TR. Essential role for interleukin-2 for CD4(+)CD25(+) T regulatory cell development during the neonatal period. *J Exp Med* 2005;201(5):769-77.
33. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005;6(4):345-52.
34. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004;22:531-62.
35. Sakaguchi S, Setoguchi R, Yagi H, Nomura T. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;305:51-66.
36. Boer OJ, van der Loos CM, Teeling P, van der Wal AC, Teunissen MB. Immunohistochemical analysis of regulatory T cell markers FOXP3 and GITR on CD4+CD25+ T cells in normal skin and inflammatory dermatoses. *J Histochem Cytochem* 2007;55(9):891-8.
37. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, *et al*. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004;16(11):1643-56.
38. Schreiber TH. The use of FoxP3 as a biomarker and prognostic factor for malignant human tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(10):1931-4.
39. Solomon GJ, Magro CM. Foxp3 expression in cutaneous T-cell lymphocytic infiltrates. *J Cutan Pathol* 2008;35(11):1032-9.
40. Wada DA, Wilcox RA, Weenig RH, Gibson LE. Paucity of intraepidermal FoxP3-positive T cells in cutaneous T-cell lymphoma in contrast with spongiotic and lichenoid dermatitis. *J Cutan Pathol* 2010;37(5):535-41.
41. Mittrücker HW, Kaufmann SH. Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited. *Eur J Immunol* 2004;34(2):306-12.
42. Shevach EM, Tran DQ, Davidson TS, Andersson J. The critical contribution of TGF-beta to the induction of Foxp3 expression and regulatory T cell function. *Eur J Immunol* 2008;38(4):915-7.
43. Moore KW, Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
44. Li MO, Flavell RA. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity* 2008;28(4):468-76.
45. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor-

- beta during the progression of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009;36(5):396-403.
46. Vernal R, Dezerega A, Dutzan N, Chaparro A, León R, Chandía S, *et al.* RANKL in human periapical granuloma: possible involvement in periapical bone destruction. *Oral Dis* 2006;12(3):283-9.
47. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76.
48. Kawashima N, Suzuki N, Yang G, Ohi C, Okuhara S, Nakano-Kawanishi H, *et al.* Kinetics of RANKL, RANK and OPG expressions in experimentally induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(5):707-11.
49. Valderhaug JP, Nylen MU. Function of epithelial rests as suggested by their ultrastructure. *J Periodontal Res* 1966;1:69-78.
50. Ten Cate AR. Desenvolvimento do periodonto. In: Ten Cate AR. *Histologia bucal. desenvolvimento, estrutura e função.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.222-37.
51. Meghji S, Qureshi W, Henderson B, Harris M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch Oral Biol* 1996;41(6):523-31.
52. Leonardi R, Caltabiano M, Pagano M, Pezzuto V, Loreto C, Palestro G. Detection of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in periapical lesions. *J Endod* 2003;29(3):180-3.
53. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9(4):777-94.
54. Nonaka CF, Maia AP, Nascimento GJ, Almeida Freitas R, Batista de Souza L, Galvão HC. Immunoexpression of vascular endothelial growth factor in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(6):896-902.
55. Siqueira Junior, JF. *Tratamento das infecções endodônticas.* Rio de Janeiro: Medsi; 1997.