

Análise Sérica de Imunoglobulinas de Pacientes Portadores de Lesões Apicais Crônicas

Manoel Sant'Ana Filho*
 Pantelis Varvaki Rados**
 João Jorge Diniz Barbachan***
 Maurício Roth Volkweis****

RESUMO

Os autores apresentam revisão de literatura e análise dos resultados de investigação sérica de imunoglobulinas através de turbidimetria e radioimunodifusão de oito pacientes portadores de lesões inflamatórias crônicas de periápice.

SUMMARY

The authors present review of literature and analysis of the results of a seric investigation of imunoglobulins using turbidimetric and imunoradiodifusion methods in eight patients with chronic inflammatory lesions of periapex.

UNITERMOS

Patologia Bucal; Endodontia; Imunologia; Lesões apicais.

Introdução

As doenças inflamatórias do periápice compreendem uma série de processos patológicos que ocorrem junto ao ápice dentário, envolvendo o ligamento periodontal, o osso alveolar e o próprio dente (1). Essas patologias sobrevivem após qualquer tipo de mortificação pulpar (9), já que os tecidos periapicais são a próxima zona de tecido vivo com capacidade reacional.

Na avaliação histopatológica das doenças, a presença de infiltrado inflamatório mononuclear é uma constante, bem como de macrófagos que além da sua função principal de fagocitose, também processam e apresentam o antígeno as células T imunocompetentes (4). Estes fatos levam a pensar na ativação e envolvimento do sistema imune por estas lesões (11).

A presença de imunoglobulinas do tipo IgG, IgA, IgM e IgE foi demonstrada na intimidade das referidas lesões, especialmente no líquido citrino dos cistos periapicais. Cada um desses grupos de anticorpos participam com 70, 14, 4 e 10 por cento, respectivamente, das imunoglobulinas observadas (10).

Na intimidade das lesões periapicais reações tipo III (mediadas por

imunocomplexos) não foram formalmente demonstradas mas a polpa e os tecidos periapicais têm condições de desenvolvê-la (11). Da mesma forma, reações tipo IV (intermediadas por células) podem estar envolvidas (11) devido a presença de células imunocompetentes de ambas as séries - Linfócitos B e T (7), com predomínio das células B em infiltrados focais e células T em infiltrados difusos (7). Não há muitas evidências em favor de uma ou de outra resposta imune, contudo elas podem ter um papel importante na patogenia das lesões pulpares e periapicais (11).

Em pacientes portadores de doença periodontal pensa-se que componentes imunes humorais e celulares podem passar através da interface do tecido e penetrar na circulação sistêmica, servindo como antígeno não-específico ou estimuladores antigênicos para células ativas no processo imune (3), sendo então capazes de causar alterações sistêmicas no indivíduo. Isso nos leva a pensar que o mesmo possa ocorrer com alterações crônicas periapicais porque essas já se desenvolvem na intimidade do tecido ósseo.

Nosso objetivo é identificar alterações nas quantidades séricas normais de paci-

entes portadores de lesões apicais crônicas diagnosticadas radiograficamente, buscando relacioná-las com alterações de ordem geral que possam ter sua causa neste grupo de patologias.

Revisão de Literatura

O desenvolvimento de qualquer patologia inflamatória de periápice supõem alguma forma de mortificação pulpar (9,12). Como resultado desse processo haverá restos necróticos e na grande maioria dos casos infecção bacteriana, ambas formas bastante agressivas aos tecidos vivos. As células inflamatórias

* Professor de Patologia Geral e Buco-Dentária da UFRGS e PUCRS. Professor do curso de Mestrado em Patologia Bucal da UFRGS. Professor do curso de Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da PUCRS.

** Professor de Patologia Geral e Buco-Dentária da UFRGS e PUCRS. Professor do curso de Mestrado em Patologia Bucal da UFRGS.

*** Professor de Patologia Geral e Buco-Dentária da UFRGS. Professor Coordenador do curso de Mestrado em Patologia Bucal da UFRGS.

**** Aluno de Graduação da UFRGS. Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

não são aptas a penetrar no canal necrótico e eliminar os agentes agressores, portanto uma segunda linha de defesa local ocorre, originando a reação periapical (14). O resultado dessa sequência é a evolução de um quadro inflamatório onde todas as resistências do organismo podem ser utilizadas pois não existe uma barreira física, diferente da situação ocorrida na polpa quando paredes de dentina limitavam a evolução do processo (2).

Com o desenrolar do processo inflamatório surgem uma série de eventos e situações que contribuem para a ativação e comprovam o envolvimento do sistema imune, a saber: presença de antígenos potenciais nos canais radiculares (1,2,3,16), e muitas doenças inflamatórias crônicas estão associadas com a presença persistente de antígenos (18); demonstração de diferentes classes de anticorpos nas lesões periapicais crônicas (2,10,11); indução de lesões periapicais por métodos imunológicos (2); detecção de complexos imunitários nas lesões periapicais humanas (2).

Vários tipos de células imunocompetentes e células produtoras de imunoglobulinas estão presentes nas lesões (7,18), tanto as da série B como as da série T, sendo as primeiras mais numerosas em infiltrados focais (7), os quais são o objeto do nosso estudo. Em se tratando do segundo grupo, o predomínio é de linfócitos ajudadores ou indutores, com uma menor porcentagem para os supressores ou citotóxicos (7). Stashenko (15) afirma que existe uma divisão equivalente entre o número de linfócitos T ajudadores e os supressores nas lesões crônicas.

Há presença bastante importante de macrófagos (3), Kopp et all (6) utilizando imunohistoquímica para uma análise quantitativa das células presentes em lesões apicais afirma que os macrófagos são a maior população celular presente, seguida dos linfócitos. Estas células além de formarem uma das primeiras linhas de defesa contra micro-organismos (18) podem tornar-se ativados através de citocinas mediadas por células T (4,18), resultando em uma série de alterações celulares onde a que mais nos importa é a produção e secreção de vários mediadores químicos, entre eles a

Interleucina-1, que possui mais de uma dúzia de funções bem conhecidas (3), para o momento as duas pertinentes são a estimulação da capacidade de fagocitose dos neutrófilos e, principalmente, a ativação de linfócitos B e T (4,18). Praticamente toda a inflamação e resposta imune estimulam monócitos e macrófagos a produzir Interleucina-1 que possui outros alvos que podem ser atingidos no organismo, entre eles o pâncreas, tecido ósseo, músculo, cérebro e fibroblastos (18).

Os elementos celulares até então descritos estão presentes nas lesões apicais e contém no seu interior imunoglobulinas G, M, A e E, sendo observadas em granulomas e cistos radiculares (10,11), o que sugere que muitos tipos de reações imunológicas participam potencialmente da patogênese dessas lesões (10,14).

Cada grupo de imunoglobulinas possui funções específicas, onde as mais importantes são: as IgG são provavelmente as mais sintetizadas durante a resposta secundária, sendo também a que mais facilmente se difunde dentro dos espaços corpóreos extra-vasculares, combatendo micro-organismos e suas toxinas (11). Estes fatos justificam, como veremos adiante, sua presença nas condições patológicas periapicais. A IgA aparece seletivamente nas secreções corpóreas seromucosas (11), tendo a função de defender as superfícies externas do corpo contra microorganismos (11). A IgM tem função de aglutinação muito efetiva e de agente citolítico, parece limitar-se mais a corrente circulatória, tendo uma ação fundamental nas bacteremias, onde é a primeira linha de defesa efetiva contra as mesmas (11). O controle de ativação e supressão dos linfócitos através da interação nos receptores do antígeno fica a cargo das IgD (11), que estão presentes na superfície dos linfócitos. O grupo restante, IgE, desempenha sua ação nos fenômenos alérgicos, sendo responsável pelos sintomas de alergia tópica e está aumentada nas infecções parasitárias (11).

A distribuição das diferentes Ig no interior das lesões apicais ocorre da seguinte forma: Em granulomas periapicais o predomínio é de IgG, existe um baixo nível de IgM que é explicado pela cronicidade das lesões (14), nos cistos há

um aumento na presença de IgA em relação aos granulomas, sendo estas bastante presentes nas células que formam a parede cística (14), fato que talvez se deva a sua origem seromucosa. No líquido citrino podem ser identificadas a presença de IgA, IgG e IgM em níveis significativos (11,14).

Svetcov et alli (16) em um estudo realizado com dez pacientes portadores de lesões apicais agudas realizou análise sérica de imunoglobulinas desses indivíduos, tentando buscar uma explicação para o rápido edema que se estabelece com os pacientes portadores dessas patologias, em seu estudo não foi identificado aumento acima dos níveis normais, exceto para IgE, sugerindo uma reação de hipersensibilidade imediata. Em estudo semelhante anteriormente realizado, Keudell et alli (5) também não observaram aumento nos níveis séricos de IgG e IgM, contudo selecionaram pacientes com doenças pulpares a periodontais sem distinção entre agudas e crônicas. Entre os novos pacientes por eles utilizados somente dois apresentavam lesões crônicas de periápice, sendo a grande maioria portadora de pulpíte aguda. Entretanto, componentes imunes celulares e humorais são suspeitos de passar através da interface do tecido a serem possíveis de atuar como estimuladores não específicos ou antigênicos de efetores imunes celulares (3).

Devemos ainda considerar a possibilidade de componentes séricos atuarem na patogênese de lesões apicais (12), partindo da situação clínica de um canal mal obturado, componentes séricos podem penetrá-lo e sofrer modificações resultando na indução de patologias periapicais, sendo importante determinar quando esses componentes séricos desnaturados têm capacidade de induzir um reconhecimento auto-imune ou ter alguma relação com a patogênese das lesões (12).

Material e Métodos

Inicialmente foram selecionados oito pacientes que apresentassem lesão apical crônica com diagnóstico radiográfico e sem nenhuma forma de tratamento prévio. Após, estes eram submetidos a um inventário de saúde para averiguar pato-

logias ou condições que pudessem causar ativação do sistema imunológico. Em caso de existir este fato esses pacientes eram dispensados porque os antígenos presentes nas lesões apicais não foram identificados, logo a análise sérica das imunoglobulinas era inespecífica e a sensibilização do sistema imune por outros meios provocaria resultados adversos para a pesquisa.

A seleção não levou em consideração sexo ou idade das pessoas, contudo cabe salientar que o indivíduo mais jovem era de 25 anos e o mais senil de 66 anos.

A triagem e anamnese foi realizada junto a Disciplina de Endodontia da Faculdade de Odontologia (FO) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Dando prosseguimento, os pacientes eram encaminhados a Faculdade de Farmácia (FF) da UFRGS, devendo comparecer ao Laboratório de Análises Clínicas em jejum. Foram coletados 5ml de sangue sem anticoagulante de cada paciente. A contagem de IgG, IgA e IgM foi realizada por turbidimetria e a contagem sérica de IgE foi obtida por radioimunodifusão.

Os dados coletados foram reunidos sob forma de tabela e posteriormente foi aplicado análise estatística e comentários a respeito dos resultados obtidos.

Discussão e Resultados

A afirmação de que as lesões apicais são, na realidade, uma forma de continuidade das patologias pulpares seja devido a ser o periápice a única zona de tecido vivo com capacidade reacional seja devido aos produtos agressivos produzidos pela necrose pulpar (9,12,14), é uma verdade universalmente aceita e com a qual nós concordamos. A presença de células envolvidas no processo imune é uma constante nas reações inflamatórias periapicais (1,2,7,9,18) e a evolução dessa situação e ativação do sistema imune em nível local, com a presença de imunoglobulinas em lesões crônicas foi demonstrado (10,11,14). Permanece ignorada a capacidade dessas imunoglobulinas ultrapassarem o processo inflamatório local e difundirem-se em quantidades séricas significativas onde seriam capazes de causar alterações sistêmicas a distância mas acredita-se

que componentes imunes celulares e humorais são capazes de passar pela interface do tecido e servir como estimuladores não específicos ou antigênicos de efetores imunes celulares (3). Dentre os mediadores químicos envolvidos neste processo está a Interleucina-1 que possui receptores em diversos órgãos tais como o pâncreas, tecido ósseo, cérebro e fibroblastos (18) e a capacidade de sensibilização destes elementos pela interleucina, ou por outros mediadores químicos do processo inflamatório com condições de difundir-se no sangue, deve ser considerada.

A avaliação sérica de pacientes com alterações inflamatórias agudas foi realizada (5,16) e os valores séricos encontrados estavam dentro dos limites médios considerados normais exceto para IgE, sugerindo que as lesões periapicais agudas ocorrem como uma reação de hipersensibilidade. Os resultados por nós obtidos quando analisamos pacientes portadores de lesões crônicas também encontravam-se, na sua maioria, dentro dos limites normais, conforme os dados mostrados na tabela 1. Observamos que o paciente 1 tinha níveis acima da média para IgG e IgM, o paciente 6 para IgG, o paciente 7 para IgM e o paciente 8 para IgE.

Quando analisamos a média dos valores obtidos, que estão expostas na tabela 2, na tentativa de buscar a tendência central dos resultados, estas também encontram-se dentro dos valores médios

normais, exceto para IgE que foi pesquisada em somente três pacientes e apenas um apresentou valor aumentado, mas de tal maneira que foi suficiente para colocar a média fora do limite máximo. Os índices aceitos como mais baixos e mais altos para cada uma das classes de anticorpos foram considerados como controle para o grupo em estudo porque corresponde ao encontrado em indivíduos livres de doença.

TABELA 2
Médias aritméticas dos valores obtidos no grupo em estudo das imunoglobulinas

IgG	1579,62
IgM	209,37
IgA	296,62
IgE	154,0

Baseados nestes resultados, no fato de quase todos os pacientes apresentarem valores dentro dos limites normais e de não haver desvio da média, consideramos que as lesões apicais crônicas não são capazes de causar aumento acima dos níveis normais na quantidade sérica de imunoglobulinas. Buscamos, então, identificar nos pacientes que apresentavam variações acima dos limites os motivos destes aumentos, sabemos que os pacientes 1 e 7 atravessavam uma fase de agudização com dor do processo apical no momento da coleta de material

TABELA 1
Níveis séricos de Imunoglobulinas encontrados nos pacientes do estudo

Ig	IgG	IgM	IgA	IgE
Valores Séricos Normais	800-1800 mg/dl	60-250 mg/dl	90-450 mg/dl	Até 160 UI/ml
Paciente				
01	1968,0	409,0	322,0	—
02	1418,0	208,0	286,0	—
03	1410,0	167,0	246,0	—
04	1310,0	112,0	319,0	—
05	1450,0	109,0	366,0	—
06	2107,0	153,0	367,0	26,0
07	1714,0	393,0	242,0	29,0
08	1260,0	124,0	225,0	407,0

sérico e ambos apresentavam aumentados os níveis de IgM que é justamente a imunoglobulina mais relacionada a bacteremias (9), o paciente 1 ainda apresentou aumento no nível de IgG que é a mais sintetizada durante a resposta secundária (9). O paciente 8, que apresentou um nível bastante elevado para IgE, relatou episódios freqüentes de rinite alérgica, ora, IgE é justamente a imunoglobulina relacionada a resposta alérgica e a reações de hipersensibilidade (9).

Contudo, entendemos que distúrbios podem ser causados desde que

imunoglobulinas tenham sido produzidas por estímulo da alteração inflamatória de periápice e aquelas sejam capazes de ultrapassar a interface do tecido limitante da lesão. Estudos complementares devem ser realizados buscando identificar claramente os antígenos existentes nesta classe de patologias e se pacientes com problemas de infecção focal ou situações inflamatórias que parecem simples e no entanto são de complicada solução apresentam alterações nos níveis séricos de imunoglobulinas e se há relação com os problemas dentários deste paciente.

Agradecimentos

Nós agradecemos a Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial ao Laboratório de Análises Clínicas e ao Prof. Paulo Saraiva pela abertura dos caminhos que tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao Prof. João Antônio Neto Caminha, que gentilmente realizou a análise estatística dos dados.

Ao CNPq pelo financiamento do projeto através de Bolsa de Iniciação Científica.

Referências Bibliográficas

1. ARAÚJO, N.S. & ARAÚJO, V.C. *Patologia Bucal*. São Paulo: Artes Médicas, 1984. 239p.
2. DE DEUS, Q.D. *Endodontia*. 4 ed., Rio de Janeiro, Medsi, 1986, 545 p., Cap. 7 Alterações patológicas do periápice, p. 161-194.
3. FOTOS, P. & LEWIS, D. & GERENCSE, M.A. Cytotoxic and immunostimulatory effects of bacteroides cell products. *J. Oral Pathol & Med*, v. 19, n. 8, p. 360-366, set., 1990.
4. GUYTON, A. *Tratado de Fisiologia Médica*, 8 ed. Rio de Janeiro, Guanabara & Koogan, 1992, 864 p., Unidade VI, Células Sangüíneas, Imunidade e coagulação do sangue, cap. 34, Resistência do organismo a infecção: II - Imunidade e alergia, p. 327-334.
5. KEUDELL, J. & POWELL, G. & DIEMER, R. & MACOMB, I. & ST. LOUIS, M. Humoral antibodies to anaerobic bacteria isolated from patients with pulp-periodontal diseases, *Oral Surg*, v. 53, n. 2, p. 194-197, fev., 1982.
6. KOPP, W. & SCHARING, R. Differentiation of lymphocyte subpopulation, Macrophages and HLA-DR restricted cells of apical granulation tissue, *J of Endodontics*, Baltimore, v. 15, n. 2, p. 72-75, fev., 1989.
7. LUKIC, A. & ARSENIJEVIC, N. & VUJANIC, G. & RAMIC, Z. Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristic of the lesions, *J of Endodontics*, Baltimore, v. 16, n. 3, p. 119-122, mar, 1990.
8. NISHIDA, O. & OKADA, H. & KAWAGOE, K. & TOKUNAJA, A. & TAMHATA, H. & AONO, M. & YOKOMIJO, I. Investigation of homologous antibody to an extract of rabbit dental pulp. *Arc. Oral Biol*, v. 16, p. 733-749, julho, 1971.
9. PAIVA, J.G. & ANTONIAZZI, J.H. *Endodontia - Bases para a prática clínica*. 2 ed. São Paulo, Artes Médicas, 1991, 886 p., Seção I Estudo das alterações pulpare e periapicais. Diagnóstico. Cap. 4 Etiologia das alterações periapicais p. 77-90.
10. PULVER, W.H. & TAUBMAN, M.A. & SMITH, D.J. Immune components in human dental periapical lesions, *Archs of Oral Biol*, v. 23, n. 6, p. 435-443.
11. RIOTT, I. & LEHNER, T. *Immunology of oral diseases*, Londres, 1981, Blackwell Scientific Publications.
12. SCHINODA, S. & MURAIJAMA, Y. & OKADA, H. Immunopathological role of pulpal tissue components in periapical pathosis. I. Detection of new antigens in modified dog pulpal extracts. *J of Endodontics*, v. 12, n. 9, p. 388-395, set., 1986.
13. SPATAFORE, C. & GRIFFIN, J. & KEYES, G. & WEARDEN, S. & SKIDMORE, A.E., Periapical biopsy report: An analysis over a 10 year period, *J of Endodontics*, Baltimore, v. 16, n. 5, p. 239-241, maio, 1990.
14. STASHENKO, P. The role of the immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Endod Dent Traumatol*, v. 6, n. 3, p. 89-96, jun, 1990.
15. STASHENKO, C. & YU, S.M. T Helper and T Suppressor cell reversal during the development of induced Rat periapical lesions, *J Dent Res*, v. 68, n. 5, p. 830-834, maio, 1989.
16. SVETCOV, S.P. & DE ANGELO, J.L. & McNAMARA, T. & NEVIUS, A.J. Serum immunoglobulins levels and bacterial flora in subjects with acute oro-facial swellings. *J of Endodontics*, v. 9, n. 6, p. 233-235, jun, 1983.
17. TORABINEZAD, M. & WALTON, R. & OGILNCI, A. *Patologia periapical*. In INGLE, J.I. *Endodontia*, 3 ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 1989, 737 p., Cap. 8, p. 359-380.
18. TROWBRIDGE, H.O. Immunological aspects of chronic inflammation and repair, *J. of Endodontics*, Baltimore, v. 16, n. 2, p. 54-61, fev, 1990.