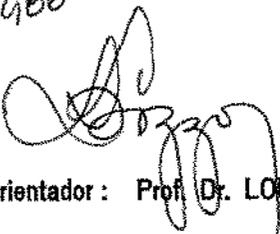


HANNAH CARMEM CARLOS RIBEIRO SILVA, C. D.

LESÕES PERIAPICAIS CRÔNICAS. ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE ASPECTOS HISTOLÓGICOS
E FENÔMENOS IMUNOLÓGICOS

*Corrigida segundo as
sugestões da Comissão
Examinadora do Concurso de Mestrado.
Piracicaba, 17 de fevereiro de 1986*


Orientador: Prof. Dr. LOURENÇO BOZZO

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campi-
nas, para obtenção do grau de
Mestre em Biologia e Patologia
Buco-Dental.

PIRACICABA
1985

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

"Aplica o teu coração ao ensino,
e os teus ouvidos às palavras
do conhecimento".

Provérbios 23:12.

Aos meus pais,

Evaldo e Carmem Izabel,

pelo amor e incentivo,

e aos meus irmãos,

Helvio,

Helbe e

Helayne.

Ao Prof. Dr. LOURENÇO BOZZO, Titular de Patologia
da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP,
pela orientação e transmissão de conhecimentos,

os meus agradecimentos.

À Fundação de Auxílio à Pesquisa
do Estado de São Paulo (FAPESP),

pela concessão da bolsa de estudo.

Ao Prof. Dr. LUIZ VALDRIGHI,
ao Prof. Dr. OSLEI PAES DE ALMEIDA,
ao Prof. Dr. MÁRIO ROBERTO VIZIOLI,
ao Prof. Dr. APARECIDO DO NASCIMENTO,
ao Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY,
ao Prof. Dr. CELSO PAULINO DA COSTA,
ã Prof.^a IVANY DO CARMO GUIDOLIN GEROLA,
ao Prof. NORMAN RIBEIRO SILVA,
ã Prof.^a SÔNIA MARIA DE STEFANO PIEDADE,
aos Técnicos ANTONIO KERCHES DE CAMPOS e PEDRO DUARTE NOVAES
e ã Secretária MARIA HELENA VASCONCELOS PERON,
ao Sr. ADÁRIO CANGIANI,
ãs colegas e amigas, FLORIPES MARIA D'AVILLA DE MORAES, MARIA
HELENA HENRIQUE DOS SANTOS, MARISA VICENTI MARCHI e VERA AUN,
ã MARIA DA PENHA SILVA e MARIA PEREIRA DA SILVA
aos colegas de Pós-Graduação,
aos pacientes anônimos,
a todos que, direta ou indiretamente, tiveram participação na
elaboração deste trabalho,

os meus agradecimentos.

ÍNDICE

	p.
Capítulo I	
INTRODUÇÃO	2
 Capítulo II	
PROPOSIÇÃO	25
 Capítulo III	
MATERIAL E MÉTODO	27
 Capítulo IV	
RESULTADOS	35
 Capítulo V	
DISCUSSÃO	48
 Capítulo VI	
CONCLUSÃO	58

Capítulo VII

RESUMO 60

Capítulo VIII

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 62

ANEXOS 74

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Na atualidade, com o progresso da Imunologia, inúmeras pesquisas têm sido feitas sobre a participação dos eventos imunológicos nas estruturas da cavidade bucal, particularmente na etiologia das lesões da mucosa bucal, da sua participação na inflamação pulpar e na evolução e destruição das estruturas alveolares do sistema periodontal. A agressão às estruturas dentais por agentes físicos, químicos e bacterianos, isolados ou inter-relacionados, determina diferentes tipos de lesões ao complexo dentina-polpa que, se não forem tratadas a tempo, levarão à instalação da necrose ou gangrena pulpar. Os produtos tóxicos da decomposição pulpar, constituídos de ptomains, como a putrescina e a cadaverina, além da amônia, gás sulfídrico, substâncias graxas e outros, exercem ação irritante sobre os tecidos periapicais, além de microrganismos com suas toxinas e enzimas (LEONARDO e colabs., 1982).

ZELANTE e colabs. (1980) comprovaram a presença e evolução de uma barreira celular de proteção pulpar, através de culturas bacteriológicas de material colhido em diversos níveis do tecido inflamado, concluindo ser indiscutível o papel dos linfócitos T sensibilizados na evolução do processo inflamatório no sistema polpa/periápice.

Rompidas as barreiras do complexo polpa/periápice com a diminuição do processo inflamatório pulpar para o

periápice, originam-se as periocopatias ou lesões periapicais (HIZATUGU & VALDRIGHI, 1974).

Quando a inflamação atinge o periápice, o ligamento periodontal é comprometido, podendo, radiograficamente, aparecer ligeiramente espessado, caracterizado clinicamente por dor espontânea localizada, dente sensível ao toque e com ligeira extrusão. Histologicamente, é representado por hiperemia, edema proveniente de exsudação serosa, infiltrado de neutrófilos, podendo ocorrer maior ou menor desintegração das fibras periodontais; esse quadro é denominado de pericementite ou periodontite apical aguda. Persistindo o quadro, ela poderá evoluir para um abscesso caracterizado pela lise de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos, associados à desintegração tecidual, resultando em pus. Ao evoluir para o granuloma, a sensibilidade dolorosa tenderá a desaparecer, sendo este, na maioria das vezes assintomático (SHAFER e colabs., 1979; LEONARDO e colabs., 1982).

O granuloma é um processo reacional caracterizado por tecido de granulação cuja finalidade, como barreira, é neutralizar os produtos tóxicos e antigênicos lançados para além do forame apical, podendo permanecer assim durante anos (HIZATUGU & VALDRIGHI, 1974; LEONARDO e colabs., 1982). Histologicamente, os granulomas podem ser denominados simples e epiteliados, quando ocorre proliferação de restos epiteliais de Malassez, ou remanescentes da bainha epitelial de Hertwig. Nos cortes histológicos, podem ser vistos os principais compo

entes de um tecido de granulação caracterizado por significativa população fibroblástica, proliferação de angioblastos, infiltração variável de linfócitos, plasmócitos e histiócitos, com envolvimento de fibras colágenas, configurando uma cápsula. A presença dos restos epiteliais de Malassez proliferados caracteriza a forma epiteliada, geralmente vistos sob a forma de "ilhotas ou cordões epiteliais", as quais poderão dar origem aos cistos periapicais. Há, ainda, a presença das células espumosas (macrófagos repletos de material lipóide), em consequência da degeneração gordurosa da região, que podem levar à formação de cristais de colesterol (BHASKAR, 1966; SELTZER, 1971; HIZATUGU & VALDRIGHI, 1974; PAIVA & ALVARES, 1979; YANAGISAWA, 1980; De DEUS, 1982; LEONARDO e colabs., 1982; TORABINEJAD, 1983; PAIVA & ANTONIAZZI, 1983).

O cisto periapical é uma lesão inflamatória crônica que se desenvolve após um período relativamente prolongado, podendo, em algumas ocasiões, sofrer exacerbações agudas e se transformar em abscesso. A razão da exacerbação ainda não é conhecida, podendo ser resultante de uma baixa de resistência do indivíduo, ou mesmo do aumento de virulência de determinados microrganismos (CATANZARO-GUIMARÃES & ALLE, 1973; SHAFER, 1979; PAIVA & ALVARES, 1979; HIZATUGU & VALDRIGHI, 1974; LEONARDO e colabs., 1982; PAIVA & ANTONIAZZI, 1983; MORAES, 1984).

Histologicamente, os cistos são cavidades patológicas revestidas de epitélio, encerrando no lúmen, material

fluido, semi-fluido ou sólido. O tecido conjuntivo que circunda o epitélio usualmente contém um infiltrado inflamatório de plasmócitos, linfócitos, macrófagos e os eosinófilos, células pseudo-xantomatosas, focos de degeneração mixomatosa e projeções epiteliais em suas paredes. Podem também estar presentes corpúsculos de Rushton.

Os aspectos clínico e macroscópico do granuloma e cisto periapical no momento da extração foram conceituados por LYONS e colabs. (1970), como uma cápsula aderida a raiz, ou uma cápsula mole firmemente aderida a raiz, ou ainda, como uma cápsula macia facilmente desprendida durante a extração e/ou uma cápsula do tipo hemorrágico.

MORAES (1984) realizou um levantamento das porcentagens de cistos e granulomas descritos por diversos autores no período de 1954 a 1976, mostrando a grande variação na ocorrência dos diagnósticos (6% a 54% em granulomas e 46% a 93% em cistos) dessas lesões. A própria autora encontrou uma relação de 41% de granulomas e 33% de cistos. Essa discrepância, nos resultados das diversas pesquisas, provavelmente se deva à falta de padronização dos exames histológicos e à manipulação cirúrgica com perda do conteúdo cístico e de grande parte do forramento epitelial (LANGELAND e colabs., 1977).

Radiograficamente, o granuloma apresenta-se como uma imagem radiolúcida, muitas vezes idêntica à imagem do cisto periapical. No cisto, pode aparecer uma delgada linha radiopaca, envolvendo a periferia da área radiolúcida, signi-

ficando uma reação do tecido ósseo a uma massa expansiva de crescimento lento. A radiografia é, sem dúvida, um complemento indispensável para a avaliação da presença de patologias periapicais, no envolvimento das estruturas e na extensão destrutiva do processo, mas para o diagnóstico preciso das lesões periapicais, isso só pode ser feito através da observação microscópica (LINEMBERG e colabs., 1964; LALONDE & LUEBKE, 1968; BOZZO & BOSCOLO, 1974; CASATI-ALVARES e colabs., 1979; SHAFER e colabs., 1979; NATKINS e colabs., 1984).

As áreas periapicais radiolúcidas são usualmente diagnosticadas como cistos, granulomas ou abscessos periodontais (LINEMBERG e colabs., 1964); no entanto, nem todas as radiotransparências e radiopacidades, na região apical, são decorrentes de uma lesão pulpar, podendo haver outras condições patológicas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, tais como: Doença de Paget, Granuloma Eosinófilo, Doença de Hand-Schüller-Christian, Displasia Fibrosa, Cemento ma (na sua fase osteolítica), Granuloma de Células Gigantes e as Neoplasias Malignas. Até os acidentes anatômicos podem confundir o clínico desavisado (SIMON, 1976; De DEUS, 1982).

Qualquer processo patológico, em desenvolvimento no organismo, dificilmente, durante sua evolução, deixará de envolver o sistema imune (BRANDTZAEG, 1973).

As reações imunitárias são as responsáveis pela proteção específica do indivíduo; no entanto, dependendo da natureza e da persistência do estímulo imunogênico, como

também da capacidade de reação do organismo, há uma manifestação de quadros clínicos os mais variados que, em geral, são deletérios para o organismo (ZELANTE, 1980).

GELL e colabs. (1975) classificaram as reações imunitárias que ocorrem nos indivíduos em quatro tipos, sendo os três primeiros dependentes de anticorpo (Ac) e o quarto dependente de imunidade celular:

a. Hipersensibilidade do Tipo I ou Reação Anafilática;

b. Hipersensibilidade do Tipo II ou Reação Citotóxica;

c. Hipersensibilidade do Tipo III ou Reação de Arthus;

d. Hipersensibilidade do Tipo IV ou Reação de Hipersensibilidade Tardia.

a. Reação do Tipo I - Anafilática

A anafilaxia pode ser sistêmica ou local. Sistêmica, quando o antígeno (Ag) é introduzido por via intravenosa; local quando introduzido localmente através da pele e mucosa, dependendo da via de introdução do Ag ou alérgeno.

Os Ac envolvidos pertencem à classe das imunoglobinas E (IgE), anteriormente denominadas reagínicas ou Ac reagínicos; algumas propriedades reagínicas têm sido atribuí

das também a certas subclasses de imunoglobulinas G (IgG). Essas imunoglobulinas, que estão presentes no soro, têm a propriedade de se fixar às células que possuem receptores específicos para IgE, como mastócitos e basófilos (CATANZARO-GUIMARÃES & ALLE, 1973).

Uma parte dos plasmócitos que produzem imunoglobulina E (IgE) no organismo sensibilizado, entra na circulação, drenando para os tecidos através dos capilares, fixando-se às células que têm receptores específicos para IgE. Estes Ac se fixam à célula pela porção Fc da molécula, sendo indispensáveis duas moléculas de IgE em situação bem próxima para que a reação seja desencadeada, quando o Ag sensibilizante vier a ser novamente introduzido (FERRI e colabs., 1979).

O IgE é um anticorpo homocitotrópico, isto significa que se liga apenas às células da mesma espécie animal ou de espécies filogeneticamente muito próximas entre si.

Os principais mediadores químicos responsáveis pelas manifestações clínicas e dos fenômenos anafiláticos, nos humanos, são a histamina e a bradicinina (SRS-A). Ao nível dos tecidos, a histamina se localiza principalmente nos grânulos dos mastócitos, no sangue, ao nível de basófilos e plaquetas. As principais células, alvo nas reações anafiláticas, são: mastócitos, plaquetas e polimorfonucleares basófilos (CATANZARO-GUIMARÃES & ALLE, 1973).

Nas lesões periapicais, os fenômenos imunopatológicos desempenham importante papel. As pesquisas de TOLLER

(1966) indicam que plasmócitos, localizados na parede fibrosa, que alcançam a cavidade cística, secretam gamaglobulina, difundindo-se ativamente pelo epitélio. Isso foi confirmado em trabalho realizado por MORSE e colabs. (1973), usando eletroforese com gel de poliacríamida de 56 lesões periapicais de humanos pelo diagnóstico diferencial entre granulomas e cistos; e, de fato, a eletroforese do líquido demonstrou intensa mobilidade gama.

b. Reação do Tipo II - Citotóxica

Neste tipo de hipersensibilidade, o Ac é dirigido contra um constituinte normal da membrana celular, ou contra substâncias que se incorporam à superfície da membrana. A reação do Ac contra o Ag, representado por um constituinte normal ou por substâncias que se incorporam à superfície celular, termina por desencadear destruição da própria célula.

O Ac envolvido pertence usualmente às classes da imunoglobulina M (IgM) e IgG, sendo as lesões, de um modo geral, dependentes da fixação ou ativação do sistema de complemento ou de certos tipos de células mononucleares, tais como, os linfócitos T e B. Os tecidos normais são alterados em tal magnitude, que não são mais reconhecidos como próprios ("non-self"), tomando características de novos determinantes imunogênicos (CATANZARO-GUIMARÃES & ALLE, 1973; FERRI e colabs.,

1979, ZELANTE e colabs., 1980).

MORSE realizando trabalho de revisão considerou várias substâncias químicas, entre elas componentes do arsenal clínico e terapêutico do endodontista, as quais por si sós, ou quando acopladas a uma base proteica dos constituintes normais do tecido pulpar (haptenos), poderiam desencadear uma reação inflamatória com as mesmas características observadas num processo infeccioso. Elas agiriam como imunógenos ou como haptenos, estimulando o processo imunitário no tecido pulpar e, na região periapical, alterando profundamente as estruturas normais do tecido pulpar, levando-as a adquirir novas caracterís-ticas antigênicas, induzindo a formação de anticorpos citotóxicos, ou seja, auto-anticorpos.

BLOCK e colabs. (1977) demonstraram que a polpa extirpada em cães, alterada pela mistura de pasta de formocresol; eugenol e Rickert's da Kerr, e com o formol, inoculada no mesmo animal, provoca a formação de Ac e de imunidade celular contra a mistura ou contra os tecidos pulpare normais. Ainda não se sabe que tipo de reação isso causaria no homem, mas é fácil extrapolar, quando é conhecido que várias substâncias, potencialmente imunogênicas, são usadas como curativos de demora e na obturação de condutos nos tratamentos endodônticos, e que, em muitos frequentemente ocorre extravasamento periapical (MORSE, 1977; ZELANTE e colabs., 1980).

c. Reação do Tipo III - Reação de Arthus

Na hipersensibilidade do tipo III, a reação do Ag com o Ac forma imunes complexos que provocam danos aos te ci do s. É uma condição patológica ou estado experimental pro du zi do pela formação, na circulação, de complexos entre Ag solú ve is e seus Ac correspondentes.

A patologia da lesão tecidual é explicada pela elevada deposição de imunocomplexos ao nível das ar ter í o l a s, onde fixam completamente pela via normal gerando potentes me di ad o r es inflamatórios no local.

O resultado final da ativação do complemento se r ã o aumento da permeabilidade vascular local e a atração de grande contingente de granulócitos, neutrófilos para o local da deposição dos imunocomplexos. Quando fagocitam esses im un o co m pl e x o s, os granulócitos neutrófilos liberam enzimas l i s o m a i s que destroem localmente os tecidos, provocando vas cu l i t es necrótico-hemorrágicas, típicas de hipersensibilidades pro vo ca d a s pelos complexos imunes. Para que ocorra esse tipo de hipersensibilidade, é necessário que o Ac seja do tipo pre ci pi t a n t e e fixe complemento.

Foi demonstrado por HAUSMANN e colabs. (1973) e RAIZE e colabs. (1974), que Ac e complemento podem levar a fatores que estimulem a reabsorção óssea.

A atuação da Reação de Arthus, no desenvolvimento das lesões periapicais, é ainda conflitante. MORTON e

colabs. (1977) examinaram lesões periapicais de 26 pacientes pela técnica da imunofluorescência, para detectar IgG, IgA, IgM, C₃ e albumina anti-humana. Imunes complexos foram encontrados em apenas um paciente, que estava em tratamento para Lúpus eritematoso, não sendo encontrados nos 25 pacientes restantes. Este achado possibilitou sugerir que imunes complexos são características infreqüentes nas doenças periapicais e que não desempenham importante papel na patogênese dos eventos inflamatórios destas lesões.

Na verdade, muitos experimentos sugerem que imunes complexos têm o potencial de criar muitas mudanças radiográficas e histológicas observadas nas periodontites apicais. Para que imunes complexos sejam generalizados ao periápice dos dentes, antígenos e outros Ac circulantes ou células sintetizando Ac (plasmócitos), podem estar presentes simultaneamente. Grandes quantidades de plasmócitos, assim como muitos outros elementos inflamatórios, estão presentes nas lesões periapicais crônicas (MORSE e colabs., 1975).

KUNTZ e colabs. (1977) acreditam nessa participação. Biópsias de lesões periapicais, de 48 pacientes, foram examinadas pela técnica de imunofluorescência para os conjugados humanos IgG, IgA, IgM, C₃, C₄ e C₃a proativador. Este experimento sugeriu que reações, envolvendo C₃, teriam um papel importante na formação das lesões periapicais. Devido ao domínio de IgG nas lesões periapicais, a qual pode participar na ativação do complemento, a mudança pode favorecer a fixação

do complemento, e o IgG pode interromper a homeostasia imune local, com agravamento e perpetuação de um processo inflamatório.

SELTZER (1971) descreve, como fonte de Ag, substâncias microbianas, resíduos medicamentosos, químicos ou alterações de componentes próprios do organismo, decorrentes de canais radiculares não obturados ou pobremente obturados. De qualquer forma, novas observações devem ser realizadas, para que se comprove realmente até que ponto uma conduta terapêutica poderia sensibilizar o organismo, de modo a tornar possível o desencadeamento de tal tipo de reação (ZELANTE e colabs., 1980).

d. Reação do Tipo IV - Hipersensibilidade Tardia

Definindo de forma simplista, seria a reatividade a antígenos específicos por meio de linfócitos timo dependentes.

A reação de hipersensibilidade tardia não depende de Ac circulante. A transferência deste estado, de um indivíduo sensível a outro, só pode ser efetuada através de células linfóides viáveis, e que é denominada de sensibilidade adotiva. Nos seres humanos e nos macacos, a transferência pode ser feita através de um fator extraído dos linfócitos T, denominado Fator de Transferência. Da mesma forma que os Ac, o

fator de transferência tem especificidade pelo antígeno que estimulou sua formação.

Este tipo de hipersensibilidade é encontrado principalmente nas reações alérgicas a agentes infecciosos, como vírus, bactérias, fungos, e a substâncias químicas simples, provocando a assim chamada hipersensibilidade de contato (CANTANZARO-GUIMARÃES & ALLE, 1973; FERRI e colabs., 1979).

Dependendo da natureza da substância imunogênica, grande número de linfócitos T poderá ser sensibilizado. A continuidade de sua aplicação induz a uma reação inflamatória no local de sua penetração, caracterizada pela presença de linfócitos típicos com pequeno número de plasmócitos. O linfócito sensibilizado, na presença do imunógeno específico, libera uma série de fatores responsáveis pela intensificação do processo inflamatório, pelo aumento da fagocitose e, inclusive, pela ativação de osteoclastos (MOTTA, 1977; FERRI e colabs., 1979; ZELANTE e colabs., 1980).

Qualquer processo inflamatório crônico, geralmente, é caracterizado pela presença de um infiltrado linfoplasmocitário. A polpa não foge à regra, no entanto, a natureza química de uma droga utilizada nessa polpa, pode desencadear um processo, estimulando a predominância no infiltrado inflamatório de linfócitos T (ZELANTE e colabs., 1980).

ZELANTE e colabs. (1979) comprovaram a evolução e a presença de uma barreira celular de proteção pulpar, através de culturas bacteriológicas de material colhido em di

versos níveis do tecido inflamado, concluindo ser indiscutível o papel de linfócitos T sensibilizados na evolução do processo inflamatório no sistema polpa/periápice, não podendo, no entanto, deixar de ser especulado qual seria a participação dos componentes liberados por essas células na reabsorção óssea periapical.

CYMERMAN e colabs. (1984) demonstram a presença de uma subpopulação de linfócitos T em seis das sete lesões periapicais coradas com o anticorpo "monoclonal", que foi positiva para o supressor citotóxico T e linfócito indutores de T helper. Apesar de não haver por parte dos autores uma preocupação quantitativa nos achados, eles concluíram: que a presença dessa subpopulação de linfócitos T, nas lesões periapicais crônicas, atuaria regulando a produção de imunoglobulinas pelos plasmócitos. As células T helper proporcionariam um aumento à resposta imune através da estimulação dos linfócitos B, diferenciando plasmócitos maduros secretores de Ac. As respostas imunes seriam diminuídas pela ação das células supressoras T, regulando uma baixa da produção de anticorpos pelos plasmócitos, exercitando a influência negativa sobre os precursores dos linfócitos T, que se tornam células citotóxicas T. Essas células citotóxicas T têm como função a lise de células infectadas pelos antígenos, não reconhecidas como próprias, principalmente em viroses.

Substâncias, como bactérias e tecido alterado do hospedeiro, são antígenos potencialmente capazes de ini-

ciar uma reação imunológica nos tecidos periapicais, via sistema de canais radiculares, incluindo uma resposta imune humoral mediada por linfócitos B, plasmócitos e células, mediando respostas imunes através das ações dos linfócitos T e de suas linfocinas (ROSENGREN, 1962; NISHIDA e colabs., 1971).

Com a contínua produção de substâncias antigênicas que saem dos canais radiculares, as lesões periapicais podem ser mantidas. Os linfócitos sensibilizados, em contato com materiais antigênicos, produzem linfocinas, que são capazes de recrutar outras células inflamatórias, ativando-as e mantendo-as dentro do sítio (STITES e colabs., 1982). Além disso, os linfócitos T regulam a produção de imunoglobulinas através dos plasmócitos. As células T helper aumentam a resposta imune pela estimulação dos linfócitos B, para diferenciar através de plasmócitos, secretando Ac completamente maduros. Células T helper também estimulam precursores para linfócitos T, que se tornam células citotóxicas. As células citotóxicas T têm como função a lise de células infectadas por antígenos não próprios (non-self), particularmente em viroses.

Depois da formação dos dentes nos maxilares, alguns remanescentes da bainha epitelial de Hertwig persistem no ligamento periodontal e numerosos processos fisiológicos e condições patológicas foram a eles associados, incluindo cementogênese, formação de dentina, prevenção de anquiloses, reabsorção de cimento e osso alveolar, formação de bolsas periodontais e cistos periapicais (McCONNELL, 1921; HILL, 1930; LÖE

& WAERHAUG, 1961; TORABINEJAD, 1983).

O estabelecimento e a progressão da lesão pulpar, a inflamação, estender-se-ã aos tecidos periapicais, via canal radicular. Comumente, como resultado de uma lesão periapical, temos a característica comum do granuloma com infiltrado crônico de células e presença de numerosos mastócitos, plasmócitos e linfócitos (MATHIESEN, 1973; PULVER e colabs., 1978; YANAGISAWA, 1980). O aumento do número de mastócitos dentro da lesão, indica que reações alérgicas de hipersensibilidade imediata podem ser importantes na patogênese dos granulomas periapicais (MATTHEWS & MASON, 1983).

A detecção de imunoglobulinas, em lesões periapicais crônicas, tem sido repetidamente realizada por diferentes autores, em diferentes partes do mundo.

YANAGISAWA (1980), examinando histologicamente 70 granulomas periapicais, observou que, em todos, havia uma marcante infiltração linfocitária, encontrada mais frequentemente em casos com tratamento endodôntico. A infiltração de plasmócitos foi mais freqüente quando havia comunicação pulpar (dentes sem tratamento). Destas lesões, 26 granulomas foram cortados por congelação, e as secções foram coradas com conjugado anti-soro humano IgG, IgA, IgM, IgE, a fração do complemento C₃ e fibrinogênio (Fib). O IgG e IgA foram encontrados em 25 das 26 lesões observadas e IgM, em 24 destas lesões. O IgE, C₃ e Fib foram encontrados numa porcentagem de 67%, 50% e 82% dos espécimes, respectivamente. Fluorescência foi observa

da em células semelhantes a plasmócitos para IgG, IgA, IgM e IgE, no tecido conjuntivo para IgG, IgA, IgM, C₃ e Fib. Isto sugere que diversos tipos de reações imunológicas participam potencialmente durante o processo de inflamação nos granulomas periapicais.

É comum afirmar que, em lesões inflamatórias, as células contendo IgG são predominantes sobre IgA e IgM, com exceção de superfície de mucosas. Assim como YANAGISAWA (1980), outros autores, examinando lesões periapicais crônicas, através da técnica da imunofluorescência, usando os anti-soros IgG, IgA e IgM, chegaram à mesma conclusão (NAIDORF, 1975; KUNTZ e colabs., 1977; MORTON e colabs., 1977; PULVER e colabs., 1978; JOHANNESSEN e colabs., 1981).

JONES & LALLY (1980) também demonstraram a síntese *in vitro* de IgG e IgA em lesões periapicais sem detectar a síntese de IgM.

TOLLER (1971), observando a população plasmocitária da parede fibrosa das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM, encontrou maior concentração para IgA e a menor para o tipo IgM; ao observar o líquido cístico através de imunoeletroforese, encontrou as mesmas imunoglobulinas observadas nos plasmócitos e a mesma concentração.

PULVER e colabs. (1978), usando a técnica de imunofluorescência em granuloma, detectaram IgG (70%), IgA (14%), IgM (4%) e IgE (10%) nas células observadas que continham imunoglobulinas. Desta forma, o tecido periapical pode

conter os componentes necessários para uma resposta imunopatológica do hospedeiro. Essas respostas podem participar do desenvolvimento da patogênese periapical.

Não existem dúvidas de que restos de células e piteliais estejam presentes em todos os cistos e em alguns granulomas, e há a possibilidade de que reações imunológicas ajudem a iniciar cavidades na proliferação do epitélio de lesões periapicais crônicas, e a destruir esse mesmo epitélio após o tratamento de canal (TORABINEJAD, 1983). A presença de imunoglobulinas, como tem sido demonstrado em vários trabalhos, evidencia que reações imunológicas são significantes na patogênese destas lesões (MATTEWS e MASON, 1983).

A patogênese do cisto periapical não é inteiramente conhecida, e teorias, não completamente satisfatórias, têm sido sugeridas.

GRUPE e colabs. (1967) sugerem que o fator etiológico, para a ativação de células epiteliais, seria um sistema onde houvesse baixo teor de O_2 e alta tensão de CO_2 , iniciando assim a proliferação epitelial, sendo tais condições encontradas nas inflamações crônicas. MALASSEZ foi o primeiro a citar, em 1885, que os remanescentes da bainha epitelial de Hertwig proliferavam quando eram estimulados. FRITHIOF & HÄGG-GLUND (1966) afirmaram que, apesar de a inflamação crônica poder estimular a proliferação do epitélio, ela também poderá levar a uma ulceração e desintegração desse epitélio. Apesar de não existirem dúvidas acerca da participação dos restos e-

piteliais de Malassez na formação dos cistos periapicais, várias teorias têm sido propostas e três delas prevalecem: a Teoria da Quebra ou Degradação, a Teoria de Cavitação Purulenta e a Teoria Imunológica. Destas teorias descritas em MORAES (1984), a que mais de perto interessa à presente pesquisa é a Teoria Imunológica. E é sobre ela que são colocados os argumentos descritos a seguir.

. Teoria Imunológica

Atualmente, como consequência da evolução dos conhecimentos científicos, os pesquisadores têm procurado esclarecer várias manifestações observadas durante o transcurso das pulpopatias e periocopatias, através de fenômenos imunológicos, possibilitando uma visão do papel que as manifestações imunológicas podem desempenhar (ZELANTE e cols., 1980).

Em 1983, TORABINEJAD propôs que as células epiteliais poderiam adquirir propriedades antigênicas de quatro formas diferentes:

A primeira forma, de os restos epiteliais adquirirem propriedades antigênicas, foi reconhecida por ODLAND & ROSS e por GIBBINS, em 1968. Essas células epiteliais migrantes, existentes no homem, mamíferos e anfíbios, podem fagocitar e digerir restos teciduais encontrados durante sua migração. Desta forma, os restos epiteliais proliferados podem in

gerir o material antigênico que sai continuamente do canal ra
dicular para os tecidos periapicais. Este material antigênico
(microrganismos, material obturador, substâncias irritantes,
toxinas bacterianas) e o carreador (células epiteliais) podem
ser reconhecidos como uma unidade antigênica e, desta forma,
desencadear uma reação imunológica.

A antigenicidade poderia ocorrer de uma segun
da forma: reação cruzada entre os antígenos do canal infecta-
do e dos canais não infectados, e dos restos celulares epite
liais proliferados. Isso ocorreria através de uma resposta i-
munológica mediada por células com as células epiteliais pro
liferadas, estimulando a produção de anticorpos, sendo esse o
mesmo mecanismo proposto para as ulcerações aftosas recorren
tes e a síndrome de Behcet.

A terceira hipótese seria que as respostas imu
nológicas que ocorrem dentro do epitélio proliferado não se-
riam necessariamente dirigidas contra as células, mas em dire-
ção aos produtos metabólicos. Estes produtos metabólicos pode
riam ser considerados como "non-self" e desencadear uma res-
posta imune.

A quarta e última hipótese propõe que, nos cis
tos periapicais, as células ou restos celulares já completa-
ram sua formação dental normal precocemente e sofreram um pro
cesso de alteração genética somática. À medida que esse fenô
meno ocorre nos restos celulares epiteliais, uma leve histo-
incompatibilidade pode vir a desencadear reações imunológicas.

auto-ímmunes.

O mecanismo pelo qual as células epiteliais adquirem antigenicidade ainda não foi definido, mas as reações imunológicas resultantes podem destruir a proliferação de células epiteliais e, então, facilitar a formação de um cisto periapical (TORABINEJAD, 1983).

O cisto radicular origina-se de um granuloma e é, genericamente, considerado que a linha de epitélio desses cistos é originada de restos celulares de Malassez, os quais encontram-se normalmente presentes, mas adormecidos, ao longo da membrana periodontal e são estimulados e proliferam como resultado da penetração de irritantes, provindo de uma doença pulpar (MOLYNEUX, 1964).

CAHN (1941) considerou que a reação inflamatória pode ser benéfica, porque, se fosse suficientemente forte, ela destruiria o epitélio, prevenindo a formação e contínuo aumento dos cistos.

Nos exames histopatológicos dos 27 cistos radiculares ou residuais observados por MOLYNEUX (1964), observou-se que, quando a inflamação era intensa, o epitélio estava deficiente ou ausente. A idade média dos pacientes com cistos inflamatórios foi de 33 anos, no entanto, a média dos pacientes com cistos não inflamatórios foi de 63 anos. À medida que um indivíduo envelhece, acredita-se que a eficiência geral do sistema imune é enfraquecida. Este fenômeno associado à suscetibilidade individual à formação dos cistos, pode explicar por

que somente algumas lesões, como granulomas, tornam-se cistos, quando o epitélio costuma estar presente na maior parte das vezes (TORABINEJAD, 1983).

OEHLERS (1970), fazendo um estudo de 168 lesões residuais deixadas deliberadamente *in situ*, após a extração dos dentes, observou que mais de 90%, incluindo provavelmente cistos, foram eliminados do organismo, depois que os agentes causais foram removidos.

O forramento epitelial dos cistos periapicais deve-se à proliferação dos restos epiteliais de Malassez que, em condições normais, estão inativos ao longo da membrana periodontal (MOLYNEUX, 1964; SUMMERS, 1974; TORABINEJAD, 1983).

Há possibilidade de que o epitélio proliferado nos granulomas periapicais se comporte como antígeno. Segundo TOLLER (1971), os plasmócitos localizados na parede fibrosa secretam gamaglobulina que alcança a cavidade cística, difundindo-se ativamente pelo epitélio. Ele admite que as células linfocitoides comumente encontradas na parede fibrosa representam uma reação imunológica contra o epitélio do cisto e que, nesse caso atuariam, como antígeno.

CAPÍTULO II

PROPOSIÇÃO

PROPOSIÇÃO

Considerando-se o envolvimento imunológico nas lesões periapicais humanas e o estágio de desenvolvimento das pesquisas nesses tipos de patologia, o trabalho se propõe a:

. Estabelecer e discutir a correlação entre os achados histopatológicos e imunológicos presentes em cada tipo de lesão (granuloma, granuloma epiteliado e cisto);

. Determinar, através de imunofluorescência, o número de células envolvidas na produção de imunoglobulinas, quantificando em cada lesão periapical as células empenhadas na síntese e liberação de imunoglobulinas das classes IgG, IgA e IgM.

CAPÍTULO III
MATERIAL E MÉTODO

MATERIAL E MÉTODO

O material utilizado, na presente pesquisa, foi constituído de dois lotes de lesões periapicais obtidos de maneiras semelhantes mas tratados por processos diferentes.

O primeiro lote, destinado simplesmente a estabelecer as características morfológicas e a identificação dos principais elementos histológicos encontrados nas lesões periapicais, foi constituído de lesões fixadas em formol a 10%, incluídas em parafina, seccionadas com 5 micrômetros de espessura, coradas com Hematoxilina e Eosina, e observadas ao microscópio ótico comum. Este lote consistia de, aproximadamente, 110 lesões colhidas entre 1982 e 1983, pertencentes ao arquivo da Patologia. Os achados histológicos de cada lesão, em particular, foram anotados numa ficha própria (página 33), para posterior interpretação.

O segundo lote, destinado ao estudo dos fenômenos imunológicos dessas lesões, foi obtido com uma série de cuidados especiais. Dezenove lesões periapicais, obtidas de dentes humanos recém-extraídos de pacientes de ambos os sexos, com idade variável entre os 11 e 70 anos, constituíram esse lote. As exodontias, para se obter o material, foram realizadas nas clínicas da FOP, não apresentando nenhuma complicação.

Quando a lesão vinha aderida ao ápice radicular, ela era imediatamente separada do dente e colocada no fi

xador adequado. Nos casos em que a lesão não saía com a raiz, procedia-se a uma curetagem do alvéolo, a fim de remover a lesão. Em ambas as situações, imediatamente após a obtenção das lesões, elas eram colocadas em álcool 95° a 4°C, por 16 a 24 horas. A seguir, eram processadas segundo o método de SAINTE-MARIE (1962), utilizado para imunofluorescência, abaixo descrita:

. Processamento segundo SAINTE-MARIE (1962)

. Desidratação

Após a fixação (16-24 horas, a 4°C, em álcool 95°), foram realizadas quatro trocas de álcool absoluto a 4°C, com duração de uma a duas horas cada banho.

. Diafanização

Três banhos de xilol a 4°C foram utilizados, com duração de uma a duas horas cada banho; depois do último, a peça era deixada em xilol à temperatura ambiente até atingir entre 20° e 30°C.

. Inclusão

Foi realizada em parafina de baixo ponto de fusão, utilizando-se quatro banhos de parafina a 56°C com dura

ção de duas horas cada banho. A peça era incluída em parafina a 56^o e, após o resfriamento, guardada em geladeira a 4^oC.

As lesões periapicais foram seccionadas com 5 micrômetros, e a flutuação dos cortes, em banho-maria, foi rápida, numa temperatura de mais ou menos 40^oC, seguida pela aderência das mesmas em lâminas de vidro sem a utilização de albumina.

A fim de permitir uma melhor correlação dos achados histopatológicos e imunológicos, foram feitas, em duas secções de cada lesão, colorações com Hematoxilina e Eosina.

As lâminas foram identificadas de acordo com o número correspondente a cada paciente e guardadas em geladeira a 4^oC, ou examinadas imediatamente. As lâminas com coloração de Hematoxilina e Eosina foram levadas à estufa a 37^oC e observadas posteriormente ao microscópio ótico.

. Reação com o Anti-Soro Marcado

As secções foram desparafinizadas em dois banhos consecutivos de xilol a 4^oC com leve agitação. A seguir, para a remoção do xilol, as secções passaram por três banhos de álcool a 95^o, pré-resfriado a 4^oC, durando de 10 a 15 segundos cada banho. A hidratação das secções foi feita através de três banhos de Solução Tampão Fosfato (PBS) recém-preparada e pré-resfriada a 4^oC, durando de 2 a 3 minutos cada banho.

A Solução Tampão Fosfato (PBS) foi preparada segundo recomendações do laboratório fornecedor do anti-soro, tendo os seguintes componentes:

NaCl (cloreto de sódio)	8,0 g
KCl (cloreto de potássio)	0,20g
Na ₂ HPO ₄ (monoácido monohidrogênio fosfato de sódio). 12 H ₂ O	2,42g
KH ₂ PO ₄ (diidrogênio fosfato de potássio)	0,20g
H ₂ O (água destilada) q.s.p.	1000,00ml

O pH da solução foi ajustado para 7,2.

. Exposição ao Reagente Imunológico

Após os banhos com PBS, as lâminas, ao redor do corte, foram cuidadosamente secas com papel de filtro e, sobre as secções, foram colocadas uma a duas gotas do reagente imunológico.

As reações nas secções, para cada classe de imunoglobulina G, A, M, foram realizadas através do uso do anti-soro humano conjugado com isotiocianato de fluoresceína, produzido em coelhos (Höchst - Instituto Behring). Os conjugados possuem a relação molar F/P de ca. $2,5 \pm 1,5$, a concentração proteica total após adição de albumina humana de ca. 40 ± 5 g/l, e o conteúdo de anticorpos específicos de ca. $10 \pm 5\%$ da concentração gamaglobulina, segundo especificação do fabri

cante.

A aplicação de cada conjugado anti-soro humano-fluoresceína, sobre as lesões, foi realizada numa diluição de 1:20. Em seguida, as lâminas foram mantidas em câmara úmida por 30 minutos, evitando a evaporação do reagente imunológico. Cada lâmina foi lavada cuidadosa e abundantemente em PBS para retirar o excesso do reagente, secando-se, a seguir, ao redor do corte com papel de filtro.

Para a montagem das lâminas, usou-se uma diluição de 1:2 PBS-Glicerol. As lamínulas foram presas através do uso de esmalte em suas bordas.

As lâminas, assim preparadas, foram observadas ao microscópio imediatamente, ou conservadas em geladeira (4°C) para posterior observação dentro de um período de 24 horas no máximo. Os exames foram realizados em um microscópio Zeiss de fluorescência com luz transmitida, tendo como fonte uma bomba de mercúrio de alta pressão HBO 200W/4, cuja emissão abrange o espectro inicial rico em radiação ultravioleta. Os filtros empregados foram: de excitação BG3 combinados com os filtros supressores 65 e 44.

Foram utilizadas, para cada lesão, três lâminas tratadas com os anti-soros (IgG, IgA, IgM) e as determinações quantitativas das células foram executadas através da ocular integradora Zeiss KplW-10x, registrando-se os pontos de impactos com as possíveis células fluorescentes existentes em quatro campos diferentes de cada secção da lesão. O campo ob-

servado compreendia um quadrado com, aproximadamente, 180 mi crômetros de lado, contendo, no seu interior, 25 pontos homo geneamente distribuídos, os quais constituem os possíveis pon tos de impactos com as estruturas fluorescentes analisadas.

Servindo de contraprova para a fluorescência i nespecífica, ou natural, foi montada uma secção de cada lesão, não tratada com o anti-soro conjugado e observada ao microscó pio de fluorescência.

Os resultados encontrados foram anotados e co locados numa tabela, onde constam: o tipo de anti-soro, o nú mero de impactos, a soma das células e as porcentagens, con forme modelo a seguir.

Modelo da tabela usada para anotar os resultados de imunofluorescência:

nº da lesão:			
Anti-soro	Nº de impactos/ posição da ocular	Soma das células	Porcentagem
IgG			
IgA			
IgM			
TOTAL			

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS

. Aspectos Histopatológicos

As características histopatológicas, aqui descritas, representam os achados mais consistentes nas 129 lesões periapicais obtidas de dentes permanentes de seres humanos.

As lesões foram obtidas de pacientes de ambos os sexos, cujas idades variavam entre os 11 e 70 anos, atingindo, tanto na mandíbula como na maxila, praticamente todos os grupos de dentes.

Não houve a preocupação de estabelecer qual-quer correlação entre os dados clínicos obtidos e os aspectos histopatológicos. Estes dados foram simplesmente usados para dar uma maior consistência aos detalhes histopatológicos e à frequência com que se repetiam em cada uma das lesões examinadas.

Usando um critério já consagrado na literatura e transcrito por MORAES (1984), as lesões periapicais, aqui estudadas, foram histopatologicamente caracterizadas como: granuloma, granuloma epiteliado e cisto.

a. Granuloma

Quando a lesão periapical se caracterizava pela presença de uma reação inflamatória crônica na qual não eram observadas células epiteliais.

b. Granuloma Epiteliado

Quando, além de uma reação inflamatória crônica, era observada a presença de epitélio proliferado sem, contudo, haver formação de cavidade cística.

c. Cisto

Quando se observava nas secções histológicas, além de um processo inflamatório crônico, uma proliferação epitelial formando uma cavidade ou lúmen cístico.

Embora haja um consenso entre os autores sobre a importância dos cortes seriados para uma maior precisão do diagnóstico histopatológico, não houve esta preocupação ao prepará-los, por algumas razões: primeiramente porque, rotineiramente, as secções colhidas, para coloração em cada lesão, correspondem aproximadamente à porção média das peças incluídas e, pelo fato de a maioria das lesões ter forma arredondada, é muito provável que as secções examinadas representem efetivamente a área mais significativa da lesão. Em segundo lu

gar, porque a amostra era suficientemente grande para permitir uma credibilidade ou significância diagnóstica satisfatória.

Nas observações microscópicas das secções, foi encontrado que, aproximadamente, 41% das lesões eram granulomas, sem qualquer evidência de proliferação epitelial, e 59% mostravam a presença de células epiteliais proliferadas, das quais metade já evidenciava uma cavidade cística (30% do total). Em resumo, das lesões examinadas, trinta por cento foram diagnosticadas como cisto, vinte e nove por cento como granuloma epiteliado e quarenta e um por cento foram diagnosticadas como granulomas.

Ao descrever os aspectos histopatológicos de uma lesão periapical, é preciso ter sempre em mente algumas idéias mais ou menos claras sobre a citopatogenia dessas lesões. Primeiramente, porque o tipo de lesão, aqui descrita, corresponde apenas àquelas lesões crônicas (granulomas e cistos), que são facilmente removidas durante uma extração dental qualquer. Evidentemente, os abscessos (lesão periapical aguda purulenta) ou as pericementites (lesão periapical serosa) não foram aqui descritos pelas dificuldades de serem colhidos rotineiramente na clínica e, obviamente, não constituíram parte dessa amostra. Outro ponto importante que se deve levar em conta, na descrição histopatológica dessas lesões, é o fato de elas constituírem um espectro contínuo e variável de um mesmo fenômeno, que é a inflamação.

Nestes termos, a descrição desses achados simplesmente refletirá a prevalência ou a frequência com que cada tipo de lesão apresenta os detalhes dessa resposta inflamatória crônica.

. Achados Histopatológicos dos Granulomas

Naquelas lesões diagnosticadas histologicamente como granulomas, os principais achados foram: a substituição do tecido periapical normal por um tecido reacional inflamatório que, por diversas razões, não chega a atingir a sua finalidade biológica, persistindo como tal por um variável período de tempo. Os achados histopatológicos refletem momentos diferentes da batalha entre o agressor e os mecanismos de defesa da região periapical. A presença de macrófagos, fibroblastos, linfócitos e plasmócitos, nas secções examinadas, foi uma constante em todos os granulomas (figura 1).

Em alguns casos, estas células se apresentavam com uma distribuição uniformemente difusa e, em outras circunstâncias, formavam agrupamentos focais. Algumas lesões mostravam, dentro desta infiltração histio-linfo-plasmocitária, áreas de acentuada predominância de linfócitos sobre os plasmócitos e macrófagos (figura 2), enquanto, em outras ocasiões, a predominância era de plasmócitos ou de macrófagos (figura 3).

Além das variações qualitativas e quantitativas, também podiam ser observadas variações morfológicas (e implicitamente funcionais) em cada tipo celular estudado.

Outro detalhe importante é a proliferação endotelial que era encontrada em frequência variada. Algumas lesões exibiam áreas com proveniente proliferação vascular, em meio à infiltração inflamatória, formação e degradação de colágeno e edemia (figura 4). A maior parte dos granulomas examinados exibiam, na superfície externa, um conjunto de feixes de fibras colágenas mais ou menos densas, dispostas concentricamente na lesão, formando uma espécie de envoltório fibroso. Esta cápsula fibrosa apresentava-se, em algumas circunstâncias, isenta de células inflamatórias, enquanto, em outras, demonstrava acúmulos focais de leucócitos por entre os feixes de fibras colágenas. Embora a maioria das lesões apresentasse, no seu todo, a predominância de fenômenos inflamatórios crônicos, caracterizadas pela presença constante de macrófagos, linfócitos, plasmócitos, angioblastos e fibroblastos, era comum encontrar, em algumas lesões, áreas de agudização desse processo crônico. Estes focos de agudização (figura 5) eram caracterizados por uma maior degradação do colágeno associado à intensa infiltração de neutrófilos e monócitos. Os neutrófilos, particularmente, foram os granulócitos mais encontrados, sendo os eosinófilos, na maioria das vezes, bastante raros.

As células gigantes multinucleares (figura 6), geralmente do tipo corpo estranho, aparecem e constituem um e

mento presente em muitas lesões, mas não em todas. Nos granulomas, em especial, a sua ocorrência é relativamente pequena. As mesmas observações são válidas para as células espumosas, também chamadas corpúsculos granulo-adiposos.

. Achados Histopatológicos dos Granulomas Epiteliados

Nos granulomas epiteliados, os achados histopatológicos tinham basicamente os mesmos aspectos dos granulomas, diferenciando-se por apresentar proliferação epitelial na forma de cordões ou ninhos de células. Estes aglomerados de células epiteliais proliferados estavam, muitas vezes, infiltrados de leucócitos que, ao se desintegrarem, lesavam o epitélio, levando à formação de espaços intercelulares maiores (figura 7), mas insuficientes ainda para serem diagnosticados como um cisto.

Considerado como um estágio de transição entre o granuloma e o cisto, o granuloma epiteliado apresenta, em diferentes momentos de sua evolução, detalhes morfológicos que se aproximam de uma ou de outra lesão.

A figura 8 mostra um aspecto que poderia significar o estágio primeiro dessa transição, evidenciando ninhos de células epiteliais (resto de Malassez), próximos a uma área de inflamação crônica. Estes ninhos, proliferando, passam a cordões ou a aglomerados maiores, os quais podem sofrer al-

terações mais ou menos significativas. Na figura 7, por exemplo, um cordão epitelial proliferado, em meio a intensa infiltração inflamatória, é, em parte, invadido por leucócitos, particularmente neutrófilos, e mostra sinais de degeneração e necrose na sua porção mais central, iniciando o que seria a futura cavidade cística. Detalhes semelhantes são observáveis também na figura 9, na qual a degeneração das células epiteliais está num estágio mais precoce do que na figura 7.

Outros tipos celulares, tais como corpúsculos de Russel, infiltração difusa de linfócitos, macrófagos e plasmócitos (figuras 10 e 11), com moderada proliferação endotelial, presença de cristais de colesterol e áreas de degeneração e necrose, podiam ser vistos no interior do conjuntivo.

. Achados Histopatológicos dos Cistos

Os detalhes morfológicos dos cistos são semelhantes àqueles observados nos granulomas, epiteliados ou não, diferindo desses, simplesmente pela presença da cavidade cística (figura 12).

Os mesmos componentes da reação inflamatória crônica se alteram circunstancialmente nas três lesões, sem uma expressão diagnóstica mais qualitativa. Isto é, nos cistos, assim como nos granulomas em geral, existe uma variação dos fenômenos inflamatórios crônicos, caracterizados em algu-

mas áreas pela predominância de linfócitos, como na figura 2, ou pela predominância de proliferação vascular, como na figura 3, ou pela presença maior de plasmócitos, como na figura 4. O que se observa, com uma frequência um pouco maior nos cistos, em relação às outras duas lesões, é a presença de corpúsculos de Russel, células gigantes, corpúsculos grânulo-adi-posos e cristais de colesterol (figuras 13 e 14).

Em todas as lesões foi observada a presença de infiltrado inflamatório no epitélio e, na grande maioria das vezes, esse epitélio aparecia descontínuo e com áreas de dege-neração celular (figura 15).

Na parede fibrosa dos cistos, existe frequente-mente uma proliferação fibroblástica com presença de algumas células típicas da inflamação crônica, ou seja, plasmócitos, linfócitos e macrófagos (figura 16).

. Aspectos Imunológicos

Foram detectadas as classes de imunoglobulinas G, A e M (figura 17 A, B, C), em pacientes de ambos os sexos, e em todas as idades observadas, com exceção de apenas uma le-são, posteriormente diagnosticada como cicatriz apical e elimi-nada da amostra. Observou-se a presença de células produtoras de imunoglobulina com maior frequência no sexo masculino (ta-bela I), não tendo sido observada nenhuma alteração signifi-

cante em sua produção com o decorrer da idade. Nessa mesma ta be la, podemos observar os valores totais de células, contadas em cada lesão.

A variabilidade apresentou valores elevados pa ra IgG, provavelmente em decorrência do método quantitativo em pregado. Nessa mesma tabela, podemos observar uma variância de zero a trinta e uma células contadas nas lesões coradas com IgG; no entanto, em IgA e IgM a variância foi menor, sendo menor, mas mais constante, o número de células contadas. Ao obser varmos o número individual de células fluorescentes contadas por lesão, verificamos que era relativamente pequeno em compa ração com a quantidade de células imunocompetentes, obser va da s nas diferentes lesões.

Na tabela II, os aspectos quantitativos podem ser observados com porcentagens de 46,53% para células produtoras de IgG; 32,05% para IgA e de 21,42% para IgM. Para uma melhor visualização da presença das células produtoras de imu no g lob u li na s, foi feito um histograma (figura 18), representando a média dessas células, numa tentativa de melhor compa ra ção desses valores.

Eventualmente, foram observadas em áreas mais periféricas das lesões, estruturas semelhantes a corpúsculos de Russel, que apresentavam intensa fluorescência. Ocasionalmente, depósitos extracelulares de IgG e IgA foram observados próximos ou dentro dos vasos (figura 4.D).

Na tabela II, pode ser observada a mesma quan-

tidade de células produzindo IgG, IgA e IgM (como no granulo ma número cinco, com valores médios de 33,33% para IgG; 33,33% para IgA e 33,34% para IgM) e valores médios superiores para IgA (como no granuloma número dezessete dessa amostra); no en tanto, na contagem média total a IgG foi superior.

tidade de células produzindo IgG, IgA e IgM (como no granuloma número cinco, com valores médios de 33,33% para IgG; 33,33% para IgA e 33,34% para IgM) e valores médios superiores para IgA (como no granuloma número dezessete dessa amostra); no entanto, na contagem média total a IgG foi superior.

Tabela I - Quantidade de células imunofluorescentes para IgG, IgA e IgM, em relação ao total de células encontradas, a variância, o desvio padrão e o coeficiente de variação.

Amos tra	Se xo	Idade	Lesão	IgG	IgA	IgM	Total
1	F	22	g	09	07	01	17
2	F	48	g	04	05	03	12
3	M	53	c	10	05	04	19
4	F	31	g	21	08	04	33
5	M	11	g	06	06	06	18
6	M	14	g	16	05	00	16
7	F	14	g	31	07	03	41
8	F	70	g	06	06	01	13
9	M	20	g	07	05	06	18
10	F	12	g	06	06	07	19
11	M	12	g	05	05	06	16
12	M	16	c	05	00	00	05
13	F	31	g	05	06	05	16
14	F	54	g	06	06	04	16
15	M	14	g	06	09	02	17
16	F	20	c	06	08	04	18
17	M	54	ge	13	04	05	22
18	M	31	c	13	06	06	25
19	M	24	c	00	07	07	14
Σ				175	111	74	355
S^2				50,76	3,58	5,09	
S				7,12	1,89	2,25	
C.V. (%)				76,91	32,41	57,98	

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Tabela II - Detalhes encontrados em 19 lesões periapicais crônicas (g= granuloma; ge= granuloma epiteliado; c= cisto), mostrando a porcentagem de células contendo IgG, IgA e IgM e suas respectivas médias.

Amostra	Lesão	% de cels. prod. IgG	% de cels. prod. IgA	% de cels. prod. IgM
1	g	52,94	41,18	5,88
2	g	33,33	41,67	25,00
3	c	52,64	26,31	21,05
4	g	63,63	24,24	12,12
5	g	33,33	33,33	33,34
6	g	76,19	23,81	0,00
7	g	75,61	17,07	7,32
8	g	46,15	46,15	7,70
9	g	38,89	27,78	33,33
10	g	31,58	31,58	36,84
11	g	31,25	31,25	37,50
12	c	100,00	0,00	0,00
13	g	31,25	37,50	31,25
14	g	37,50	37,50	25,00
15	c	35,29	52,94	11,77
16	g	33,33	44,45	22,22
17	ge	59,10	18,18	22,72
18	c	52,00	24,00	24,00
19	c	0,00	50,00	50,00
Σ		884,02	608,94	407,04
\bar{x}		46,53	32,05	21,42

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

. Histopatologia

A avaliação dos aspectos histopatológicos, no presente trabalho, foi realizada basicamente para que se pudesse ter uma plataforma segura que permitisse uma interpretação mais consistente dos detalhes imunopatológicos observados. Grande parte das lesões utilizadas na presente pesquisa já havia sido estudada por MORAES (1984), cuja preocupação maior foi o detalhamento clínico-morfológico.

Mesmo assim, procurou-se novamente definir e caracterizar bem os padrões morfológicos de cada lesão, caracterizando seus componentes celulares e identificando os fenômenos presentes em cada área, com a perspectiva de se estabelecer uma correlação entre estes detalhes e aqueles detectáveis através da imunofluorescência.

A amostra total constituída de 129 lesões obtidas de diferentes fontes, durante um período de tempo razoavelmente longo (dois anos), de pacientes de idade e sexo diferentes, pode ser considerada significativamente representativa.

Embora se saiba que as variações dos componentes celulares em muitas dessas lesões, possam ser uma função da duração da lesão (McKINNEY, 1981), não se procurou determinar o tempo exato dessas lesões. O interesse maior estava na possibilidade de se interpretar estes achados histopatológi-

cos em confronto com os detalhes imunopatológicos.

Histologicamente, foram observados variáveis as pectos de um processo inflamatório crônico, com predominância de um ou de outro detalhe, conforme a lesão, e em diferentes áreas de uma mesma lesão.

Sem querer entrar no mérito das discussões sobre o conceito de granuloma, reação granulomatosa e tecido de granulação (YANAGISAWA, 1980; McKINNEY, 1981), esta reavaliação dos achados histopatológicos nos permite dizer que na pre sente amostra (129 lesões), os granulomas efetivamente se mos traram extremamente dinâmicos, com amplas variações de seus detalhes. Entretanto, esta amostra foi suficientemente significativa para verificar que a maioria dos granulomas assume o aspecto de uma reação inflamatória do tipo granulomatosa, on de áreas de "tecido de granulação" podem estar contidas no meio da lesão, assim como áreas de necrose ou de maior fibrose. Esta posição coincide com a de McKINNEY (1981).

Em razão do dinamismo peculiar destas lesões, também os resultados imunopatológicos variaram demasiadamente de uma lesão para outra. Evidentemente, estas variações são plenamente justificáveis, pois ambos os enfoques, histopatológico e imunológico, refletem o dinamismo peculiar dessas le sões e expressam a interdependência de seus elementos estrutu rais.

. Imunopatologia

A análise detalhada dos aspectos histopatológicos encontrados nas lesões periapicais, associados aos resultados do exame de imunofluorescência, deixa claro que os fenômenos imunopatológicos constituem um importante componente na dinâmica dessas lesões, confirmando pesquisas já realizadas neste sentido (TOLLER & HOLBOROW, 1969; TOLLER, 1971; KUNTZ e colabs., 1977; PULVER e colabs., 1978; TORABINEJAD & BAKLAND, 1978; ZELANTE e colabs., 1980; TORABINEJAD, 1983).

A participação de reações imunológicas nas lesões periapicais tem sido, portanto, consistentemente levantada nos últimos anos (MATTHEWS & MASON, 1983). Apesar de todos os progressos realizados até agora, não se conseguiu ainda estabelecer concretamente o grau de participação desses fenômenos imunológicos no desenvolvimento ou na involução dessas lesões.

Os granulomas e cistos periapicais são patologias encontradas nos seres humanos com relativa frequência, sendo comum os granulomas precederem o desenvolvimento dos cistos (VALDRIGHI e colabs., 1972). Basicamente, são lesões inflamatórias crônicas, de longa duração, com quadros histopatológicos definidos e evolução clínica mais ou menos estereotipada e previsível.

Estas lesões, embora possam ter uma variedade de etiologias, resultam, na maioria das vezes, de agentes a-

gressores situados no interior dos canais radiculares e quase sempre são conseqüências de lesões pulpares (restos necróticos de polpa associados a diferentes tipos de bactérias, produtos resultantes do metabolismo bacteriano e os próprios componentes estruturais de bactérias mortas ou vivas). Tanto é verdade que a terapêutica dessas lesões consiste basicamente na limpeza, desinfecção e obturação do canal radicular, e está fundamentada no fato de que, eliminando o agente persistente que mantém a cronicidade do processo inflamatório, aquele tecido de granulação ou granuloma atinge sua finalidade biológica, caminhando para a cura.

Tem sido observado que bactérias e as próprias alterações teciduais do hospedeiro são antígenos potencialmente capazes de iniciar uma reação imunológica ao nível da região periapical (KENNEDY e colabs., 1957; ROSEGREN, 1962; OKADA e colabs., 1967; BLOCK e colabs., 1977).

Durante a observação histológica foram encontradas em todas as lesões examinadas, em ambos os grupos, células responsáveis pelo desenvolvimento das reações imunológicas. Estas lesões exibiam em variáveis graus de intensidade, os aspectos típicos de uma inflamação crônica (figuras 1 a 16). E como tal, a presença de linfócitos, plasmócitos e macrófagos constituiu uma constante, em todas as secções (figuras 1, 2, 4 e 10).

A proliferação epitelial, encontrada em algumas lesões, seja na forma de cordões, seja na forma de ninhos,

ou descontínua, resulta de uma estimulação desencadeada pelo processo inflamatório (TEN CATE, 1972) sobre os restos epiteliais de Malassez, dando origem aos granulomas epiteliados e aos cistos. Para alguns autores, entre os quais TORABINEJAD (1983), estas células epiteliais proliferadas se constituiriam em antígenos, e como tal, desencadeariam uma resposta imunológica.

A presença de intensa infiltração linfocitóide subjacente ao epitélio cístico (figura 12), ou da presença de plasmócitos, linfócitos, macrófagos e alguns neutrófilos na lesão (figuras 9 e 11), ou ainda da invasão do epitélio proliferado por neutrófilos e linfócitos (figura 7), substanciam esta colocação do epitélio como antígeno. TOLLER (1971) afirma que o conjunto dos fenômenos imunológicos locais ao redor dos cistos sugere que o organismo reconhece o epitélio cístico como suficientemente estranho para garantir uma reação contra ele. Se isto representa uma tentativa de rejeição da lesão é incerto e necessita estudos melhor direcionados, mas sem dúvida alguma, o assunto é de grande interesse clínico, desde que possa sugerir modificações no tratamento dessas lesões. O importante é que identifique precisamente qual o estímulo antigênico que desencadeia esta resposta. Seria adsorção ou interação de outros componentes na superfície da célula epitelial ou alterações peculiares dessas células?

Nos cortes corados pela Hematoxilina e Eosina, a presença de elevado número de linfócitos e de macrófagos em

grande número de lesões (figuras 1, 2, 6 e 7) sugere que as reações de hipersensibilidade do tipo tardio, ou mediadas por células, possam ocorrer nestas lesões. Os aspectos morfológicos desses linfócitos foram estudados por FARBER (1975) em nível de microscopia eletrônica de varredura, que demonstrou serem características de linfócitos T, reforçando a possibilidade dos fenômenos imunológicos mediados por células terem um significativo papel na patogenia dessas lesões.

Por outro lado, a observação da tabela I permite verificar que a produção de anticorpos do tipo IgG, IgA e IgM é um fato constante nestas lesões, embora ocorram variações quantitativas e qualitativas entre lesões diferentes (cistos e granulomas) e também entre lesões de um mesmo grupo (são granulomas, por exemplo).

A figura 17 mostra células fluorescentes para diferentes tipos de imunoglobulinas, sugerindo que reações de hipersensibilidade imediata, ou mediada por anticorpos, também podem ocorrer nestas lesões.

PULVER e colabs. (1978) usaram esta técnica de imunofluorescência para investigar nas lesões periapicais a ocorrência de reações de hipersensibilidade mediada por fatores humorais.

Guardadas as variações naturais entre as lesões, os resultados da presente pesquisa foram similares àqueles obtidos por PULVER e colabs. (1978), uma vez que as amostras não foram exatamente iguais. De qualquer forma, em ambas

as pesquisas a imunoglobulina prevalente foi a IgG seguida de IgA e em menor proporção IgM, tendo PULVER e colabs. avaliado ainda a presença de IgE e de C₃ (componente do complemento).

Portanto, nestas lesões, indubitavelmente, existem também todos os ingredientes necessários ao desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos do tipo I ou anafilática, uma vez que mastócitos sempre existem nestas lesões. Pelo mesmo raciocínio, a presença de C₃ e de imunoglobulinas das classes IgG, IgM e IgA consubstancia a possibilidade da ocorrência de reações do tipo complexos imunes ou reação de Arthus.

Procurando estabelecer uma correlação entre o quadro histopatológico e os achados imunológicos, poder-se-ia dizer que a presença de neutrófilos em áreas focais dessas lesões poderia representar uma consequência da interação de IgG e IgM com antígenos presentes, ativando o complemento e estimulando o quimiotactismo para neutrófilos.

A presença de IgG, IgM e IgA, produzidas pelas células imunocompetentes mostradas na figura 17 e colocadas nas tabelas I e II, constituem, sem dúvida alguma, uma resposta do organismo a antígenos presentes no canal ou que se formam no foco inflamatório crônico pela persistência dos agentes agressores.

A interação do antígeno com o complemento pode ativar o complemento (PULVER e colabs., 1978), liberando mediadores químicos capazes de atrair grande número de neutrófi

los, num determinado foco, onde a liberação de enzimas lisossomais justificaria a presença de áreas de degradação e necrose (figuras 2, 5 e 7) e, obviamente, o aparecimento de mais proteínas teciduais modificadas (antígenos), que provocariam a formação de mais anticorpos e, por conseguinte, a manutenção da cronicidade da lesão.

Fundamentados nos resultados aqui apresentados e discutidos, em conjunção com o que se sabe sobre a participação dos fenômenos imunológicos que ocorrem em situações similares, seria lícito esperar que se pudesse estabelecer alguma correlação entre os achados histopatológicos e imunológicos nestas lesões. A presença, tanto de imunoglobulinas, como de linfócitos, ou de macrófagos, permitiria evocar a participação desses fenômenos na evolução dessas lesões.

E nesta linha de raciocínio, sem qualquer sofisma, poder-se-ia equacionar, nestes termos, uma constatação clínica: os inúmeros trabalhos já existentes e citados por MORAES (1984), mostram que existe uma proporção de aproximadamente 60% de granulomas para 40% de cistos, confirmados também em nossas amostras. Está praticamente sacramentada em nossa rotina, que após o tratamento endodôntico, em geral, os granulomas saram e os cistos não saram; isto significa que de cada 100 lesões tratadas, a cura ocorreria em aproximadamente 60 lesões, enquanto as outras 40 não sarariam; entretanto, as observações clínicas têm demonstrado que, em realidade, o que se tem é uma cura de mais de 85,6% dos casos. Isto permite ar

gumentar, ou pelo menos levantar a hipótese, de que uma porcentagem dessas lesões císticas atinge a cura.

O mecanismo exato pelo qual os restos epiteliais são inativados ou destruídos, ou pelo qual a lesão cística desaparece, permanece ainda discutível. Em face de tudo que foi achado e discutido nesta pesquisa, em confronto com dados obtidos por outros autores, seria lícito acreditar que algum mecanismo imunológico seja efetivamente o fenômeno causador de tal performance.

CAPÍTULO VI

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Através dos dados obtidos no presente trabalho, podemos concluir que:

a. Nossos dados confirmam as conclusões anteriores de que os fenômenos imunológicos parecem participar dos diferentes tipos de lesões periapicais (granuloma, granuloma epiteliado e cistos).

b. Os resultados obtidos não nos permitiu estabelecer correlação alguma entre o tipo de lesão e a predominância de uma ou outra classe de imunoglobulina.

c. Não nos foi possível estabelecer o preciso diagnóstico dessas lesões através da presença de células imunocompetentes.

d. Em todas as lesões apareceram evidências in diretas dos quatro tipos de reações de hipersensibilidade, sen do impossível destacar-se a prevalência de qualquer uma delas em algum tipo de lesão.

e. Os resultados mostraram que de uma maneira geral, as imunoglobulinas ocorrem nestas lesões, nas proporções aproximadas de: IgG de 46,53%; IgA de 32,05% e IgM de 21,42%.

CAPÍTULO VII

RESUMO

RESUMO

Foram examinadas histologicamente 129 lesões periapicais crônicas humanas. Em 19 lesões, a técnica de imunofluorescência direta foi usada para investigar a presença de componentes que indicassem reações de hipersensibilidade mediadas por fatores humorais ou celulares. Foi usada a técnica do etanol resfriado como fixador, normalmente utilizado nas reações imunohistoquímicas, com cortes do tecido, embebidas em parafina. Nas lesões periapicais crônicas, células contendo IgG, IgA e IgM, representaram 46,53, 32,05 e 21,42 por cento, respectivamente, do total de células observadas. Uma cicatriz periapical foi diagnosticada, sendo eliminada da amostra. Os resultados mostraram que as lesões periapicais podem conter componentes necessários para uma resposta imunopatológica, e tais respostas certamente participam de maneira dinâmica de toda a evolução clínica da lesão.

CAPÍTULO VIII
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHASKAR, S.N. Periapical lesion-type, incidence and clinical features. Oral Surg., 21(5): 657-71, 1966.
- BLOCK, R.M.; LEWIS, R.D.; SHEATS, J.B.; BURKE, S.H. Antibody formation to dog pulp tissue altered by N₂-type paste within the root canal. J. Endod., 3: 309-15, 1977.
- BOZZO, L. & BOSCOLO, F.N. Evolução e involução das lesões periapicais: correlação entre os aspectos radiográficos e histopatológicos. Bolm Fac. Odont. Piracicaba (75): 36-43, 1974.
- BRANDTZAEG, P. Immunology of inflammatory periodontal lesions. Int. dent. J., 23: 438-54, 1973.
- CAHN, L.R. Pathology of the oral cavity. Baltimore, Williams & Wilkins, 1941.
- CASATI-ALVARES, L.; MARSOLA, C.; FREITAS, J.A.S. Cistos ou granulomas apicais. Aparência radiográfica versus histopatológico. Estomat. Cult., 5: 22-7, 1979.

CATANZARO-GUIMARÃES, S.A. & ALLE, N. Observações sobre a estrutura e patogênese do cisto periodontal apical. Estomat. Cult., 7(2): 196-202, 1973.

CYMERMAN, J.J.; CYMERMAN, D.H.; WALTERS, J.; NEVINS, A.L. Human T lymphocyte subpopulations in chronic periapical lesions. J. Endod., 10(1): 9-11, 1984.

De DEUS, Q.D. Alterações patológicas no periápice. In : _____ . Endodontia. 3.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1982. p.153-81.

FARBER, P.A. Scanning electron microscopy of cells from periapical lesions. J. Endod., 1: 291, 1975.

FERRI, R.G.; CALICH, V.L.; COOPI, C. A. Hipersensibilidade. In: _____; _____; _____. Imunologia. 2.ed. São Paulo, Artes Médicas, 1979. p.190-218.

FRITHIOF, L. & HÄGGLUNG, G. Ultrastructure of capsular epithelium of radicular cysts. Acta odont. scand., 24: 23-34, 1966.

GELL, C.; COOMBS, R.; LACHMAN, P. Clinical aspects of immunology. Oxford, Blackwell, 1975.

- GIBBINS, J.R. Migration of stratified squamous epithelium *in vivo*. Am. J. Path., 5: 929-51, 1968.
- GRUPE, H.E.; TEN CATE, A.R.; ZANDER, H.A. A histochemical and radiobiological study of *in vivo* human epithelial cells rest proliferation. Archs oral Biol., 12: 1321-9, 1967.
- HAUSMANN, E.; GENCO, R.; WEINFELD, N.; SACCO, R. Effects of sera on bone resorption in tissue culture. Calcif. Tissue Res., 13(12): 331, 1973.
- HILL, J. The epithelium in dental granulomata. J.dent.Res., 10: 323-32, 1930.
- HIZATUGU, R. & VALDRIGHI, L. Patologia pulpar e periodontal. In: Endodontia: considerações biológicas e aplicação clínica. Piracicaba, Aloisi, 1974. p.48-60.
- JOHANNESSEN, A.C.; NILSEN, R.; SKAUG, N. Immunofluorescent study of immunoglobulins and complement factor 3 in human periapical granulomas. J. oral Path., 10(5): 362, 1981.
- JONES, O.J. & LALLY, E.T. Biosynthesis of immunoglobulin iso types in human periapical lesions. J. Endod., 6: 672, 1980.

KENNEDY, D.R.; HAMILTON, T.R.; SYVERTON, J.T. Effects of monkeys of introduction of hemolytic streptococci into root canal. J. dent. Res., 36: 496-506, 1957.

KILLEY, H.C. & KAY, L.W. Benign cystic lesions of the jaws. Edinburgh, Livingstone, 1966. p.47.

KUNTZ, D.D.; GENCO, R.J.; GUTTUSO, J.; NATIELLA, J.R. Localization of immunoglobulins and the third component of complement in dental periapical lesions. J. Endod., 3(2): 68-73, 1977.

LALONDE, E.R. & LUEBKE, R.G. The frequency and distribution of periapical cysts and granulomas. OSOM & OP, 25(6) : 861-8, 1968.

LANGELAND, K. & BLOCK, R.M. A histopathologic and radiographic study of 35 periapical endodontic surgical specimens. J. Endod., 3: 8-23, 1977.

LEAL, J.M. & LAUAND, F. Alterações periapicais: semiologia, diagnóstico e tratamento. In: LEONARDO, M.R.; LEAL, J.M.; SIMÕES FILHO, P.P. Endodontia. Tratamento de canais radiculares. São Paulo, Panamericana, 1982. p.66-83.

- LINEMBERG, W.B.; WALDRON, C.A.; DeLAUME, F. A clinical roentgenographic and histopathologic evaluation of periapical lesion. Oral Surg., 17(4): 467-72, 1964.
- LÖE, H. & WAERHAUG, J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. Archs oral Biol., 3: 176-84, 1961.
- LYONS, D.C.; YAZDI, I.; NOWPARAST, B.; MIRIOHI, M. The histopathologic variation of the chronic dental granuloma. J. oral Med., 25: 46-50, 1970.
- MALASSEZ, L. On existence of masses of epithelium around the roots of adult teeth in a normal state. Br. dent. J., 6: 370-7, 1885. Apud TORABINEJAD, M., op. cit. ref. 65.
- MATHIESEN, A.G.E. Preservation and demonstration of mast cells in human apical granulomas and radicular cysts. Scand. J. dent. Res., 81: 218-99, 1973.
- MATTHEWS, J.B. & MASON, G.I. Immunoglobulin producing cells in human periapical granulomas. Br. J. oral Surg., 21: 192-7, 1983.
- McCONNEL, G. The histopathology of dental granulomas. J. Am. dent. Ass., 8: 390-8, 1921.

McKINNEY, R.V. Clarification of the terms granulomatous and granulation tissue. J. oral Path., 10: 307-10, 1981.

MOLYNEUX, G.S. Observation on the structure and growth of periapical and residual cists. Oral Surg., 18: 80-9, 1964.

MORAES, F.M.D. Significado dos aspectos clínicos e histológicos na patogênese das lesões periapicais crônicas. Piracicaba, 1984. |Tese (Mestrado) - Fac. Odontologia Unicamp|.

MORSE, D.R. Immunologic aspects of pulp periapical diseases. A review. Oral Surg., 43: 437-51, 1977.

_____ ; LASATER, D.R.; WHITE, D. Presence of immunoglobulin-producing cells in periapical granulomas. J. Endod., 1, 1975.

_____ ; PATNIK, J.W.; SCHACTERLE, G.R. Electrophoretic differentiation of radicular cysts and granulomas. Oral Surg., 35(2): 249-63, 1973.

MORTON, T.H.; CLAGETT, J.A.; YAVORSKY, J.D. Role of immune complexes in human periapical periodontitis. J. Endod., 3(7): 261-8, 1977.

MOTTA, I. Imunologia básica e aplicada. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. p.196-234.

NAIDORF, I.J. Immunoglobulins in periapical granulomas: a preliminary report. J. Endod., 1: 15-8, 1975.

NATKINS, E.; OSVALD, R.; CARNES, L. The relationship of lesion size to diagnosis, incidence and treatment of periapical cyst and granuloma. Oral Surg., 57(1): 81-94, 1984.

NISHIDA, O.; OKADA, H.; KAWAGOE, K.; TOKUNAGA, A.; TANIHATA, H.; AONO, M.; YOKOMIZO, I. Investigation of homologous antibodies to an extract of rabbit dental pulp. Arch oral Biol., 16: 739-49, 1971.

ODLAND, G. & ROSS, R. Human wound repair. J. cell Biol., 39: 139-67, 1968.

OEHLERS, F.A.C. Periapical lesion and residual dental. Br. J. oral Surg., 8: 103-13, 1970.

OKADA, H.; AONO, M.; YOSHIDA, M.; MUNEMOTO, K.; NISHIDA, O.; YOKOMIRO, I. Experimental study on focal infection in rabbits by prolonged sensitization through dental pulps canals. Archs oral Biol., 12: 1017-34, 1967.

PAIVA, J.G. & ANTONIAZZI, H. Etiopatogenia das alterações periapicais. In: _____ & _____. Endodontia: bases para a prática clínica. São Paulo, Artes Médicas, 1983. p. 43-54.

PEREIRA SAMPAIO, J.M.; PAIVA, J.G.; ALVAREZ, S. Doenças do periápice. In: PAIVA, J.G. & ALVAREZ, S. Endodontia. 2. ed. São Paulo, Atheneu, 1979. p.34-50.

PERLMANN, P. Cellular immunity: antibody-dependent cytotoxicity. In: BACH, F.H. & GOOD, R.A., eds. Clinical immunobiology. New York, Academic Press, 1976. p.107-32.

PULVER, W.H.; TAUBMAN, M.A.; SMITH, D.J. Immune components in human dental periapical lesion. Archs oral Biol., 23 : 435-43, 1978.

RAIZE, L.G.; SANDBERG, A.L.; GOODSON, J.W.; SIMMONS, H.A.; MergenHagem, S.E. Complement-dependent stimulation of prostaglandin synthesis and bone resorption. Science, 8: 185- 9, 1974.

ROSENGREN, L. The antibody response to experimental streptococci infection of the dental pulp of the cat. Odont. Tidskr., 70: 261-360, 1962.

SAINTE-MARIE, G. A paraffin embedding technique for studies employing immunofluorescence. J. Histochem. Cytochem., 10: 250-6, 1962.

SELTZER, S. Endodontology: biologic consideration in endodontics procedures. New York, McGraw-Hill, 1971. p. 190-219.

SHAFER, W.G.; HINE, M.K.; LEVY, B.M. Doenças da polpa e tecidos periapicais. In: _____; _____; _____. Patologia bucal. 3.ed. Trad. José Carlos Borges Teles. Rio de Janeiro, Interamericana, 1979. p.379-95.

SIMON, J.H.S. Patologia. In: COHEN, S. & BURNS, R.C. Caminhos da polpa. Trad. Sylvio Bevilacqua. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976. p.283-306.

STITES, D.P.; STOBO, J.D.; FUDENBERG, H.H.; WELLS, J.V., eds. Basic and clinical immunology. Califórnia, Lange Medical Publ., 1982.

SUMMERS, L. The incidence of epithelium in periapical granulomas and the mechanism of cavitation in apical dental cysts in man. Archs oral Biol., 19: 1177-80, 1974.

TEN CATE, A.R. The epithelial cell rest of Malassez and the genesis of dental cyst. Oral Surg., 34: 956-64, 1972.

TOLLER, P.A. Epithelial discontinuities in cysts of the jaws. Br. dent. J., 120: 74-8, 1966.

_____. Immunological factors in cysts of the jaws. Proc. R. Soc. Med., 64(5): 9-13, 1971.

_____. Newer concepts of odontogenic cysts. Int. J. oral Surg., 1: 3-16, 1972.

_____ & HOLBOROW, E.J. Immunoglobulin and immunoglobulin-containing cells in cysts of the jaws. Lancet, 2: 178-81, 1969.

TORABINEJAD, M. The role of immunological reactions in apical cyst formation and the fate of epithelial cells after root canal therapy: a theory. Int. J. oral Surg., 12: 14-22, 1983.

_____ & BAKLAND, L.K. Immunopathogenesis of chronic periapical lesion. Oral Surg., 46(5): 685-99, 1978.

VALDRIGHI, L.; VIZIOLI, M.R.; BOZZO, L. Lesões periapicais: tipos e evolução. Revta bras. Odont., 29: 15-25, 1972.

YANAGISAWA, S. Pathologic study of periapical lesions. I. Periapical granulomas: clinical, histopathologic, and immunohistopathologic studies. J. oral Path., 9: 288-300, 1980.

ZELANTE, F.; CAMPOS, C.M.; SIMÕES, W. Microorganisms at different levels of the pulp. Contribution to endodontic technique. Oral Surg. [No prelo] Apud ZELANTE, F.; SIMÕES, W.; MONSON, C.A. op. cit. ref. 70.

_____ ; SIMÕES, W.; MONSON, C.A. Participação das manifestações imunitárias na evolução da inflamação pulpar e periapical. Revta Ass. paul. Cirurg. dent., 34(5): 420 - 5, 1980.

ANEXOS

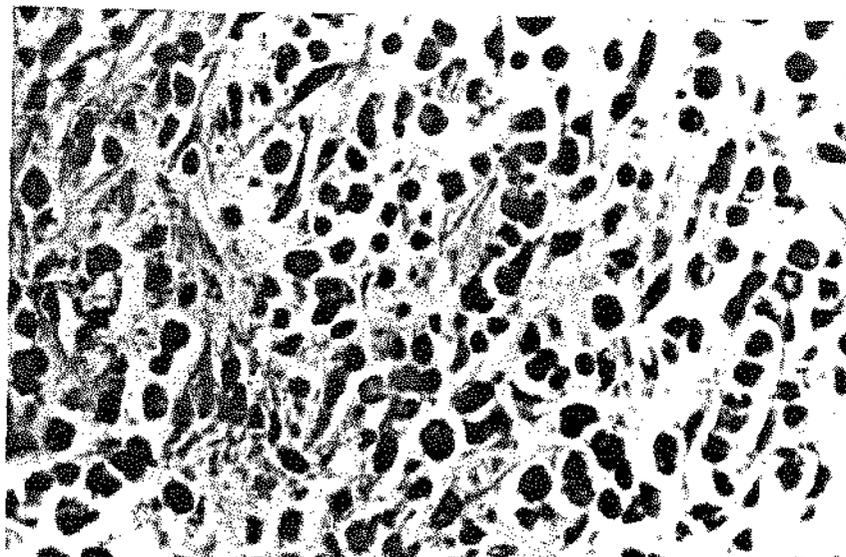


Figura 1 - Quadro histológico frequente nas lesões periapicais. Variedades celulares: fibroblastos, plasmócitos, macrófagos e linfócitos, células responsáveis pela resposta crônica da inflamação em um granuloma periapical.
COL. H.E. A.O. 160x.

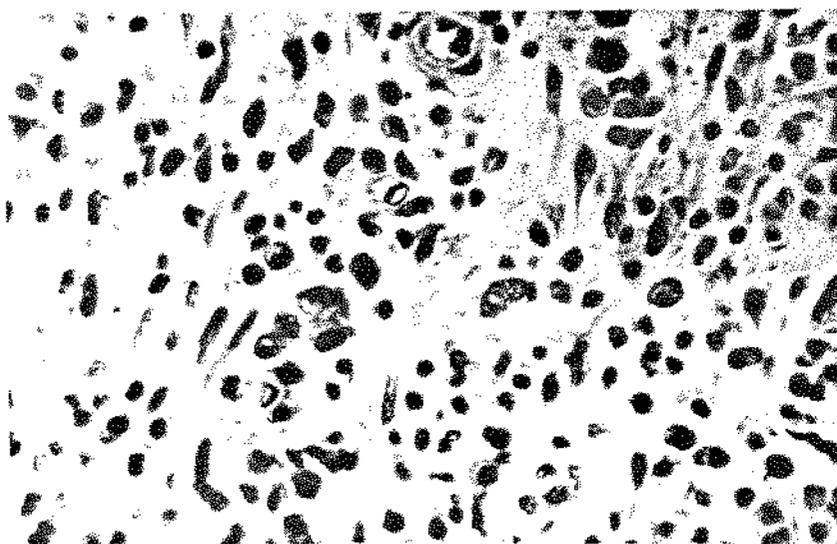


Figura 2 - Área de predominância de linfócitos e macrófagos, podendo ser vistos em alguns vasos.
COL. H.E. A.O. 160x.

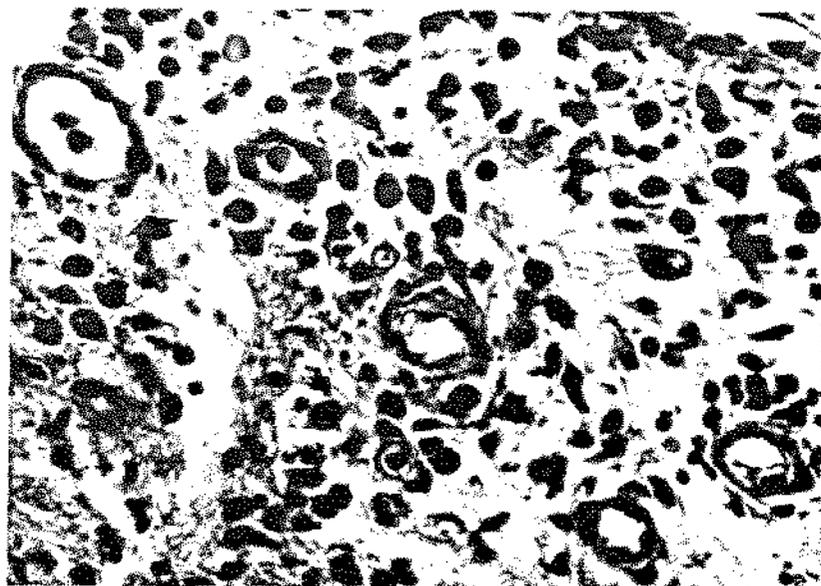


Figura 3 - Vasos, plasmócitos, macrófagos e colágeno em degradação. Nota-se uma moderada proliferação angioblástica (seta).
COL. H.E. A.O. 160x.

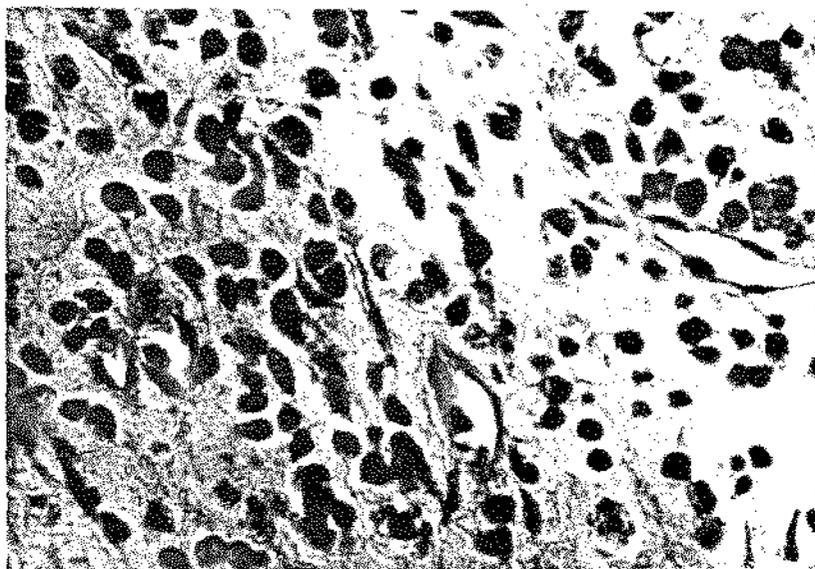


Figura 4 - Detalhe microscópico freqüente nas lesões periapicais. Proliferação endotelial, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. Áreas de degeneração de colágeno em meio à infiltração inflamatória.
COL. H.E. A.O. 160x.

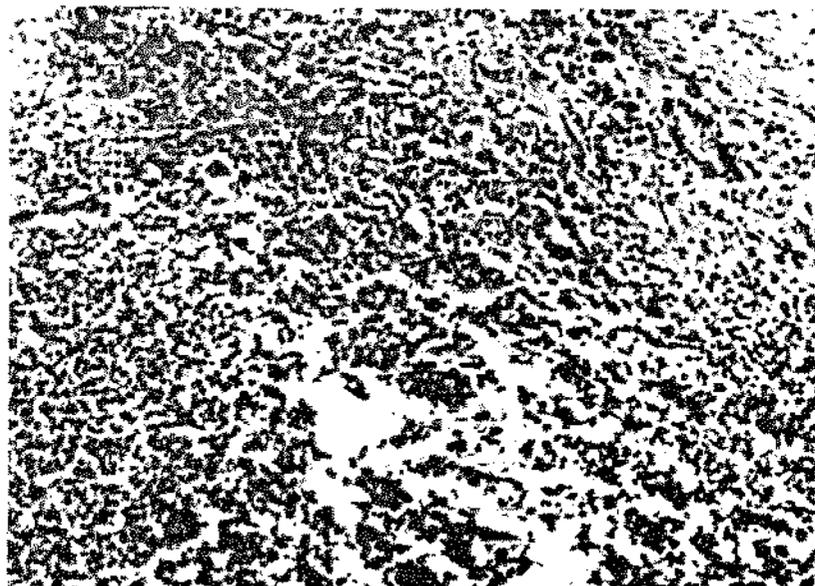


Figura 5 - Foco de agudização de uma lesão periapical crônica: hemácias, neutrófilos, macrófagos, linfócitos, plasmócitos em um granuloma. Na área central, foco de degeneração e necrose celular e tecidual.
COL. H.E. A.O. 25x.

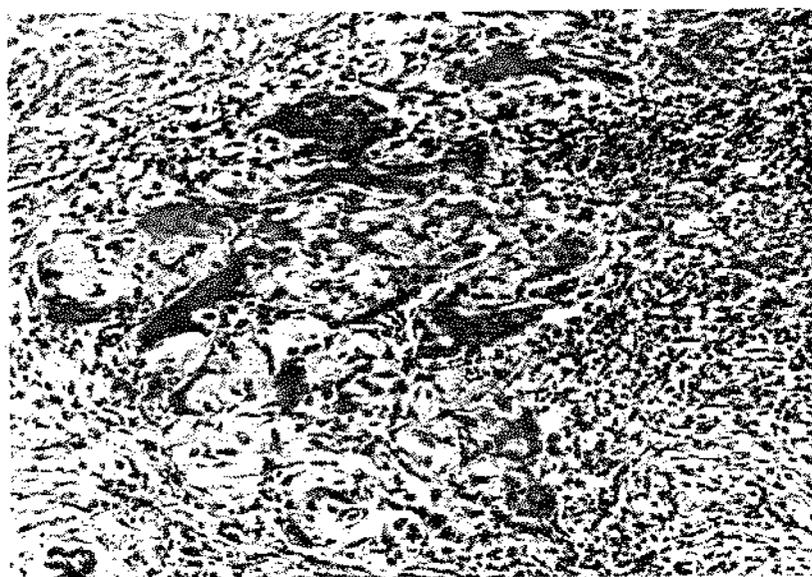


Figura 6 - Quadro histopatológico de um granuloma mostrando uma barreira de células gigantes do tipo corpo estranho por entre um acúmulo de leucócitos.
COL. H.E. A.O. 160x.



Figura 7 - Proliferação em um granuloma epiteliado onde pode ser observada uma infiltração de neutrófilos e linfócitos invadindo o epitélio.
COL. H.E. A.O. 63x.

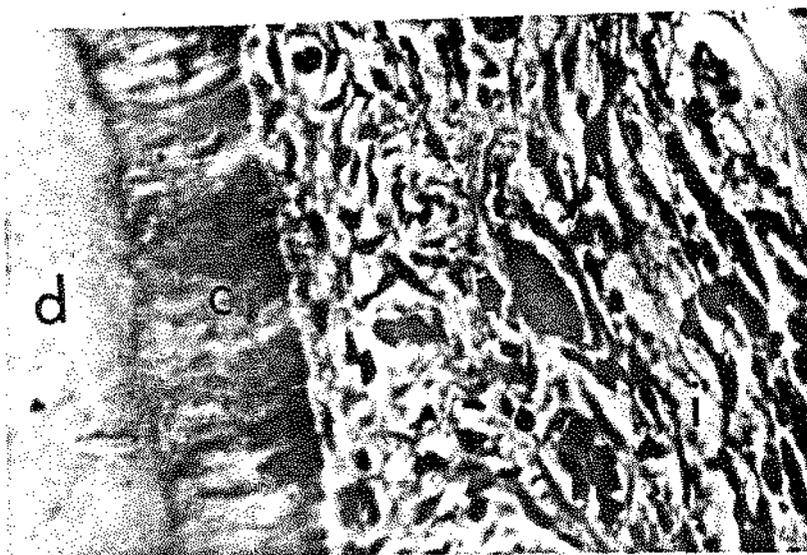


Figura 8 - Restos epiteliais de Malassez no espaço periodontal. Observar a dentina (D), o cimento (C), os restos epiteliais (seta) e um discreto infiltrado inflamatório (II) nas proximidades.
COL. H.E. A.O. 160x.

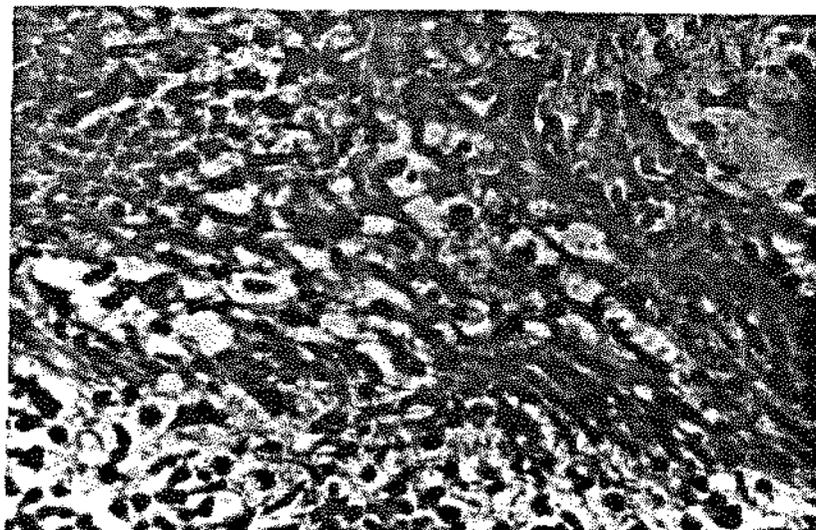


Figura 9 - Fotomicrografia de um granuloma epiteliado. Notar o epitélio proliferado sendo invadido por neutrófilos. No tecido conjuntivo, observar o acúmulo de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. COL. H.E. A.O. 160x.

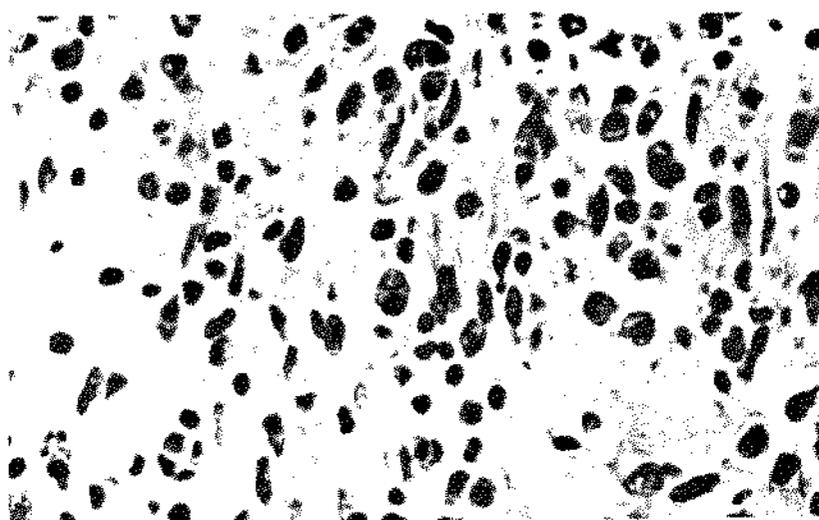


Figura 10- Parede de lesão periapical crônica mostrando corpúsculos de Russel, linfócitos e plasmócitos. COL. H.E. A.O. 160x.

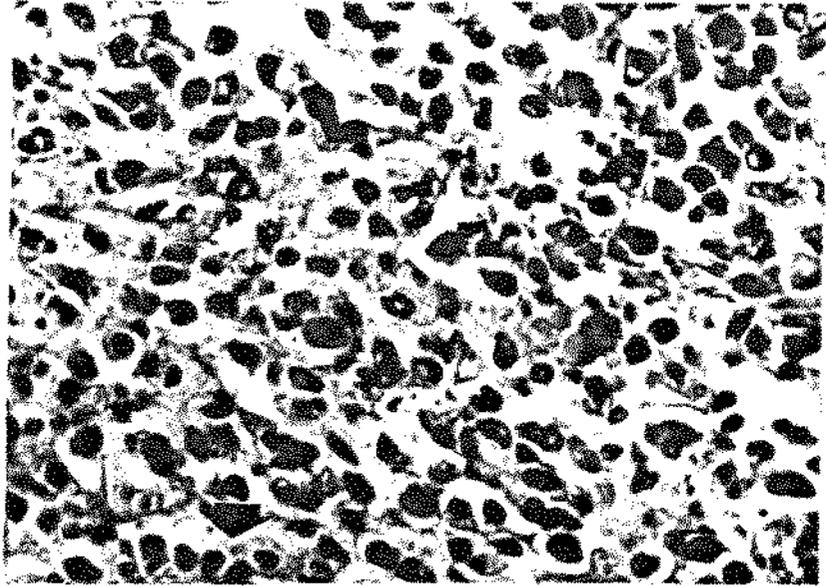


Figura 11 - Parte de um granuloma epiteliado. Apresentando no tecido conjuntivo o grande acúmulo de células inflamatórias características de um processo crônico (linfócitos, plasmócitos e macrófagos). Particularmente observáveis alguns corpúsculos de Russet (seta).
COL. H.E. A.O. 160x.

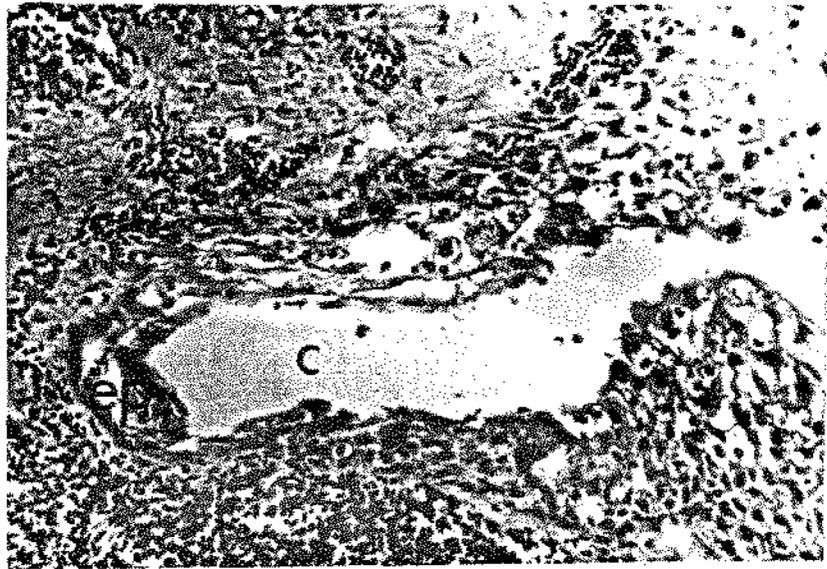


Figura 12 - Parte de uma lesão cística mostrando a cavidade (c), o revestimento epitelial (EP), o infiltrado inflamatório do tecido conjuntivo (II). Observar as alterações do epitélio escamoso estratificado e o acúmulo focal de células mononucleares no conjuntivo.
COL. H.E. A.O. 160x.

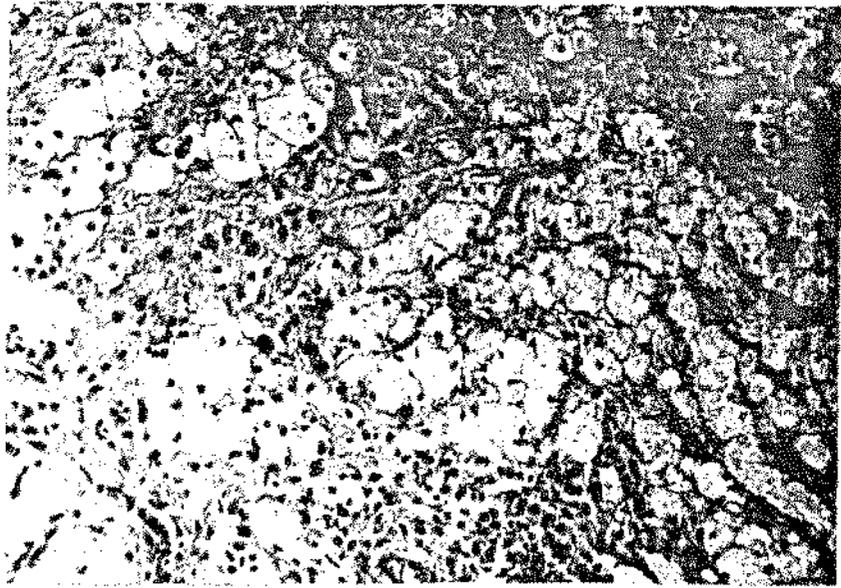


Figura 13 - Acúmulo de corpúsculos grânulo-adiposos (células espumosas) na parede conjuntiva de um granuloma periapical.
COL. H.E. A.O. 160x.

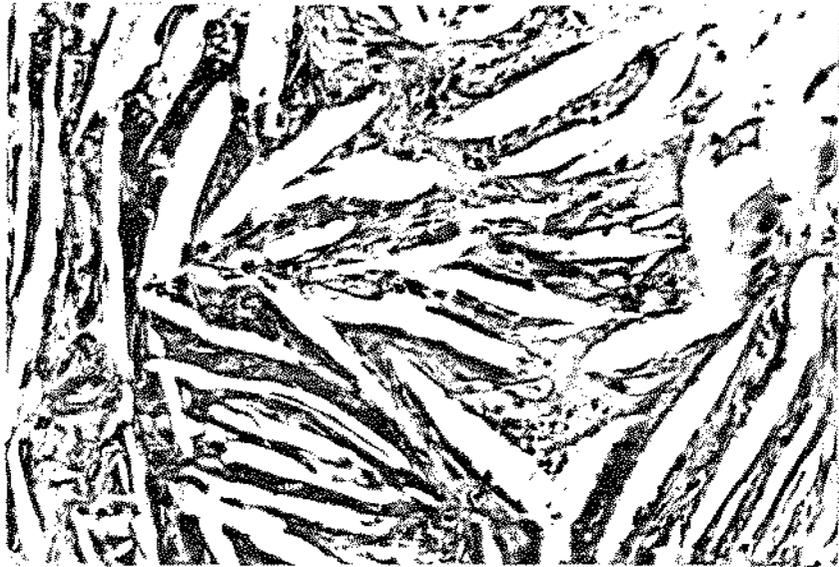


Figura 14 - Imagem negativa de cristais de colesterol na parede de um cisto. Alguns desses cristais aparecem associados a células gigantes.
COL. H.E. A.O. 160x.

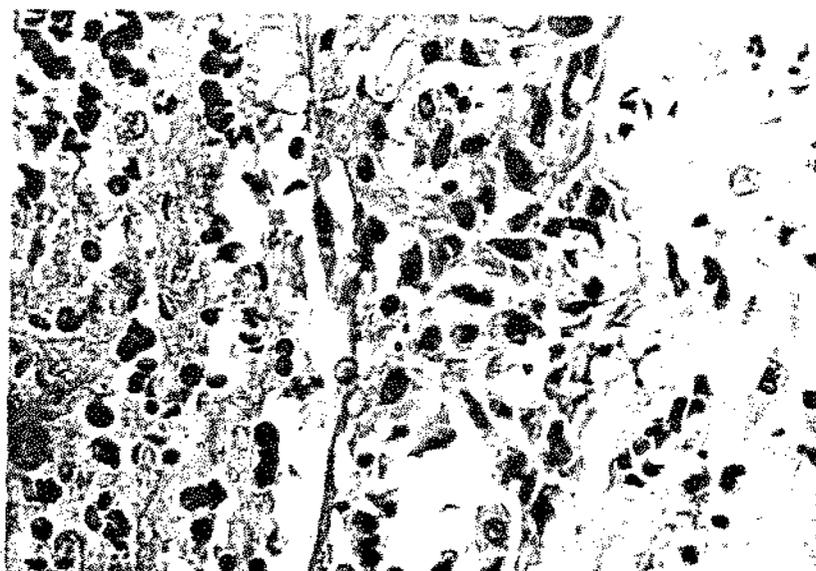


Figura 15 - Fotomicrografia mostrando epitélio proliferado com degeneração de células centrais e aumento dos espaços intercelulares. Está começando a se formar uma microcavidade cística. COL. H.E. A.O. 160x.

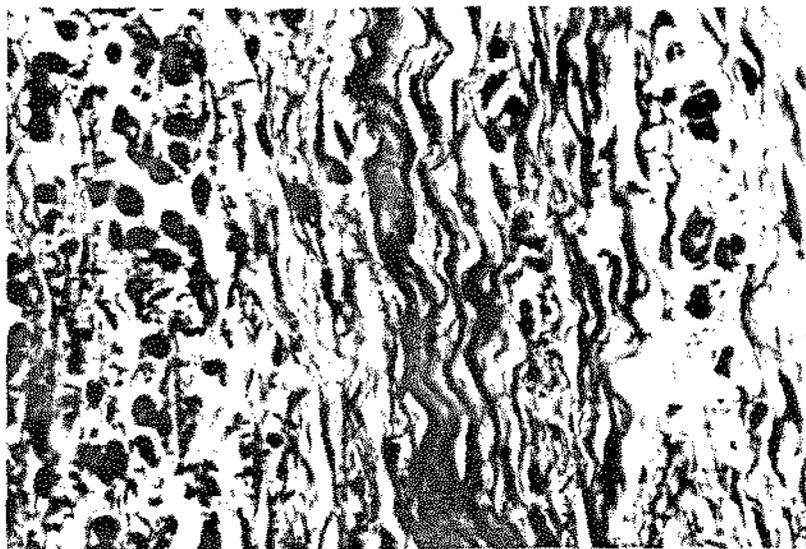


Figura 16 - Presença de densos feixes de colágeno envolvendo um tecido de granulação. Fibroblastos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos são observáveis na parte inferior da foto. COL. H.E. A.O. 160x.

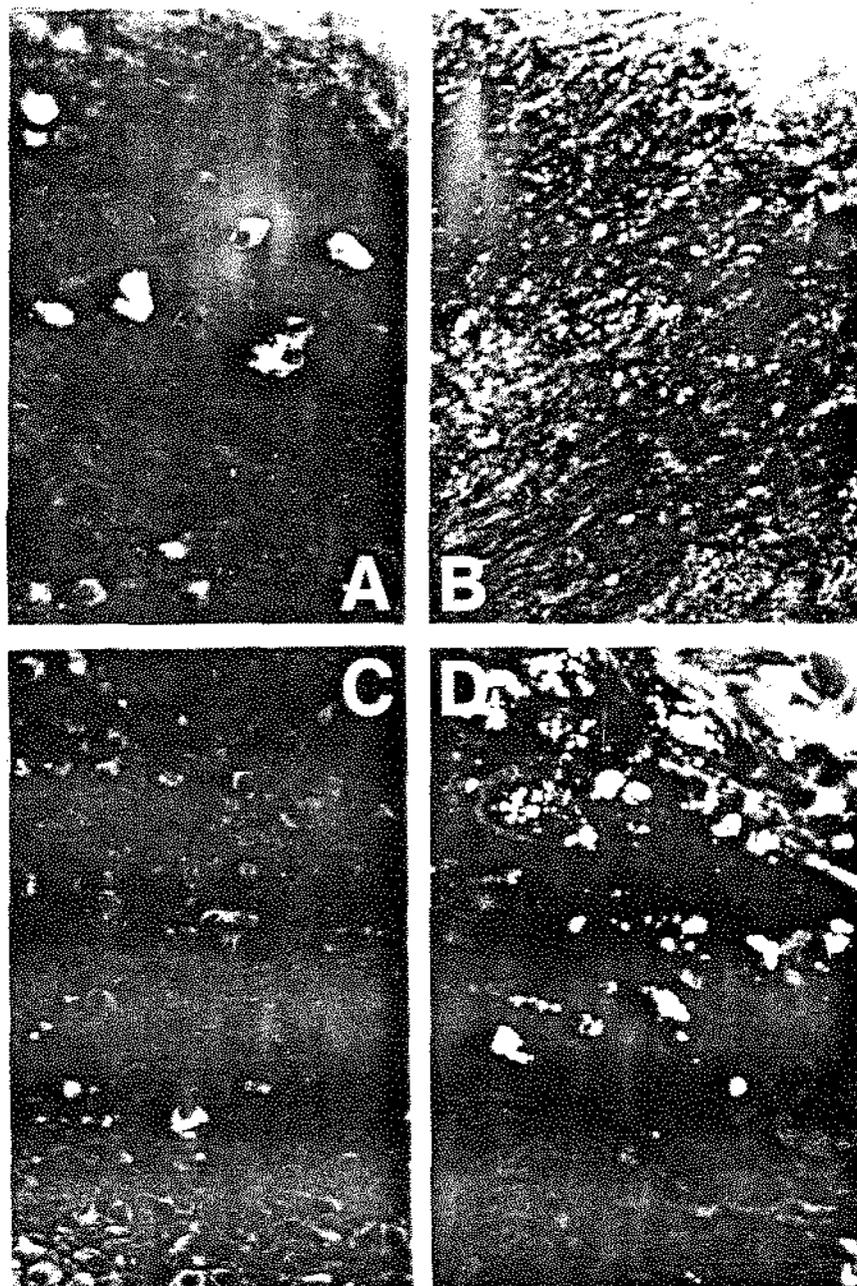


Figura 17 -

- A - Células com fluorescência positiva para IgG, em um granuloma periapical humano.
A.O. 160x.
- B - Células com fluorescência positiva para IgA, em um cisto periapical humano.
A.O. 160x.
- C - Células com fluorescência positiva para IgM, em um granuloma periapical humano.
A.O. 160x.
- D - Precipitados de gamaglobulinas G, entre os espaços celulares em um granuloma periapical humano.
A.O. 160x.

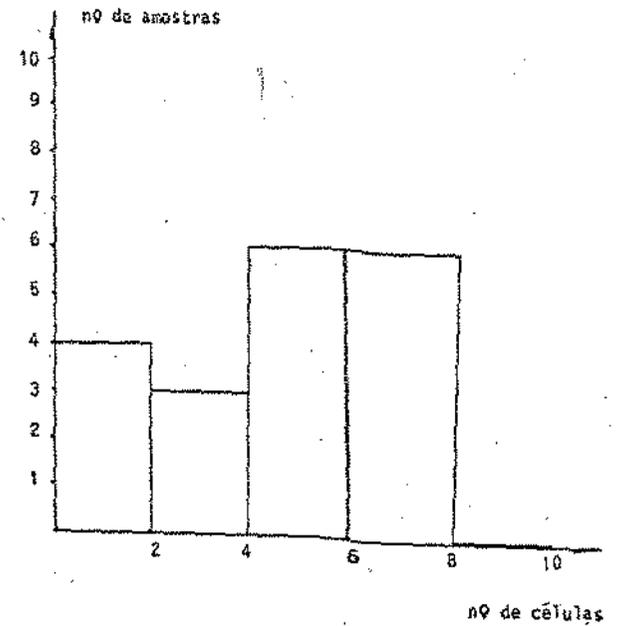
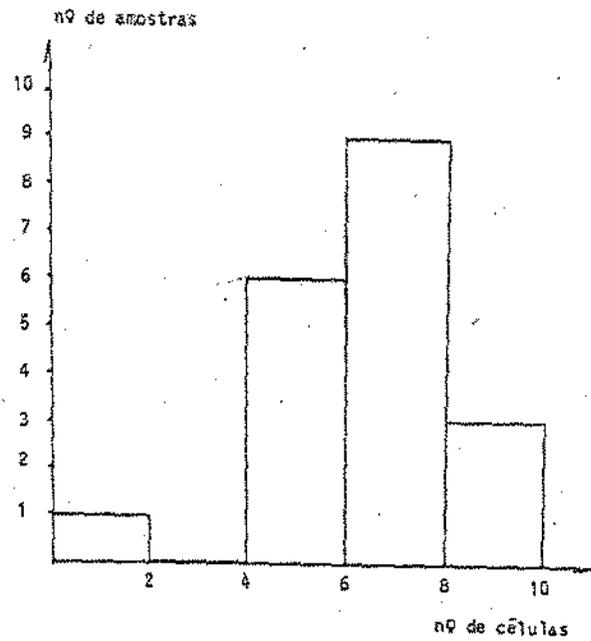
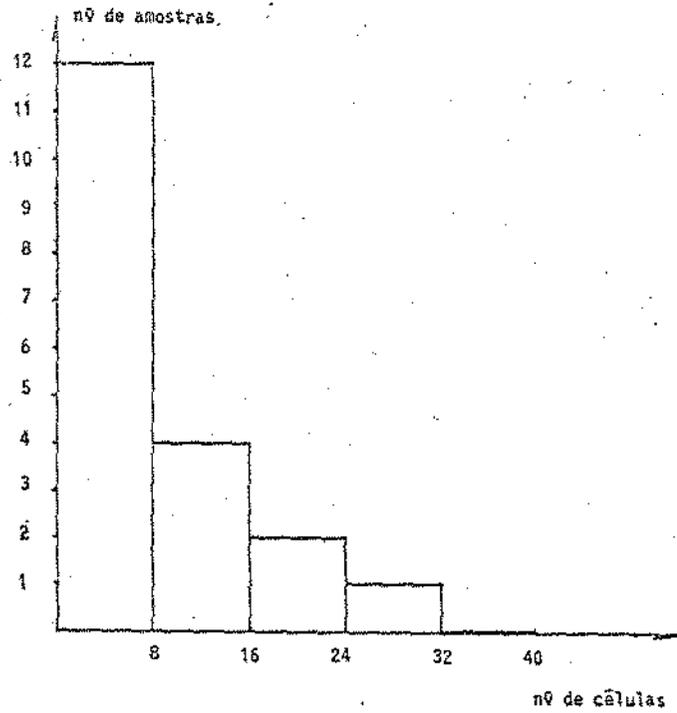


Figura 18 - Histograma da quantidade de células imunofluorescentes para IgG, IgA e IgM, em relação ao total de células.