

Ana Filipa Franco Ladislau Ferreira

Periodontite Apical e a associação com Doenças Crónicas Inflamatórias

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Ana Filipa Franco Ladislau Ferreira

Periodontite Apical e a associação com Doenças Crónicas Inflamatórias

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Ana Filipa Franco Ladislau Ferreira

Periodontite Apical e a associação com Doenças Crónicas Inflamatórias

Monografia apresentada à
Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária

(Ana Ferreira)

Resumo

A Periodontite Apical é uma doença crónica inflamatória cujo desenvolvimento envolve uma resposta imunológica contra um antígeno de origem bacteriana, levando à produção de mediadores inflamatórios e consequente destruição tecidual.

Doenças Crónicas Inflamatórias como a Artrite Reumatoide, o Lupus, a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, parecem ter por base uma resposta inflamatória e um mecanismo imunopatológico muito semelhante à Periodontite Apical.

O desenvolvimento deste trabalho tem como principal objetivo estudar a imunopatologia de cada uma das doenças e assim identificar o que há em comum e de que forma as Doenças Crónicas Inflamatórias podem influenciar o desenvolvimento e a severidade da Periodontite Apical.

Para a elaboração desta revisão efetuou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo a meios eletrónicos e utilizando as seguintes palavras-chave: *Rheumatoid Arthritis; Digestive Chronic Disease; Lupus; Apical Periodontitis; Microbial Root Infection; Root Canal Treatment*, com limite temporal de 2004 a 2014.

Com este trabalho conclui-se que as células de defesa ativadas nas Doenças Crónicas Inflamatórias são as mesmas que estão envolvidas na patologia da Periodontite Apical. Em ambas as doenças também são detetáveis a presença dos mesmos mediadores inflamatórios, incluindo citocinas Th1, prostaglandinas, moléculas de adesão e proteínas do sistema de complemento.

Assim sendo, a presença de Doenças Crónicas Inflamatórias pode agravar a Periodontite Apical, uma vez que há uma dupla ativação da resposta imunológica. Por outro lado a terapêutica anti-inflamatória usada nas Doenças Crónicas pode diminuir a severidade da Periodontite Apical atuando como antagonista e prevenindo o desenvolvimento de mais lesões.

Abstract

The apical periodontitis is a chronic inflammatory disease and its development involves an immune response against an antigen of bacterial origin leading to the production of inflammatory mediators and subsequent tissue destruction.

Chronic inflammatory diseases such as Rheumatoid Arthritis, Lupus, Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, seem to be based on a very similar inflammatory response and immunopathological mechanism of apical periodontitis.

The development of this work aims to study the immunopathology of each disease and thus identify what is common and how the Chronic Inflammatory Disease can influence the development and severity of apical periodontitis.

For the preparation of this review we performed a literature search using electronic means and using the following key words: Rheumatoid Arthritis; Chronic Digestive Disease; lupus; Apical Periodontitis; Microbial Infection Root; Root Canal Treatment, with time limit from 2004 to 2014.

With this work it is concluded that the defense active cells in chronic inflammatory diseases are the same involved in apical periodontitis pathology. Thus, in both diseases is detectable the presence of the same inflammatory mediators, including Th1 cytoquines, prostaglandins, adhesion molecules and complement proteins.

Thus, the presence of chronic inflammatory diseases may aggravate the apical periodontitis, since there is a dual activation of the immune response. Moreover the therapeutics of Chronic Inflammatory Diseases may decrease the severity of apical periodontitis acting as an antagonist and preventing the development of more lesions.

Agradecimentos

Queria agradecer a todos aqueles que me apoiaram, ajudaram e fizeram parte desta etapa tão importante.

Aos meus pais, irmão, tios, e a toda a família que sempre confiaram e lutaram pelo melhor para mim, sem medir esforços para que eu alcançasse o sucesso.

À professora e orientadora, Sandra Soares, pelo apoio e ajuda, sem ela seria impossível obter os conhecimentos e conceitos necessários para concluir esta monografia.

À professora, Ana Moura Teles, que sempre se mostrou disponível e ajudou no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e namorado, que sempre estiveram do meu lado.

A todos os professores da UFP, do curso de Medicina Dentária, pelo que me ensinaram ao longo destes 5 anos.

Índice

Índice de Abreviaturas	I
Índice de Figuras	III
Índice de Tabelas	IV
I-Introdução	1
II-Desenvolvimento	3
1-Materiais e Métodos	3
2-Periodontite Apical	3
2.1-Conceito	3
2.2-Etiologia e Fatores de Risco/Virulência	4
2.3-Resposta do Hospedeiro	9
2.3.1-Resposta Inflamatória	10
2.3.1.1-Resposta Inata VS Adaptativa	10
2.3.1.2-Citoquinas	14
2.3.2-Reabsorção óssea	15
2.4-Lesões de Periodontite apical crónica e Diagnóstico Diferencial	17
3-Doenças Crónicas Inflamatórias	18
3.1-Artrite Reumatoide	18
3.1.1-Conceito, Epidemiologia e Fatores de Risco	18
3.1.2-Imunopatologia	20
3.1.3-Terapeutica	22
3.2-Lupus	25
3.2.1-Conceito, Epidemiologia e Fatores de Risco	25
3.2.2-Imunopatologia	28
3.2.3-Terapeutica	30
3.3-Doenças Crónicas Inflamatórias Digestivas	32

3.3.1-Conceito, Epidemiologia e Fatores de Risco	32
3.3.2-Imunopatologia	34
3.3.3-Terapeutica	36
4-Relação das Doenças Crônicas Inflamatórias e Periodontite Apical	38
III-Conclusão	42
V-Bibliografia	44

Índice de Abreviaturas

AINES- Anti-inflamatórios não esteroides

APCs- Células Apresentadores de Antígenos

AR- Artrite Reumatoide

ATM- Articulação Temporomandibular

Células NK- Células *Natural Killer*

CU- Colite Ulcerativa

DC- Doença de Crohn

DID- Doença Infamatória Digestiva

FR- Fator Reumatoide

IgM- Imunoglobulina M

IL-1- Interleucina 1

IL-1 β - Interleucina 1Beta

IL-1 α - Interleucina 1Alfa

IL-4- Interleucina 4

IL-6- Interleucina 6

IL-8- Interleucina 8

IL-12- Interleucina 12

IL-17- Interleucina 17

IL-21- Interleucina 21

IL-22- Interleucina 22

INF- γ - Interferão Gama

LEC- Lupus Eritematoso Cutâneo

LES- Lupus Eritematoso Sistémico

LPS- Lipopolissacarideo

LTA- Ácido Lipoteicoico

MAC- Complexo de ataque à membrana

NETs- Redes de Adesinas dos Neutrófilos

OPG- Osteoprotegerina

PA- Periodontite Apical

PAC- Periodontite Apical Crónica

PAMPs- Padrões moleculares associados ao patogénio

PEP- Peptidoglicano

PFAs- Proteínas de Fase Aguda

PGE 2- Prostaglandina 2

PMNs- Células Polimorfonucleadas

PRRs- Recetores de Reconhecimento Padrão

RANK- Recetor de Ativação do Fator Nuclear kB

RANKL- RANK Ligando

REM- Restos Epiteliais de Malassez

Th- Linfócitos T *helper*/auxiliares

TLR- Recetores *Toll- Like*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

Índice de Figuras

Figura 1 e 2 – Exemplos de infeções primárias	5
Figura 3 e 4 – Exemplos de infeções secundárias	5
Figura 5 – Ação de Células e Citoquinas na Reabsorção óssea	17
Figura 6 – Esquema das alterações provocadas pela AR	19
Figura 7 – Principais sintomas relacionados com Lúpus	26
Figura 8 – Representação dos Mecanismos Imunológicos do LES	30
Figura 9 – Locais de manifestações das DID	33

Índice de Tabelas

Tabela 1- Fatores de Virulência e Fases da Infecção	9
Tabela 2- Opções Terapêuticas de AR	25
Tabela 3- Critérios de Diagnóstico de Lupus	28
Tabela 4- Medicação de LES	31

I – Introdução

A Periodontite Apical (PA) é uma doença crónica inflamatória, que afeta o tecido periodontal levando à destruição óssea sendo causada pela colonização microbiana dos canais radiculares dentários. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

Os microrganismos implicados no desenvolvimento desta patologia são vários, e predominantemente anaeróbios estritos, tais como *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Fusobacterium*. Destes microrganismos os mais prevalentes são *Porphyromonas endodontalis* e *Porphyromonas gingivalis*. Em casos de Periodontite Apical sintomática foi identificada quase sempre a presença de *Porphyromonas gingivalis*. (Skučaitė, N. *et al.*, 2009)

Esta patologia sendo uma doença crónica apresenta mecanismos imunopatológicos semelhantes a outras patologias da mesma natureza tais como algumas Doenças Digestivas Inflamatórias (DII), Artrite Reumatoide (AR) e Lúpus.

A Artrite Reumatoide é uma doença inflamatória sistémica que provoca dor, edema e perda de função das articulações, sendo a artrite a forma mais comum desta doença reumática. É causada pela acumulação de imunocomplexos circulantes derivados do contacto com determinados antigénios: infecciosos, medicamentosos, etc. (Instituto Português de Reumatologia, 2013)

As doenças crónicas digestivas, tais como a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU), são patologias inflamatórias do tubo digestivo e que o podem afetar desde a boca até ao ânus: é comum o aparecimento de úlceras orais em ambos estes pacientes. A DC afeta principalmente o intestino delgado e é caracterizada por uma inflamação granulomatosa, levando frequentemente ao aparecimento de fistulas e à obstrução intestinal. A CU afeta principalmente o intestino grosso, nomeadamente o colon e é caracterizada por úlceras e diarreia sanguinolenta. (Karatzas, P. *et al.*, 2014)

O Lupus é uma doença crónica inflamatória que afeta vários sistemas como o músculo-esquelético, a pele e o sangue, apresentando-se com períodos de remissão e exacerbação. Deriva também da acumulação de imunocomplexos solúveis geralmente associados a um antigénio endógeno. (Kunz, M., 2013)

Todas estas patologias associam-se a um mecanismo imunopatológico pró-inflamatório e a um excesso de libertação de mediadores imunológicos como por exemplo citocinas Th1. Tal facto pode ser um importante fator para explicar de que forma estas patologias podem estar associadas com a PA. (Brito, F. *et al.*, 2006).

A realização desta monografia tem como principal objetivo relacionar a imunopatologia da PA com Doenças Crónicas Inflamatórias, e verificar de que forma a existência de Doenças Crónicas Inflamatórias pode influenciar o desenvolvimento de PA.

II – Desenvolvimento

1 - Materiais e Métodos

Para a elaboração desta monografia, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica, tendo por base uma revisão narrativa e recorrendo-se a meios eletrônicos. Utilizaram-se como motores de pesquisa de artigos científicos, o Pubmed e Science Direct, com as seguintes palavras-chave: *Rheumatoid Arthritis; Digestive Chronic Disease; Lupus; Apical Periodontitis; Microbial Root Infection; Root Canal Treatment*, com o limite temporal de 2004 a 2014, nas línguas Portuguesa e Inglesa. Dos 60 artigos encontrados, selecionou-se os 46 artigos científicos que entraram em concordância com o tema, excluindo os que deste modo não tinham importância. Usou-se também o Google para pesquisa de informação, tanto em artigos como em *sites*.

2 – Periodontite Apical

2.1 Conceito

A Periodontite Apical é uma doença inflamatória dos tecidos periapicais, consequente da agressão pulpar infecciosa, traumática ou por ação de materiais nocivos. De qualquer forma, a causa principal desta patologia é a infecção microbiana do sistema de canais radiculares do dente afetado. (Rôças, N. *et al.*, 2008)

A polpa necrosada, devido à infecção microbiana, serve de habitat seletivo para os microrganismos. Estes microrganismos organizam-se em biofilmes sesséis o que os tornam muito mais resistentes à ação da defesa do organismo.

Os biofilmes bacterianos endodônticos podem ser categorizados em biofilmes intracanales, biofilmes extracanales, biofilmes periapicais e infecções associadas ao biomaterial. (Narayanan, L. *et al.*, 2010)

A presença de microrganismos nos sistemas de canais provoca uma resposta inflamatória por parte do hospedeiro que culmina na libertação de citocinas pró-inflamatórias, levando assim à destruição do tecido ósseo que envolve a raiz do dente afetado. (Narayanan, L. *et al.*, 2010)

Os microrganismos podem atingir os canais radiculares através dos túbulos dentinários, cavidades abertas quer por trauma quer por exposição pulpar durante o preparo dentário, através da corrente sanguínea, restaurações defeituosas e infeções com origem noutra peça dentária. (Narayanan, L. *et al.*, 2010)

2.2 Etiologia e Fatores de Risco/Virulência

De acordo com Siqueira (2007) (*cit in* Jesus, G. *et al.*, 2013), o conhecimento dos microrganismos que estão envolvidos no processo inflamatório pulpar e a compreensão dos seus fatores de virulência podem ser uma mais-valia no tratamento endodôntico. (Jesus, G. *et al.*, 2013)

A grande maioria dos microrganismos que colonizam os canais radiculares são bactérias anaeróbias estritas. Isto deve-se ao facto de os canais radiculares terem um baixo teor de oxigénio, e também ao facto da polpa necrótica não ter irrigação sanguínea levando a um decréscimo no oxigénio, e constituindo assim um método de seleção na formação do biofilme. (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Jesus, G. *et al.*, 2013)

A infeção endodôntica pode ser classificada em infeção primária, secundária e persistente. A infeção primária ocorre quando anteriormente não tínhamos qualquer tipo de tratamento e lesão, contrariamente à infeção secundária que ocorre após o tratamento endodôntico. No caso da infeção persistente, o que acontece é uma persistência da lesão que existia quando se finalizou o tratamento. (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Jesus, G. *et al.*, 2013)



Figura 1 e 2 Exemplos de infecções primárias (cortesia da Profª Dª Ana Moura Teles)

Cada uma destas infecções tem diferentes microrganismos associados. Os microrganismos associados à infecção primária são *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Streptococcus*. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

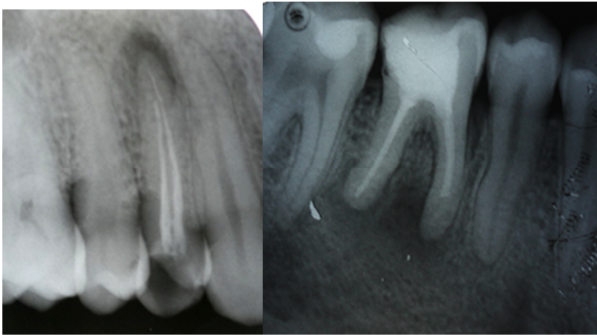


Figura 3 e 4 Exemplos de infecções secundárias (cortesia da Profª Dª Ana Moura Teles)

Nas infecções secundárias e persistentes temos associados os seguintes microrganismos, *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Segundo Narayanan (2010) podemos concluir que nos casos de infecção primária temos uma maior prevalência de microrganismos gram-negativos e nas infecções secundárias os microrganismos mais comumente encontrados são gram-positivos. (Narayanan, L. *et al.*, 2010)

Os microrganismos podem provocar lesões diretas ou indiretas nos tecidos do hospedeiro. As lesões diretas resultam da ação dos fatores de virulência sobre o tecido, enquanto que as lesões indiretas resultam da interação desses fatores com células de

defesa do hospedeiro, levando à libertação de mediadores que vão provocar as lesões, tais como a perda óssea. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Os fatores de virulência para além de induzir as lesões tem um papel importante nas diferentes etapas da infecção, sendo essas etapas, a adesão, invasão, sobrevivência à defesa do hospedeiro e à falta de condições ambientais, indução direta e indireta de lesões. (Siqueira, F. *et al.*, 2007) (Tabela 1)

Fatores de Virulência – Componentes da Estrutura

Lipopolissacarídeos (LPS): O LPS provoca inúmeras reações imunológicas quando se liga aos recetores Toll- *Like* - TLR-4 e TLR-2, levando à ativação de múltiplas vias de sinalização envolvidas nas lesões periapicais (Martinho, F. *et al.*, 2014)

Uma vez ligado a estes recetores, o LPS provoca a ativação dos macrófagos, promovendo a libertação de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α), prostaglandinas (PGE 2) e óxido nítrico. A libertação destas substâncias tem um papel importante na reabsorção óssea. (Zhu, Q., 2010)

Este fator de virulência é também responsável pela ativação do Sistema de Complemento, e conseqüente aumento da quimiotaxia e aumento da permeabilidade vascular. (Arosa, A. *et al.*, 2012)

O LPS é ainda responsável pela libertação de bradicinina, indução das moléculas de adesão dos leucócitos às células endoteliais, pela estimulação da diferenciação de osteoclastos, pela indução da expressão de RANKL e, finalmente, pela estimulação da produção de IL-1, IL-6, PGE 2 e TNF- α pelos osteoblastos. (Zhu, Q., 2010)

Peptidoglicano (PEP): O PEP é um componente celular que está presente em maior quantidade nas bactérias Gram negativas do que nas Gram positivas e a sua via de ligação é o recetor TLR-2. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Esta substância tem ação nos macrófagos e monócitos promovendo a libertação de citocinas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), que como já foi indicado anteriormente são responsáveis pelo aumento da reabsorção óssea. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Ácido Lipoteicoico (LTA): LTA é responsável pela ativação de macrófagos e monócitos através, também, dos recetores TLR-2, levando à produção de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α). (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Narayanan, L. *et al.*, 2010)

Proteínas Extracelulares: Correspondem a aproximadamente 50% da “dry mass” da membrana extracelular das bactérias Gram negativas e são responsáveis pela estimulação da produção de citocinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α e INF- γ) pelos macrófagos e linfócitos. (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Narayanan, L. *et al.*, 2010)

Vesículas Extracelulares: O conteúdo das vesículas é composto por enzimas do espaço periplasmático. Estas enzimas conferem às bactérias a capacidade de degradar moléculas e assim facilitar a sua absorção, e ainda conferem resistência aos antibióticos. (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Narayanan, L. *et al.*, 2010)

Lipoproteínas: Componente presente na membrana celular de Gram negativas responsável pela estimulação dos macrófagos a produzir citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α). (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Fimbrias: Estrutura proteica responsável pela adesão bactéria-tecidos do hospedeiro e bactéria-bactéria. (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Narayanan, L. *et al.*, 2010)

É um componente responsável pela estimulação dos macrófagos a produzir de citocinas (IL-1 α e β , IL-6, IL-8 e TNF- α). (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Cápsula/Exopolissacarídeos: A cápsula tem um importante papel na sobrevivência da bactéria uma vez que impede a fagocitose e inibe a ativação do Sistema de Complemento. (Siqueira, F. *et al.*, 2007; Narayanan, L. *et al.*, 2010)

A sua composição é feita, essencialmente, por exopolissacarídeos, e estes são responsáveis pela estimulação dos macrófagos à produção de citocinas que contribuem para o dano tecidual. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Flagelos: Constituem projeções celulares que conferem à bactéria a capacidade de se mover e deste modo conseguir evitar a fagocitose e invadir os tecidos do hospedeiro. Este componente pode levar à produção de citocinas pela ativação dos recetores TLR-5. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

DNA Bacteriano: O DNA bacteriano é diferente do DNA humano, deste modo, uma vez identificado pelas células de defesa dos hospedeiro promove a libertação de citocinas pelos macrófagos e células dendríticas. A ativação destas células é feita através do reconhecimento pelo recetor TLR-9. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Fatores de Virulência – Produtos Excretados

Enzimas: As bactérias são capazes de produzir inúmeras enzimas, tais como, proteínases, hialuronidases, DNases, fibrinolisa e fosfolipases. Estas enzimas são responsáveis pelo dano direto do tecido uma vez que são capazes de degradar componentes das células dos tecidos do hospedeiro. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Exotoxinas: Estas substâncias são altamente tóxicas para as células do hospedeiro, provocando a sua lise. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

A exotoxina mais frequentemente encontrada é leucotoxina. Esta toxina liga-se aos neutrófilos, monócitos e também aos linfócitos levando à formação de poros na membrana das células. O poro formado na célula consigo quebra a sua homeostasia osmótica e esta sofre lise. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Proteínas de Choque Térmico: As proteínas de choque térmico podem estar presentes no espaço intracelular, na membrana celular ou nas vesículas extracelulares e tem como principal função a sobrevivência das bactérias em condições desfavoráveis. Podem também servir como adesinas, tem propriedades de sinalização celular e conseguem

modular a resposta do hospedeiro induzindo a produção de citocinas e promovendo apoptose. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

A sua toxicidade pode ter ação direta na destruição tecidual. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Produtos Resultantes do Metabolismo: Após o metabolismo das células bacterianas os produtos resultantes são libertados para o meio extracelular. Estes produtos constituem substâncias tóxicas capazes de degradar os tecidos e interferir com a resposta imunológica inibindo ou levando à morte prematura das células T e induzindo a produção de citocinas. (Siqueira, F. *et al.*, 2007)

Tabela 1 Fatores de Virulência e Fases da Infecção (adaptado de Siqueira, F. *et al.*, 2007)

		Fases da Infecção				
		Adesão	Invasão	Sobrevivência	Dano Tecidual Direto	Dano Tecidual Indireto
Fatores de Virulência	LPS			X		X
	LTA	X				X
	PEP					X
	Proteínas Extracelulares	X				X
	Vesículas Extracelulares	X				
	Lipoproteínas					X
	Fimbrias	X				X
	Exopolissacarídeos	X		X		X
	Flagelos		X	X		
	DNA Bacteriano					X
	Enzimas		X	X	X	
	Exotoxinas			X	X	
	Proteínas de Choque Térmico			X		X
	Produtos Metabólicos			X	X	

2.3 Resposta do Hospedeiro

O desenvolvimento da PA é visto como consequência da interação dos microrganismos presentes nos canais radiculares e a resposta do hospedeiro. Assim, quando os microrganismos presentes nos canais radiculares atingem os tecidos periradiculares vão ativar as células de defesa, induzir a produção de mediadores inflamatórios e quimiotáticos, promovendo uma resposta inflamatória que tenta eliminar esse mesmo

agente infeccioso. (García, C. *et al.*, 2007; Skučaitė, N. *et al.*, 2009; Siqueira, F. *et al.*, 2007)

A presença dos microrganismos nos tecidos do hospedeiro começam por induzir a produção de citocinas quimiotáticas (IL-8) que vão atrair leucócitos para a zona da infecção. Posteriormente, ocorre também a produção de outras citocinas por estas células de defesa, como por exemplo IL-1, que vão promover a reabsorção óssea e assim levar ao desenvolvimento da lesão. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

A resposta inflamatória resultante da infecção começa pela ativação da imunidade inata, sendo esta a primeira linha de defesa; mais tardiamente e após sinalização aos linfócitos T e B residentes nos gânglios linfáticos da presença do agente infeccioso ocorre a ativação da imunidade adquirida, tratando-se esta de uma resposta específica.

2.3.1 Resposta Inflamatória

A inflamação é consequência da resposta do organismo a um agente agressor e tem como principal objetivo eliminar ou neutralizar esse agente. O dano provocado no tecido do hospedeiro promove a libertação de mediadores pró-inflamatórios, tais como, enzimas, citocinas, etc. Estes mediadores químicos vão provocar vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, aumento da aderência das células endoteliais e migração das células leucocitárias para o tecido lesado. (Arosa, A., *et al.*, 2012)

A resposta inflamatória pode ser classificada em aguda ou crónica, sendo que no primeiro caso trata-se de uma resposta de desenvolvimento rápido e no segundo, trata-se de uma resposta prolongada, geralmente associada à destruição tecidual.

2.3.1.1 Imunidade Inata VS Adaptativa

A Imunidade é a junção de todos os mecanismos que um ser possui para fazer a sua defesa de agressões, como por exemplo infecções que é o caso da PA. Estes mecanismos de defesa podem ser divididos em Imunidade Inata ou Natural e Imunidade Adquirida. (Arosa, A. *et al.*, 2012)

A Imunidade Inata consiste na resposta primária à agressão e é composta por uma resposta celular e substâncias solúveis como é o caso das proteínas de fase aguda (PFAs). No caso da PA as células que participam na resposta imunológica inata são os macrófagos, polimorfonucleados (PMNs) e as células dendríticas, sendo os macrófagos os principais produtores de citocinas. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

No caso da Imunidade Adquirida, que é também denominada de imunidade específica, a resposta é obtida pela ação das células T e B e possui a capacidade de memorizar e responder de forma vigorosa à exposição repetida ao mesmo antígeno. Os macrófagos e células dendríticas participam também nesta resposta como células apresentadoras de antígenos (APCs). Nesta fase da resposta imunológica as citocinas são produzidas, essencialmente, pelos linfócitos T, nomeadamente os Thelper ou Th. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

As bactérias presentes no tecido periodontal possuem moléculas na sua superfície conhecidas por PAMPs (*Pathogen associated Molecular Patterns* ou Padrões moleculares associados ao patógeno). Fazem parte deste grupo moléculas como glicolípidos, peptidoglicanos, flagelina e LPSs, que são reconhecidos por recetores presentes nas células de defesa da Imunidade Inata. Esses recetores são denominados de PRRs (*Pattern recognition receptors* ou Recetores de Reconhecimento Padrão) dos quais os recetores membranares TLR se destacam. (Kayal, A., 2013; Graunaite, I. *et al.*, 2011)

Os componentes bacterianos para além da ativação celular geram a produção de componentes solúveis de grande importância no contexto periodontal, nomeadamente as PFAs e as proteínas do Sistema de Complemento, com a consequente produção de opsoninas como o C3b e péptidos quimiotáticos C3a e C5a. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

Uma vez feita a ligação entre os TLR e os componentes bacterianos ocorre a chamada das primeiras células leucocitárias ao local de infeção, sendo elas os PMNs. Estas células tem como principal função impedir a progressão da invasão das bactérias através da fagocitose. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

Para além da fagocitose, os PMNs são células responsáveis pela produção de citocinas e enzimas, tais como elastases e colagenases. Estas enzimas são libertadas para o meio extracelular e pretendem destruir os microrganismos, ao mesmo tempo que a sua ação também é sentida nos tecidos do hospedeiro. (Kayal, A., 2013)

A ação produzida por estas células tem, no entanto, uma curta duração, uma vez que após o contacto com o patogénio elas morrem expondo todo o seu conteúdo microbicida. (Kayal, A., 2013)

Os macrófagos são células fagocíticas com um papel muito importante na resposta inflamatória devida à produção de citocinas, PGE-2, e metaloproteínases responsáveis pela destruição da matriz celular. A PGE tem um papel importante na mediação da reabsorção óssea, função essa que será explicada num capítulo posterior sobre a relação da mesma com a destruição do osso. (Kayal, A., 2013; Graunaite, I. *et al.*, 2011)

Os macrófagos são células que estão também implicadas na reabsorção óssea de modo mais direto, pois são capazes de se diferenciar em osteoclastos pela ação do TNF- α na presença de RANKL. (Kayal, A., 2013)

Um outro papel dos macrófagos na resposta imunológica é o estabelecimento de uma ponte entre a imunidade natural e específica pela sua capacidade apresentação do antigénio às células T- são APCs. (Arosa *et al.*, 2012)

Para além destas duas células que foram referidas anteriormente temos também as células dendríticas com um papel importante na resposta imunológica inata. Estas células tem a função de apresentar o antigénio às células T, isto é, tal como os macrófagos, são APCs. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

As células dendríticas funcionam como sentinelas do tráfego vascular, e após o reconhecimento do antigénio através dos PRRs, captam-no. As células dendríticas responsáveis por captar o antigénio são denominadas de células dendríticas imaturas. Quando o antigénio é capturado estas células abandonam os tecidos e migram até aos órgãos linfoides secundários onde chegam como células dendríticas maduras que vão

mostrar o antigénio ao linfócitos T *naive* ou ignorantes e assim provocar a sua ativação e diferenciação. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

É a partir da ativação dos linfócitos T, células de defesa específicas, que se inicia a resposta imunológica adaptativa.

Os linfócitos T são classificados em duas categorias de acordo com os seus recetores de superfície celular, podendo tratar-se de linfócitos T CD4+ ou Th e linfócitos T CD8+ ou Tc. No caso dos linfócitos T CD4+, conforme as citocinas produzidas e as suas funções, temos os linfócitos Th1, Th2 e Th17. Os linfócitos T CD8+ são denominados de linfócitos T citotóxicos pois induzem a morte das células alvo. Temos ainda os linfócitos T reguladores ou Treg que podem expressar quer CD4+ quer CD8+. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

A diferenciação dos linfócitos Th em Th1, Th2 e Th17 está diretamente relacionada com o tipo de produção de citocinas que cada um é responsável. No caso da PA os linfócitos que desempenham um papel preponderante no desenvolvimento da lesão são os Th1 e Th17. Ambos os tipos de resposta levam à produção de citocinas pro-inflamatórias. (Graunaite, I. *et al.*, 2011)

Os linfócitos T vão ajudar na ativação dos linfócitos B, células também responsáveis pela resposta imune adaptativa, essencialmente, através da produção de anticorpos. (Arosa, A., *et al.*, 2012)

Os linfócitos B ao serem ativados diferenciam-se em plasmócitos, que são responsáveis pela produção de anticorpos, tais como a, IgM que é a principal imunoglobulina envolvida na interação com LPS e consequente aglutinação bacteriana. Na cavidade oral a IgA é igualmente responsável pela neutralização bacteriana, impedindo a sua adesão ao dente; a IgG destaca-se pela sua capacidade de opsonização e juntamente com a IgM na activação do sistema de complemento. (Benedetto, A. *et al.*, 2013; Arosa, A. *et al.*, 2012)

2.3.1.2 Citoquinas

As citoquinas pro-inflamatórias são encontradas em grandes concentrações nas lesões de PA. Essas citoquinas são IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α e INF- γ e são responsáveis pela severidade das lesões, uma vez que vão aumentar a reabsorção óssea e não só.

Segundo Kayal (2013) foram realizados estudos para comprovar o envolvimento destas citoquinas no desenvolvimento da patologia, e ficou comprovado o aumento da concentração destes mediadores nos tecidos com doença, e também um aumento da reabsorção óssea associada à presença das mesmas. (Kayal, A., 2013)

A ação destas citoquinas sobre o osso, e consequente reabsorção serão abordadas mais detalhadamente no capítulo seguinte, sendo neste apresentada uma informação geral sobre as células responsáveis pela sua produção e as suas principais funções.

IL-1: A interleucina 1 é composta por dois sub-tipos, IL-1 α e IL-1 β , sendo que em doentes com PA verifica-se um aumento da concentração de IL-1 β . No tecido periodontal estes mediadores são produzidos por macrófagos/monócitos e PMNs. A sua ação é essencialmente induzir a quimiotaxia dos PMNs, a resposta de fase aguda, fagocitose e estimular a produção de IL-6 e IL-8. (Graunaite, I. *et al.*, 2011; Kayal, A., 2013; Arosa, A., *et al.*, 2012)

IL-6: No caso da IL-6 a sua ação, ativa os PMNs e a resposta de fase aguda, induzindo a produção de PFAs pelos hepatócitos, vai também promover a diferenciação dos linfócitos B e, a produção de anticorpos. Esta interleucina é produzida por PMNs, macrófagos e linfócitos Th2. (Graunaite, I. *et al.*, 2011; Kayal, A., 2013; Arosa, A., *et al.*, 2012)

IL-17: A IL-17 é produzida por uma linhagem de linfócitos desconhecida até há pouco tempo, sendo eles os linfócitos Th17. A presença desta interleucina nos tecidos periapicais mostrou uma forte relação com a indução da destruição óssea. A IL-17 mais do que induzir a resposta inflamatória, amplifica a inflamação induzida por uma lesão tecidual pré-existente. Para além desta função, este mediador é também responsável

pelo aumento da secreção de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . (Graunaite, I. *et al.*, 2011; Kayal, A., 2013; Arosa, A., *et al.*, 2012)

TNF- α : O fator de necrose tumoral é produzido por macrófagos, PMNs e linfócitos Th1, sendo a sua produção potencialmente estimulada por LPSs; tem como função ativar linfócitos e macrófagos e induzir a resposta de fase aguda. Em grandes quantidades pode levar a uma situação de choque sistémico. (Graunaite, I. *et al.*, 2011; Kayal, A., 2013; Arosa, A., *et al.*, 2012)

INF- γ : O interferão gama tem como principal função a ativação dos macrófagos, e a indução de citotoxicidade pelas células NK; induz a diferenciação Th1 e é produzido por linfócitos ativados, macrófagos, células dendríticas e células epiteliais. (Graunaite, I. *et al.*, 2011; Kayal, A., 2013; Arosa, A., *et al.*, 2012)

2.3.2 Reabsorção óssea

A integridade dos tecidos ósseos depende da manutenção de um equilíbrio delicado entre a reabsorção do osso por osteoclastos e a deposição óssea por osteoblastos. Este equilíbrio é conseguido pelo controle RANK (recetor de ativação do fator nuclear kB)/RANK Ligando/OPG (osteoprotegerina) pois o desenvolvimento e ativação dos osteoclastos depende desta relação. (Rong, F. *et al.*, 2011)

Os osteoclastos são células originadas a partir de precursores hematopoiéticos de linhagem dos monócitos e macrófagos com a principal função de reabsorver osso. Estas células imaturas expressam RANK na sua superfície. Quando o RANKL, produzido por exemplo por osteoblastos, se liga ao RANK ocorre a diferenciação dos osteoclastos e estes iniciam a sua função osteoclastogénica. (Zhu, Q., 2010)

Os osteoblastos são as células responsáveis pela aposição de osso e são, também, elas que ajudam na regulação da osteoclastogénese uma vez que estas células expressam OPG e também o RANKL. (Zhu, Q., 2010)

A relação entre RANKL/OPG é muito importante para o desenvolvimento da lesão periradicular e a sua gravidade. Em casos de doença é visível um aumento do RANKL e conseqüentemente existe maior reabsorção óssea. Assim sendo é possível afirmar que o RANKL uma vez ligado ao recetor RANK promove diferenciação e ativa os osteoclastos. A OPG é responsável pela inibição da reabsorção óssea, uma vez que se liga ao RANK e impede que o RANKL se ligue e ative os osteoclastos. (Zhu, Q., 2010; Rong, F. *et al.*, 2011)

A expressão do RANKL pelos osteoblastos está aumentada em casos de inflamação devido à ação de citocinas pro-inflamatórias. A ação de certas citocinas, tais como IL-1 e TNF- α , pode promover a reabsorção óssea pela ativação direta dos osteoclastos independentemente da expressão de RANKL. (Zhu, Q., 2010)

O RANKL pode ser também produzido por macrófagos e células T. Sendo assim os macrófagos são células com um papel fundamental na reabsorção óssea pois produzem RANKL, citocinas que induzem o aumento da produção de RANKL e ainda são capazes de se diferenciar em osteoclastos pela ação do TNF- α . (Kayal, A., 2013)

As citocinas anteriormente mencionadas IL-1, IL-6, IL-17 e TNF α têm também como função induzir a reabsorção óssea. A sua principal ação para promover a destruição dos tecidos ósseos reside na capacidade de induzir o aumento de RANKL, por ação direta nas células que o produzem. (Zupan, J. *et al.*, 2012) (Figura 5)

No início e sustentação das lesões periapicais, como atrás foi referido, o LPS tem um papel preponderante, no entanto, alguns estudos demonstram que a reabsorção óssea induzida, pode ser RANKL independente (Jiang *et al.*, 2006)

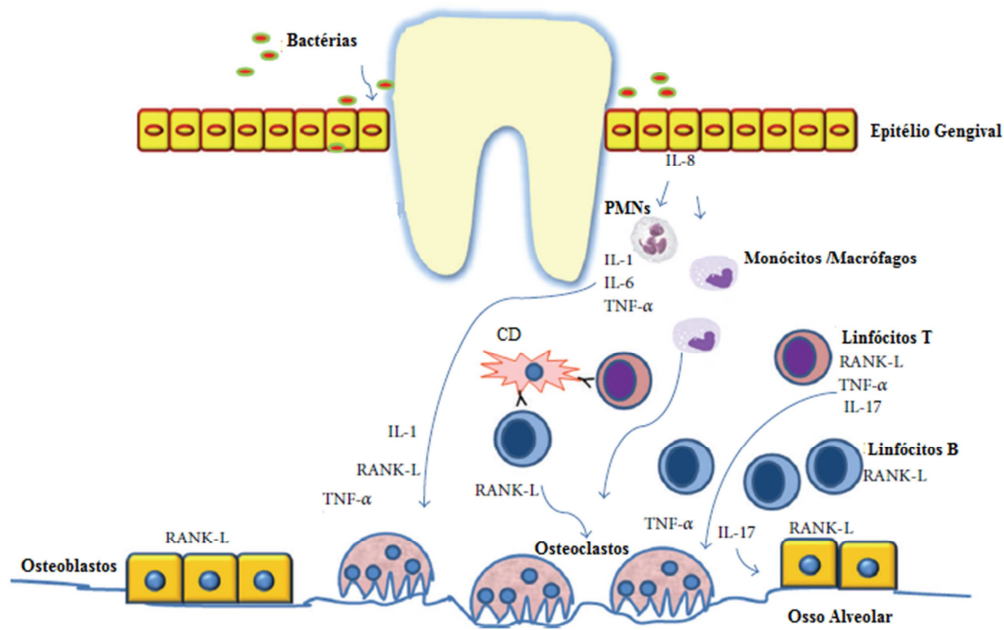


Figura 5 Ação de Células e Citoquinas na Reabsorção Óssea (adaptado de Benedetto, A. *et al.*, 2013)

2.4 Lesões de Periodontite Apical crônica e Diagnóstico Diferencial

A formação das lesões periodontite apical crônica (PAC) desencadeiam-se a partir de um processo complexo que envolve a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro à infecção microbiana. A destruição dos tecidos de suporte dentário pode originar a formação de granulomas ou quistos radiculares, sendo que os granulomas são as lesões mais frequentes. (Peixoto, R. *et al.*, 2012; García, C. *et al.*, 2007)

Granuloma: Corresponde à formação de tecido granulomatoso localizado junto ao ápice de um dente necrosado. Esta lesão é composta por um infiltrado contendo macrófagos, PMNs, células multinucleadas e linfócitos T. (García, C. *et al.*, 2007)

A ativação celular, nomeadamente de macrófagos e células dendríticas e a estimulação crônica T é característica de reações de hipersensibilidade retardada, levando à formação dos granulomas (Arosa, A. *et al.*, 2012)

Quisto Radicular: Trata-se de uma lesão inflamatória crônica com formação de uma cavidade patológica delimitada por epitélio oriundo dos Restos Epiteliais de Malassez

(REM). O infiltrado desta lesão é maioritariamente composto por macrófagos e no exame histológico é visível a formação de pequenos vasos sanguíneos. (García, C. *et al.*, 2007)

Uma das grandes diferenças destas lesões reside na formação da cavidade patológica que está presente no quisto e não ocorre no granuloma. (García, C. *et al.*, 2007)

Estas lesões são, normalmente, assintomáticas e são diagnosticadas acidentalmente em exames radiográficos de rotina. (Saraf, P. *et al.*, 2014)

Radiograficamente as lesões de PAC são semelhantes, apresentando-se ambas como uma lesão radiolúcida. Desta forma a única hipótese de as distinguir é a partir do exame histológico, tendo em conta as características que foram apresentadas anteriormente. (Saraf, P. *et al.*, 2014)

Outras lesões como é o caso da Osteíte Condensante, podem também enquadrar-se nas lesões PAC. (Gutmann, L. *et al.*, 2009)

No caso destas lesões a imagem radiográfica característica mostra uma zona óssea mais radiopaca do que o restante osso. Uma vez que a sua imagem radiográfica é diferente das duas lesões referidas anteriormente, esta lesão é facilmente distinguida das restantes. (Gutmann, L. *et al.*, 2009)

3- Doenças Crónicas Inflamatórias

3.1-Artrite Reumatoide

3.1.1- Conceito, Epidemiologia e Fatores de Risco

A AR é uma doença crónica inflamatória de caráter destrutivo, que se caracteriza pela acumulação de um infiltrado inflamatório na membrana sinovial que pode conduzir à destruição das articulações. (Torzaban, P. *et al.*, 2012)

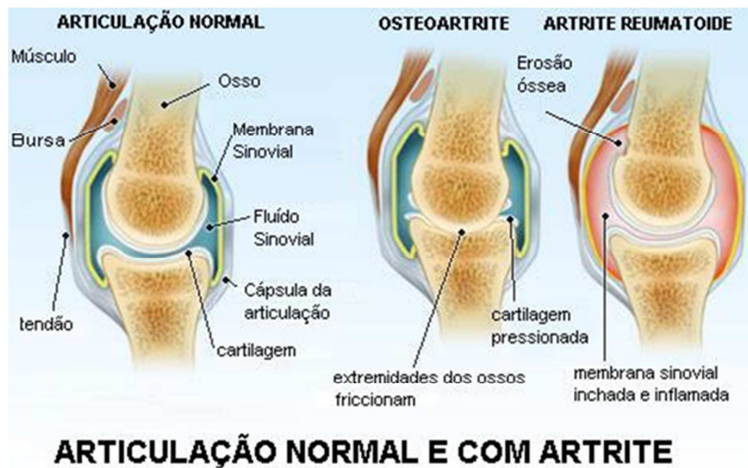


Figura 6 Esquema das alterações provocadas pela AR (disponível em <http://corpo-saude.wmnett.com.br/artrite-reumatoide.html>)

A etiologia desta doença ainda não é totalmente conhecida, mas é atribuída responsabilidade a alterações genéticas, fatores ambientais, hormonais e infecções. É uma patologia que pode também estar associada a outras, como doenças cardiovasculares, doença pulmonar e gastrointestinal. (Persson, G., 2012)

Para o desenvolvimento da patologia contribui, em grande parte, o sistema imunológico, pois nesta doença ele é responsável pela produção de auto anticorpos e pela formação de uma resposta inflamatória destrutiva contra as células do próprio organismo. (Instituto Português de Reumatologia, 2013)

A AR é uma doença que afeta mais o sexo feminino do que o sexo masculino, verificando-se uma maior incidência em mulheres entre 30 e 60 anos. No caso dos homens, a doença instala-se normalmente em idades mais avançadas. Apesar disto, trata-se de uma doença que pode desenvolver-se em qualquer idade e tipo populacional. (Instituto Português de Reumatologia, 2013)

A principal sintomatologia apresentada por portadores de AR é dor que pode variar de ligeira a severa, edema e rubor nas articulações, sensação de rigidez, principalmente matinal, e sensação de cansaço. Estes sintomas são, normalmente, incapacitantes. (Instituto Português de Reumatologia, 2013; Persson, G., 2012)

A evolução da doença pode ser classificada em monocíclica, policíclica e progressiva, tratando-se de uma classificação baseada no número de episódios. No caso da monocíclica trata-se de um único episódio que com ou sem tratamento não se repete nos seguintes 5 anos. Quando ocorrem mais episódio com períodos de remissão, classifica-se como policíclica. Episódios continuados e com aumento da severidade ao longo do tempo, significa que estamos perante uma situação de doença progressiva. (Persson, G., 2012)

A AR pode, também, afetar a articulação temporomandibular (ATM). Outras manifestações, tais como, estomatite, hiperplasia gengival, úlceras orais e candidose oral podem surgir na AR, estando associadas, não à patologia, mas sim ao tratamento desta doença. (Shirota, Y. *et al.*, 2008 *cit in* Lima, N., 2010)

A AR é uma doença que afeta cerca de 1% da população a nível mundial, tratando-se de uma doença incapacitante e que diminui drasticamente a qualidade de vida do doente. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

O diagnóstico de AR é feito com base na história clínica, exame físico e exames hematológicos para verificar a presença do autoanticorpo mais comum - Fator reumatoide (FR) ou a presença de outros autoanticorpos. Exames imagiológicos, como raio-x e ressonância magnética, podem ser um auxiliar de diagnóstico, contribuindo essencialmente para determinar o grau de alteração articular. (Persson, G., 2012; Instituto Português de Reumatologia, 2013)

3.1.2- Imunopatologia

A AR é uma doença que se caracteriza pela infiltração e acumulação de células de defesa nas articulações. A produção de citocinas e metaloproteinases leva à destruição dos tecidos articulares, provocando incapacidade e reduzindo a qualidade de vida. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

As citocinas e outros mediadores inflamatórios produzidos pelas células presentes no infiltrado articular revelaram um papel preponderante no desenvolvimento da doença. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Das células de defesa presentes no infiltrado, os macrófagos demonstraram ser os maiores produtores de TNF- α , IL-1 e IL-6, sendo responsáveis pela sinovite desenvolvida na articulação. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

A presença destes mediadores inflamatórios, IL-1, IL-6 e TNF- α , promovem a diferenciação de linfócitos Th em Th17, produtores de IL-17. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

A IL-17 juntamente com o TNF- α promovem a produção de IL-6 pelos fibroblastos presentes na articulação, levando assim a um aumento da resposta inflamatória. Para além de IL-6, os fibroblastos, são também capazes de expressar RANKL induzindo assim a ativação dos osteoclastos e a reabsorção óssea. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Os recetores TLR parecem, também, ter um importante papel no desenvolvimento da AR, verificando-se maior expressão do TLR-3, TLR-7 e TLR-9 por macrófagos, células dendríticas e fibroblastos nos doentes com AR do que na população saudável. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Uma vez ativados, estes recetores vão levar ao aumento da produção de citocinas e metaloproteínases, conduzindo à destruição tecidual. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Os TLR são, normalmente, associados ao carácter autoimune da AR. Alterações genéticas destes recetores podem levar ao aumento da sua expressão nas células macrofágicas e fibroblastos desequilibrando a resposta inflamatória, nomeadamente na membrana sinovial. (Boechat, N. *et al.*, 2012)

O ácido hialurónico, células necróticas presentes no infiltrado sinovial, fibrinogénio e citrulinados de fibrina correspondem também a ligantes endógenos dos TLR responsáveis pelo desenvolvimento da AR. (Boechat, N. *et al.*, 2012)

A ativação das células da imunidade inata, macrófagos, PMNs e células dendríticas, através da ligação dos componentes articulares aos TLR associa-se à ativação do sistema do complemento, nomeadamente pela via clássica, levando à deposição de C3 e do próprio Complexo de ataque à membrana (MAC) nos tecidos sinoviais promovendo a destruição articular e levando à progressão da AR. (Boechat, N. *et al.*, 2012)

3.1.3- Terapêutica

O tratamento de AR é feito com anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), analgésicos, corticoides e medicamentos modificadores da doença reumática sintéticos ou biológicos. A utilização de AINES, analgésicos e corticoides tem como objetivo reduzir a sintomatologia da doença. (Vivar, N. *et al.*, 2014; Instituto Português de Reumatologia, 2013)

Os fármacos aplicados na doença reumática, quer sintéticos quer biológicos, tem, assim, como função evitar a progressão e o desenvolvimento da patologia. (Instituto Português de Reumatologia, 2013)

O metotrexato, fármaco do subgrupo dos anti metabolitos, anti tumoral, imunossupressor e anti-inflamatório é a primeira linha de tratamento da AR. A sua ação consiste na indução da libertação de adenosina extracelular que tem propriedades anti-inflamatórias e imuno moduladoras. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Atualmente tem surgido novos fármacos modificadores da doença reumática, nomeadamente a imunoterapia biológica. Esta medicação é utilizada quando o metotrexato se torna ineficaz ou pode ser usada em combinação com o metotrexato. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

A imunoterapia modificadora da doença reumática tem ação sobre as citocinas pro-inflamatórias, sobre recetores celulares ou sobre mecanismos intracelulares que promovem a libertação de citocinas (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Imunoterapia cujo “target” são Citoquinas

Etanercept: Proteína recombinante que se liga ao TNF solúvel impedindo-o de se ligar ao seu recetor. Pode ser feito o tratamento com apenas etanercept, no entanto o seu uso combinado com metotrexato mostrou-se mais eficaz do que a monoterapia com qualquer um dos dois medicamentos. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Adalimumab: Anticorpo monoclonal que se liga ao TNF. A sua utilização combinada com metotrexato está indicada em casos de baixa atividade da doença reumática. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Infliximab: Anticorpo monoclonal que se liga ao TNF solúvel e membranas. A terapêutica com este fármaco demonstrou uma rápida diminuição da sintomatologia melhorando a atividade física do doente. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Golimumab: Anticorpo monoclonal com ação sobre o TNF. Este medicamento mostrou-se eficaz no tratamento da doença severa e moderada quando o doente já não responde ao tratamento convencional com metotrexato. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Certolizumab pegol: Medicamento com ação sobre o TNF e apresenta melhores resultados em casos de doença moderada. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Anakinra: Agonista recombinante da citocina IL-1. Este medicamento mostrou um sucesso limitado quando comparado com a terapia anti-TNF. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Tocilizumab: Anticorpo monoclonal IgG1 recombinante que se liga à citocina IL-6 solúvel e membranas. O Tocilizumab mostrou bastante sucesso em casos em que a terapêutica com metotrexato ou anti-TNF é ineficaz. Estudos demonstraram que a sua ação é superior ao adalimumab. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Imunoterapia cujo “target” são Células T e B

Rituximab: Anticorpo monoclonal que atua sobre o CD20 expresso por células B. A ligação deste anticorpo ao CD20 provoca a diminuição das células B e consequente diminuição da produção de auto anticorpos e diminuição da indução de produção de citocinas pelas células T. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Abatacept: Proteína recombinante que se liga ao recetor CD80 e CD86 das células T, bloqueando assim a ativação e libertação de citocinas por estas células. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

Terapias com ação nos Mecanismos Intracelulares

Tofacitinib: Agente não biológico inibidor da tirosina cinase citoplasmática. A inibição desta enzima, tirosina cinase, vai provocar a inibição da produção de citocinas, uma vez que esta é indispensável para a sua produção. (Vivar, N. *et al.*, 2014)

As opções terapêuticas mais comuns nos casos de AR encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2 Opções Terapêuticas de AR (adaptado de Vivar, N. *et al.*, 2014)

Medicação no Tratamento de AR		
Nome	Alvo	Administração
Etanercept	TNF	Injeção Subcutânea de 50mg/dia ou 25mg 2x/dia
Adalimumab	TNF	Injeção Subcutânea a cada 2 semanas
Infliximab	TNF	Injeção Intravenosa a cada 4 ou 8 semanas
Golimumab	TNF	Injeção Subcutânea 1x/mês ou Intravenosa na semana 0 e 4 e depois após 8 semanas
Certolizumab-pegol	TNF	Injeção Subcutânea a cada 2 semanas
Anakinra	IL-1	Injeção Subcutânea 1x/dia
Tocilizumab	IL-6	Injeção Intravenosa a cada 4 semanas
Rituximab	Células B	2 injeções intravenosa separadas 14 dias; Repetir após 6 meses ou outro dependendo da severidade
Abatacept	Células T	Injeção Intravenosa a cada 4 semanas ou subcutânea 1x/semana
Tofacitinib	Recetores de Tirosina Cinase	Administração oral de 5mg 2x/dia

3.2-Lúpus

3.2.1- Conceito, Epidemiologia e Fatores de Risco

O Lúpus é uma doença autoimune que se pode caracterizar por períodos de inflamação aguda ou crônica e por períodos de remissão. Esta patologia desenvolve-se devido à acumulação de imunocomplexos na presença de um antígeno persistente. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

Os principais sintomas desta patologia são lesões mucocutâneas, mialgia, artralgia, fadiga e mau estar. A artralgia é uma das manifestações primárias, sendo que as articulações das mãos são as mais afetadas, e os sinais e sintomas músculo esqueléticos são predominantes nesta patologia. (Sándor, G. *et al.*, 2007)



Figura 7 Principais sintomas relacionados com Lúpus (disponível em <http://www.einstein.br/einstein-saude/pagina-einstein/Paginas/lupus-varias-doencas-em-uma.aspx>)

O Lúpus é pouco comum e pode apresentar-se sobre a forma cutânea (LEC) ou sistêmica (LES) e afeta principalmente o sexo feminino e manifestando-se entre os 43/45 anos de idade. (Kunz, M., 2013)

O LES pode ter manifestações orais, tais como, gengivite descamativa, gengivite marginal, lesões erosivas na mucosa, infecções dentárias devido à diminuição da imunidade, alterações na articulação mandibular e xerostomia. Pacientes portadores de Lúpus normalmente tem uma higiene oral deficiente devido à dor provocada pela escovagem dentária nas zonas com lesões. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

A incidência na Europa da patologia sistémica ronda os 3,3 – 4,8 casos em 100.000 pessoas por ano, e nos EUA ronda os 2,0 – 7,6 casos em 100.000 pessoas por ano. (Kunz, M., 2013)

Segundo Kunz (2013) e com base num estudo suíço 12% dos pacientes com LEC desenvolvem LES ao fim de 1 anos e 18% dos pacientes desenvolvem a patologia sistémica ao fim de 3 anos. (Kunz, M., 2013)

De acordo com Lisnevskaja (2014) a incidência e prevalência de LES tem vindo a aumentar provavelmente devido ao diagnóstico de situações que não tinham sido identificadas e devido ao aumento da sobrevivência. (Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

O desenvolvimento da patologia sistémica está, também, associada a vários fatores de risco, sendo eles a exposição solar, tabaco, infeções, deficiência de vitamina D, estrogénio exógeno, medicação convencional, agentes biológicos e pesticidas. (Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

O diagnóstico desta patologia tem por base a avaliação da existência de certas manifestações previamente definidas. Para ser determinado o diagnóstico de LES é necessário a presença de pelo menos 4 desses critérios (Tabela 3), sendo que um tem de ser uma característica clínica e outro uma alteração imunológica. (Yu, C. *et al.*, 2014)

Tabela 3 Critérios de Diagnóstico de Lupus (adaptado de Yu, C. *et al.*, 2014)

Critérios de Diagnóstico	
Manifestações Cutâneas	Lupus Eritematoso Cutâneo Agudo
	Lupus Eritematoso Cutâneo Crônico
	Úlceras Orais
	Alopecia sem cicatriz
Articulações	Sinovite (2 articulações) caracterizada por:
	Dor
	Inchaço
	Rigidez
Alterações Serológicas	Serosite (uma das seguintes):
	Pleurite
	Pericardite
Desordens Renais	Alterações Renais (uma das seguintes):
	Relação de proteína/creatinina na urina
	Presença de eritrócitos
Desordens Hematológicas	Anemia Hemolítica
	Leucopenia ou Linfopenia
	Trombocitopenia
Alterações Imunológicas	Presença de Anticorpos Antinucleares
	Presença de Anticorpos AntiDNA
	Anti-Sm
	Anticorpos antifosfolípidos
	Depressão do Sistema Complemento

3.2.2- Imunopatologia

O LES é uma doença sistêmica com várias manifestações clínicas e que se caracteriza pela presença de auto anticorpos contra o DNA, histonas, nucleossomas e componentes da cromatina. A formação e deposição dos imunocomplexos induz uma resposta inflamatória pela ativação de neutrófilos e do sistema de complemento. (Rekvig, O. *et al.*, 2014)

O dano tecidual no LES é causado essencialmente pela ação de neutrófilos, sendo que inicialmente o infiltrado celular das lesões é composto por neutrófilos, depósitos de imunocomplexos e fatores de complemento. Os macrófagos surgem numa fase mais tardia e estão associados à reparação tecidual. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

O desenvolvimento do Lupus envolve processos autoimunes com ativação da imunidade inata e adaptativa, com consequente ação de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, fatores de complemento e células T e B (Figura 8). (Kunz, M., 2013)

Na evolução da doença ocorrem alterações nos processos de eliminação dos imunocomplexos, ocorre excessiva ativação do sistema de complemento e de neutrófilos através dos recetores TLR, e ativação anormal das células T e B. (Kunz, M., 2013)

Os neutrófilos estão envolvidos no desenvolvimento do LES uma vez que após a apoptose destas células, liberta-se DNA ao qual se vão ligar auto anticorpos, ambos envolvidos pelas NETs- redes de adesinas características dos neutrófilos. Os fragmentos de DNA ligados às NETs são reconhecidos pelos auto anticorpos e captados pelas APCs, tais como macrófagos e células dendríticas. (Rekvig, O. *et al.*, 2014) (Figura 2)

A ativação das células dendríticas ocorre não só devido à ligação aos recetores Fc mas também através dos recetores TLR. Como referido anteriormente a ligação aos TLR ativa posteriormente fatores nucleares – NF-kB e também induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α e INF) pelas próprias células detriticas e por células T. (Kunz, M., 2013)

Os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos, e no caso do LES verifica-se uma desregulação destas células levando a produção de auto anticorpos contra o DNA das próprias células. (Kunz, M., 2013)

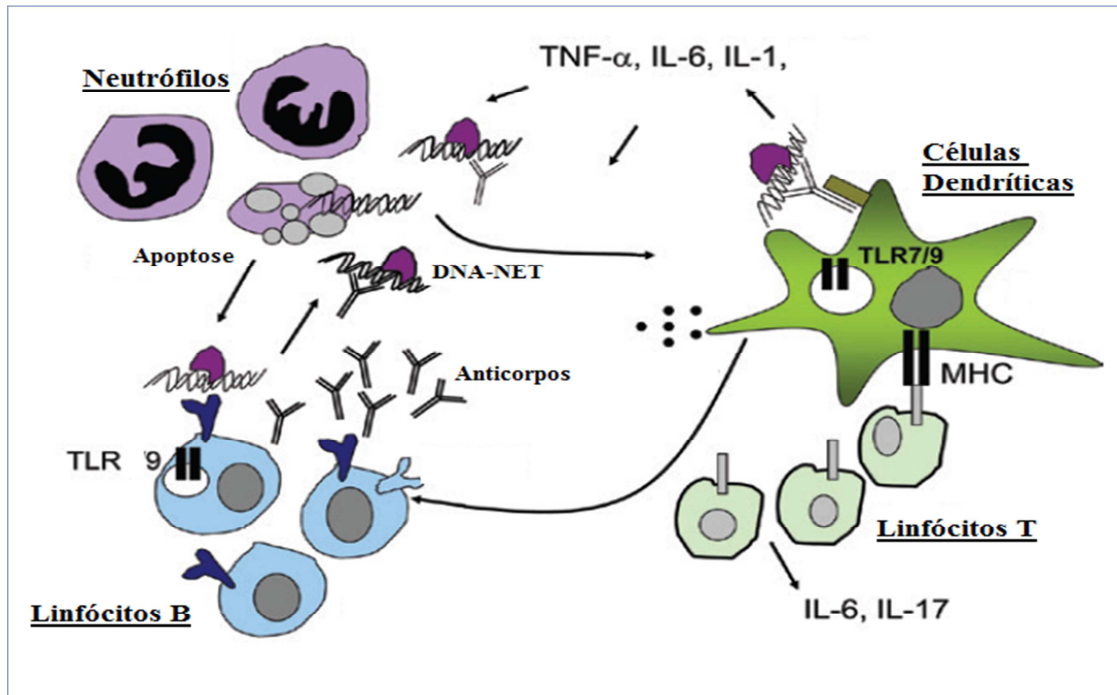


Figura 8 Representação dos Mecanismos Imunológicos do LES (adaptado de Kunz, M., 2013)

3.2.3- Terapêutica

O tratamento do Lupus não diz respeito a um tratamento curativo mas sim apenas paliativo, controlando as manifestações da doença. Sendo assim o tratamento tem como principais objetivos prevenção, reversão da inflamação, manutenção do período de remissão e alívio dos sintomas. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

A medicação convencional é essencialmente composta por anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, como por exemplo a prednisolona e outros agentes imunossupressores tais como ciclofosfamida, metotrexato e azatioprina. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

Os fármacos e respectivas doses variam de acordo com a atividade da doença e de acordo com o seu propósito, isto é, se estão a ser usados em períodos de exacerbação da doença ou em períodos de remissão (Tabela 4). (Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

Tabela 4 Medicação de LE (adaptado de Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

	Atividade da Doença			
	Baixa	Moderada	Severa s/ comprom. Renal	Severa c/ comprom. Renal
Manifestações Típicas	Rash malar, artralgia e fadiga	Artrite, pleurite, pericardite, úlceras orais, rash cutânea	Rash cutânea, pleurite severa, pericardite, envolvimento cerebral	Aumento da pressão arterial, edema, sedimentação urinária ativa
Doses Iniciais	Plaquenil 400mg/dia, AINES e analgésicos	Prednisolona 20 a 30mg/dia + Azatioprina 2 a 3mg/dia ou Metotrexato 15mg/semana ou micofenolato mofetil 2 a 3mg/dia	Prednisolona 30 a 50mg/dia ou metilprednisolona 3 doses 500 a 750mg intravenosos + micofenolato mofetil 2 a 3g/dia. Ciclofosfamida oral ou intravenosa	Prednisolona 30 a 50mg/dia + micofenolato mofetil 2 a 3g/dia
Doses de Manutenção	Plaquenil 200mg/dia	Prednisolona 5mg/dia + azatioprina 50mg/dia ou metotrexato 10mg/semana ou micofenolato mofetil 750mg/dia	Prednisolona <7,5mg/dia + micofenolato mofetil 1g/dia ou azatioprina 50 a 100mg/dia	Prednisolona 7,5mg/dia + micofenolato mofetil 1g/dia ou azatioprina 50 a 100mg/dia

Os corticoides são medicamentos que tem graves efeitos secundários quando usados por longos períodos de tempo e esses efeitos são também proporcionais à dosagem. Deste modo tem surgido novos medicamentos que podem ser usados para o tratamento e assim reduzir o uso de corticoides. Esta nova medicação é também usada quando os corticoides se tornam ineficazes no tratamento desta patologia. (Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

Esta nova medicação trata-se de imunoterapia biológica direcionada aos linfócitos B e linfócitos T. São eles, essencialmente, Rituximab, Abatacept e Belimumab. Nem todos estes medicamentos revelaram resultados positivos no tratamento do LES, sendo necessários mais estudos. (Vollenhoven, R. *et al.*, 2013)

Alguma desta nova medicação atua sobre os recetores membranares responsáveis pela ativação, maturação e diferenciação destas duas células, linfócitos B e T. (Vollenhoven, R. *et al.*, 2013)

O Belimumab atua sobre os recetores responsáveis pela sobrevivência, maturação e diferenciação das células B, o que se traduz numa diminuição da produção de auto anticorpos. (Vollenhoven, R. *et al.*, 2013)

3.3- Doenças Crónicas Inflamatórias Digestivas

3.3.1- Conceito, Epidemiologia e Fatores de Risco

A Doença Inflamatória Digestiva (DID) é uma doença crónica que pode apresentar manifestações quer no trato digestivo quer noutras partes do organismo. (Karatzas, P. *et al.*, 2014)

O desenvolvimento destas patologias é ainda incerto, no entanto fatores ambientais em associação com alterações genéticas e epigenéticas, e alterações da resposta imunológica a determinadas infeções parece estar na base do desenvolvimento desta doença. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

Dentro dos fatores ambientais que podem levar ao desenvolvimento desta patologia temos o uso frequente de antibióticos, hábitos alimentares e estilo de vida (ex. tabaco). Estes fatores podem levar a uma alteração da flora comensal microbiana intestinal e não só. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

O intestino humano aloja no seu interior um número elevado de bactérias. Uma alteração nessa flora comensal intestinal pode levar ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória. Em doentes com DII verifica-se, frequentemente, a presença de *Escherichia coli* (*E. coli*). (Wallace, K. *et al.*, 2014)

No âmbito das DID temos principalmente duas doenças, a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU), sendo que a CU apenas se verifica inflamação da zona do cólon e recto. (Karatzas, P. *et al.*, 2014)

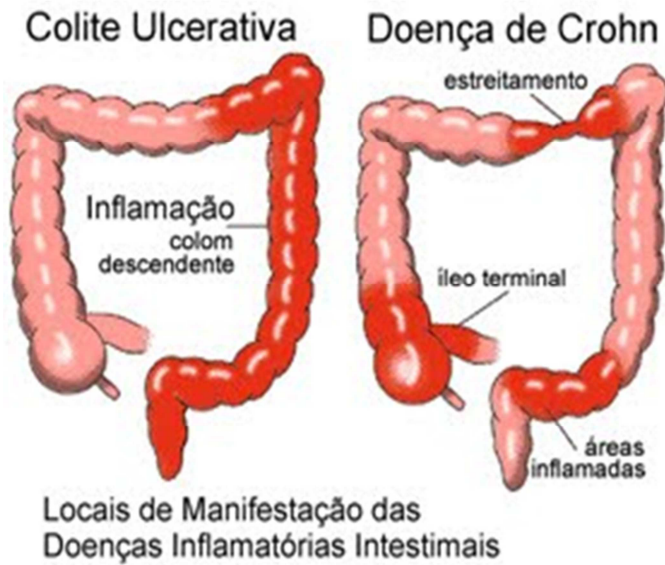


Figura 9 Locais de manifestações das DID (disponível em <http://www.lersaude.com.br/doencas-inflamatorias-intestinais-surgem-da-interacao-de-quatro-fatores-fundamentais-entenda/>)

A DC é uma doença inflamatória digestiva que pode afetar qualquer parte do trato digestivo e tem como principais manifestações a dor abdominal, febre e sinais clínicos de obstrução intestinal ou diarreia sanguinolenta. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

Para além das manifestações a nível intestinal podem verificar-se manifestações orais nestas doenças. (Lankarani, K. *et al.*, 2013)

Na DC as principais manifestações orais correspondem a mucogengivite, edema do lábio com formação de fissuras, estomatite, quelite angular, linfadenopatia mandibular, formação recorrente de abscessos, eritema perioral e glossite. (Lankarani, K. *et al.*, 2013)

No caso da CU as manifestações orais são as mesmas da DC, no entanto são menos prevalentes nesta doença. (Lankarani, K. *et al.*, 2013)

A CU pode surgir em pacientes com história prévia de infeção intestinal com *Salmonella* ou *Campylobacter* ou em doentes com antecedentes familiares da doença. (Adams, S. *et al.*, 2013)

A incidência da CU é superior à DC, sendo que CU tem uma incidência semelhante entre o sexo feminino e o sexo masculino. O mesmo não acontece na DC, pois esta tem uma maior incidência no sexo feminino. (Adams, S. *et al.*, 2013)

Estima-se que esta patologia afete cerca de 2,5 a 3 milhões de pessoas em toda a Europa, sendo que a incidência de DC ronda os 0,5 a 10,6 casos por 100 mil habitantes por ano e a incidência de UC ronda os 0,9 e 24,3 casos por 100 mil habitantes por ano. (Burisch, J. *et al.*, 2013)

O diagnóstico de DID é feito com recurso a enterografia, ultrassons e endoscopia com biópsia. Apesar de existirem vários exames disponíveis para o diagnóstico, apenas a biópsia é considerada fidedigna. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

Para um correto diagnóstico para além dos exames enunciados anteriormente é necessário realizar-se uma boa história clínica, um exame físico, estudos microbiológicos e ainda estudos laboratoriais hematológicos. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

3.3.2- Imunopatologia

O desenvolvimento da DID resulta de uma resposta imunológica anormal contra microrganismos presentes no intestino. Segundo vários autores, essa resposta anormal verifica-se devido a alterações genéticas e /ou estruturais na própria barreira intestinal. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

A resposta imunológica adaptativa tem um papel preponderante no desenvolvimento desta doença, verificando-se uma elevada proliferação de linfócitos Th1 e Th17 em portadores de DID, nomeadamente DC. (Kayama, H. *et al.*, 2013)

No entanto as células da imunidade inata desempenham, também, um papel fundamental pois, como sempre, vão ser a primeira linha de ativação da resposta imunológica. (Kayama, H. *et al.*, 2013)

As células da mucosa intestinal formam uma barreira contra a invasão dos microrganismos, constituindo assim uma forma de defesa do organismo contra a infeção. Em doentes com DID verifica-se uma alteração na renovação e/ou função destas células. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

As alterações na renovação celular em doentes DID vão promover uma quebra na integridade da barreira intestinal celular, permitindo assim a invasão de microrganismos. Durante esta invasão, estes microrganismos entram em contacto com as células intestinais de defesa- enterócitos, linfócitos intestinais e células de Paneth ativando-as através dos recetores TLR e não só. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

Mutações génicas dos recetores TLR tem um papel importante no desenvolvimento da DID pois afetam o reconhecimento microbiano, dificultando a sua eliminação, o que leva à produção de uma resposta inflamatória persistente. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

As células da defesa inata intestinal, uma vez ativadas pelos recetores TLR produzem citocinas que vão mediar a resposta inflamatória exagerada. (Kayama, H. *et al.*, 2013)

As células dendríticas, são uma das células da imunidade inata mais importantes no desenvolvimento da DID, pois uma vez ativadas pelos recetores TLR e devido à existência de IL-6 migram até aos tecidos órgãos linfoides, como as placas de peyer onde vão provocar a ativação dos linfócitos T em Th1 e Th17. (Kayama, H. *et al.*, 2013)

A produção de TNF- α por parte das células da imunidade inata constitui um dos fatores preponderantes no desenvolvimento da DID. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

De acordo com alguns estudos, atribui-se que o desenvolvimento da CU está mais associada a uma resposta Th2 e no caso da DC a resposta é mediada por linfócitos Th1. Em ambos os casos verifica-se um aumento substancial das células Th17. (Jones-Hall, Y. *et al.*, 2014; Raza, A. *et al.*, 2012)

Os linfócitos Th17 são responsáveis pela produção de IL-17, IL-21, IL-22 e INF- γ . A IL-17, como é referido atrás, é uma citocina responsável pela ativação das células da

imunidade inata, induzindo a produção de citocinas, como TNF- α e IL-1 β , e metaloproteínas. (Wallace, K. *et al.*, 2014; Raza, A. *et al.*, 2012)

A IL-22, também uma citocina Th17, tem ação sobre a barreira epitelial. Esta citocina aumenta a capacidade protetora da barreira epitelial através do aumento da resposta imunológica inata. (Raza, A. *et al.*, 2012)

No caso da IL-21 a sua ação faz-se sentir quer nos mediadores da resposta imunológica inata quer na resposta adaptativa. A IL-21 tem a capacidade de promover a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e promove o aumento das células T citotóxicas. Tem também a função de inibir os APCs. (Raza, A. *et al.*, 2012)

3.3.3- Terapêutica

A DID é uma doença crónica destrutiva que provoca dano nos tecidos do sistema digestivo diminuindo a função e provocando dor. Em alguns pode mesmo predispor o individuo para uma evolução neoplásica da doença.

O tratamento desta patologia tem como principal objetivo controlar os sintomas, promover a remissão da doença e prolongar o máximo de tempo possível a ausência de sintomas. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

A remissão da doença significa promover a cura das lesões mucosas, o que se comprovou ter um importante papel na diminuição da progressão da doença. (Baumgart, D. *et al.*, 2013; Pariente, B. *et al.*, 2013)

A DID exige, não só um tratamento ao recurso a medicação, mas também à alteração de muitos hábitos. Para o tratamento destes pacientes é imprescindível deixar de fumar e fazer uma correção dos hábitos alimentares. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

A escolha dos fármacos a usar depende da atividade da doença e da associação com outras patologias. Outro fator a ter em conta na escolha dos mesmos é a existência de efeitos adversos indesejados e a eficácia. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

O tratamento da DID pode ser feito recorrendo a monoterapia, uso de um único medicamento, ou recorrendo a terapia combinada, com dois ou mais medicamentos. Os estudos existentes revelaram que na grande maioria, a terapia combinada apresenta resultados superiores, no entanto pode aumentar o risco de infecções oportunistas. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

A prevenção do surgimento de infecções oportunistas pode ser feita através de pausas no uso da medicação e recorrendo ao uso de antibióticos. (Baumgart, D. *et al.*, 2013)

A terapêutica escolhida é diferente dependendo do grau de atividade/severidade da doença. (Scott, F. *et al.*, 2013)

Os fármacos mais usados no tratamento desta doença são corticoides, ácido acetilsalicílico, agentes imuno modeladores como azatioprina e metotrexato, ou corticoides, e ainda agentes anti TNF- α como infliximab, adalimumab e certolizumab pegol. (Scott, F. *et al.*, 2013)

No tratamento da doença com baixa atividade a medicação utilizada é o ácido acetilsalicílico e budesonida, no entanto o budesonida tem demonstrado melhores resultados do que o ácido acetilsalicílico e possui menos efeitos adversos do que outros corticoides. (Scott, F. *et al.*, 2013)

O ácido acetilsalicílico diminui a expressão de RANKL por parte dos linfócitos B, diminui os níveis de citocinas e ainda inibe a proliferação das células T. (Scott, F. *et al.*, 2013)

Em casos de doença com atividade moderada ou severa recorre-se ao uso de corticoides, como a azatioprina e o metotrexato, e ainda ao uso de imunoterapia direcionada à inibição do TNF- α . (Scott, F. *et al.*, 2013)

Para além dos tratamentos referidos anteriormente, a DC e a CU podem exigir um tratamento cirúrgico. Em casos onde há formação de fístula e/ou obstruções é necessário recorrer à cirurgia e à terapêutica medicamentosa referida anteriormente. (Scott, F. *et al.*, 2013)

4-Relação das Doenças Crônicas Inflamatórias e Periodontite Apical

A PA é uma patologia inflamatória, sendo que a formação das lesões periapicais é resultado da resposta imunológica contra um antigénio, essencialmente, bacteriano.

O desenvolvimento da PA tem por base mecanismos imunológicos semelhantes a todas as outras patologias referidas anteriormente.

Artrite Reumatoide: A AR é uma doença que se caracteriza pela presença e a acumulação de células de defesa nas articulações, promovendo uma resposta inflamatória. A resposta inflamatória produzida na AR pode potenciar a resposta inflamatória da PA provocando maior destruição óssea. (Braga, F. *et al.*, 2007)

O desenvolvimento da lesão periapical consiste na destruição dos tecidos de suporte dentário e na reabsorção óssea do osso alveolar que circunda o dente com infeção. (Rong, F. *et al.*, 2011)

As células de defesa que predominam e parecem ter um papel preponderante no desenvolvimento da AR são os PMNs. Estas células produzem citocinas e metaloproteínases responsáveis pela indução da resposta inflamatória e consequente destruição tecidual. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Para além destas células, os macrófagos estão também presentes no infiltrado sinovial, sendo responsáveis pela produção de IL-1, IL-6 e TNF- α . A presença destas citocinas são responsáveis pela diferenciação dos linfócitos T em Th17. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Os linfócitos Th17 produzem a citocina IL-17, que na PA desempenha um papel extremamente importante na ativação dos osteoclastos e consequente reabsorção óssea levando à formação da lesão periradicular. (Kayal, A., 2013)

A citocina IL-6 é, também, responsável pela indução da expressão de RANKL pelos fibroblastos dos pacientes com AR. O aumento da expressão de RANKL na AR por parte dos fibroblastos aumenta a severidade da lesão periradicular, uma vez que este mediador é responsável pela ativação de osteoclastos. (Thwaites, R. *et al.*, 2014; Kayal, A., 2013)

Tal como na PA, no processo de desenvolvimento da AR as células de defesa são ativadas pelos recetores TLR. A presença das duas doenças aumenta a resposta imunológica devido à co estimulação destes recetores. (Thwaites, R. *et al.*, 2014)

Segundo Braga (2007), os PMNs exibem uma hiperatividade na PA em doentes com AR devido à co estimulação promovida pela libertação de mediadores inflamatórios por ambas as doenças. Desta forma, a resposta à infeção nos tecidos periapicais é mais agressiva e leva à formação de lesões com maior grau de severidade. (Braga, F. *et al.*, 2007)

De acordo com Koziel (2014), a presença de PA aumenta o risco de desenvolvimento de AR, e vice-versa, sendo que a atividade da PA em doentes com AR apresenta maior severidade independentemente de outros fatores como idade e consumo de tabaco. (Koziel, J. *et al.*, 2014)

Lupus: O Lupus é uma doença que se caracteriza pela formação de uma resposta auto imune e consequente da acumulação de imunocomplexos, possivelmente, devido a uma falha na eliminação dos mesmos. (Rekvig, O. *et al.*, 2014)

A resposta imunológica e inflamatória desta doença é iniciada através da estimulação dos recetores TLR, tal como na AR e na PA. (Kunz, M., 2013)

Após a ligação do antígeno a estes recetores promove a ativação dos PMNs, sendo estas células as principais responsáveis pela destruição tecidual devido à libertação de mediadores inflamatórios, metaloproteinases, etc. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

Para além dos PMNs, as células dendríticas são, também, ativadas por recetores TLR, induzindo a produção de citocinas como IL-1, IL-6, TNF- α e INF- γ por parte das células T. A presença destes mediadores levam ao aumento da expressão de RANKL. (Kunz, M., 2013)

Deste modo, a presença dos mesmos mediadores em ambas as doenças, responsáveis pela indução da destruição tecidual na PA pode tornar os pacientes com Lupus mais suscetíveis a desenvolver PA e esta pode apresentar-se numa forma mais grave provocada por uma resposta mais agressiva devido à co estimulação da resposta imunológica. (Kunz, M., 2013)

Doença Inflamatória Digestiva: A DID resulta de uma resposta imunológica anormal contra microrganismos da flora comensal intestinal. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

A invasão dos microrganismos leva à ativação de células da imunidade inata que tal como acontece na PA, produzem uma resposta inflamatória. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

Os PMNs e as células dendríticas são as células da imunidade inata mais importantes no desenvolvimento da DID. Estas células são responsáveis pela produção de citocinas, como por exemplo IL-6. (Kayama, H. *et al.*, 2013)

A IL-6 é responsável pela diferenciação dos linfócitos T em Th17. Os Th17 induzem a libertação de IL-17, e esta citocina promove a ativação das células da imunidade inata e estas, por sua vez, produzem TNF- α e IL-1. (Kayama, H. *et al.*, 2013)

As citocinas envolvidas no desenvolvimento da DID estão também envolvidas no processo de desenvolvimento da PA. Deste modo, e como em todas as outras doenças inflamatórias anteriormente referidas, a presença de DID pode exacerbar a resposta imunológica e inflamatória aos microrganismos presentes nos canais radiculares,

tornando os indivíduos portadores de DID mais suscetíveis a PA, e na presença desta verifica-se a formação de lesões com maior gravidade. (Wallace, K. *et al.*, 2014)

Para além desta relação nos mecanismos inflamatórios, os fármacos utilizados no tratamento das Doenças Crônicas Inflamatórias tratando-se de anti-inflamatórios, substâncias que inibem quer as células de defesa quer os mediadores inflamatórios por elas produzidos, vão também reduzir a resposta inflamatória visível na PA. (Baumgart, D. *et al.*, 2013; Vivar, N. *et al.*, 2014; Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

No caso mais concreto do uso de anticorpos anti-TNF- α , verificou-se que, em ratinhos, com lesões periapicais, estimuladas por LPSs, era reduzida a extensão da lesão, e esta estava diretamente associada com a diminuição da reabsorção óssea. (Hong, C. *et al.*, 2004)

III - Conclusão

A PA é uma doença inflamatória dos tecidos periapicais, que resulta da resposta imunológica à presença de microrganismos existentes nos canais radiculares. (Rôças, N. *et al.*, 2008)

A AR é uma doença crónica inflamatória de caráter destrutivo, que se caracteriza pela acumulação de um infiltrado inflamatório celular e solúvel, resultante de uma resposta imunológica contra componentes articulares. (Torzaban, P. *et al.*, 2012)

O Lupus é uma doença autoimune que se desenvolve devido à acumulação de imunocomplexos na presença de um antígeno persistente que promove uma resposta imunológica e inflamatória. (Sándor, G. *et al.*, 2007)

A DID é uma doença crónica inflamatória provocada por mecanismos imunológicos e inflamatórios contra a flora comensal intestinal, provavelmente despoletada por um fator ambiental num indivíduo com predisposição genética. (Karatzas, P. *et al.*, 2014)

O facto de os mecanismos imunopatológicos das Doenças Crónicas Inflamatórias, AR, Lupus e DID, serem semelhantes aos mecanismos de desenvolvimento da PA leva a acreditar-se que pode haver uma interação entre ambas.

Nestas doenças, AR, Lupus e DID, verifica-se a presença aumentada das células imunológicas como PMNs, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B tal como na PA. A presença destas células vai influenciar diretamente o aumento da presença de mediadores inflamatórios. (Graunaite, I. *et al.*, 2011; Kunz, M., 2013; Thwaites, R. *et al.*, 2014; Kayama, H. *et al.*, 2013)

Os principais mediadores inflamatórios da PA são as interleucinas 1, 6, 17, TNF α e INF- γ . Estes mediadores existentes na PA são responsáveis pela indução da reabsorção óssea, levando à formação de lesões periradiculares. (Kayal, A., 2013)

Deste modo, uma vez que as Doenças Crônicas Inflamatórias promovem a libertação das mesmas citocinas envolvidas no desenvolvimento da PA, a presença de uma doença sistémica como esta aumenta a suscetibilidade e a severidade da PA.

Para além desta relação, verificou-se que a terapêutica utilizada no tratamento das Doenças Crônicas Inflamatórias tem como principal objetivo reduzir a resposta inflamatória quer através da inibição das células produtoras de mediadores quer pelo bloqueio direto desses mediadores. (Baumgart, D. *et al.*, 2013; Vivar, N. *et al.*, 2014; Lisnevskaja, L. *et al.*, 2014)

Assim sendo, doentes que estejam a fazer terapêutica para este tipo de doenças podem apresentar uma progressão mais lenta da PA devido ao bloqueio das células produtoras de mediadores e conseqüente decréscimo destes.

V- Bibliografia

Arosa, A., Cardoso, M., Pacheco, C. (2012). Fundamentos de Imunologia. 2ªEdição. Lisboa, Lidel

Adams, S., Bornemann, P. (2013). Ulcerative Colitis. [Em linha]. Disponível em <http://www.aafp.org/afp/2013/0515/p699.html> [Consultado em 15/06/2014]

Baumgart, D., Sandborn, W. (2013). Crohn's disease. The Lancet, (380), (9853), pp. 1590-1605

Benedetto, A. et al. (2013). Periodontal Disease: Linking the Primary Inflammation to Bone Loss. Journal of Immunology Research, (2013)

Boechat, N., Sadahiro, A., Boechat, A. (2012). Artrite Reumatoide e Imunidade Inata. [Em linha]. Disponível em [http://www.scientia.ufam.edu.br/attachments/article/11/v\(1\)n\(1\),p9-16_2011.pdf](http://www.scientia.ufam.edu.br/attachments/article/11/v(1)n(1),p9-16_2011.pdf). [Consultado em 15/06/2014]

Burisch, J. et al. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's and Colitis, (2013), pp. 322-337

Braga, F. et al. (2007). Artrite Crónica e Periodontite. Revista Brasileira de Reumatologia, (47), (4), pp. 276-280

Brito, F. et al. (2006). Inter-relação entre a doença periodontal e a doença de Crohn. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, (5), (3), pp.261-267

García,G. et al. (2007). The post-endodontic periapical lesion: Histologic and etiopathogenic aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucar, (12), (8), pp. E585-590

Gutmann, L. et al. (2009). Identify and Define All Diagnostic Terms for Periapical/Periradicular Health and Disease States. *Journal of Endodontics*, (35), (12), pp. 1658- 1674

Graunaite, I. et al. (2011). Pathogenesis of Apical Periodontitis: a Literature Review. *JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL RESEARCH*, (2), (4), pp.1-15

Hong, Y. et al. (2004). The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, (33), (3), pp. 162-169

Instituto Português de Reumatologia [Em linha]. Disponível em <http://www.ipr.pt/index.aspx>. [Consultado em 02/06/2014]

Jesus, G., Neto, D. (2013). Microbiologia Associada às Lesões Periapicais. *Cadernos de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde*, (1), (17), pp. 125-134

Jiang, J. et al. (2006). Quantitative Analysis of Osteoclast-Specific Gene Markers Stimulated by Lipopolysaccharide. *Journal of Endodontics*, (32), (8), pp. 742-746

Jones-Hall, Y., Grisham, M. (2014). Immunopathological characterization of selected mouse models of inflammatory bowel disease: Comparison to human disease. Ireland, Elsevier

Karatzas, P. et al. (2014). DNA methylation changes in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, (27), (2), pp. 125-132

Kayal, A. (2013). The Role of Osteoimmunology in Periodontal Disease. *BioMed Research International*, (2013)

Kayama, H., Nishimura, J., Takeda, K. (2013). Regulation of Intestinal Homeostasis by Innate Immune Cells. *Immune Network*, (13), (6), pp. 227-234

Koziel, J., Mydel, P., Potempa, J. (2014). The Link Between Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: An Update Review. *Current Rheumatology Reports*, (16), (3)

Kunz, M. (2013). Lupus erythematosus. Part I: epidemiology, genetics and immunology. *Journal of the German Society of Dermatology*, (11), (8), pp. 709-720

Lankarani. K., Sivandzadeh, G., Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, (19), (46), pp. 8571-8579

Lima, N. (2010). *Manifestações Oraís em Pacientes com Artrite Reumatóide*. Porto, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Lisnevskaja, L., Murphy, G., Isenberg, D. (2014). Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*

Martinho, F. et al. (2014). Signaling Pathways Activation by Primary Endodontic Infectious Contents and Production of Inflammatory Mediators. *Journal of Endodontics*, (40), (4), pp. 484-489

Narayanan, L., Vaishnavi, C. (2010). Endodontic microbiology. *Journal of Conservative Dentistry*, (13), (4), pp. 233-239

Pariente, B., Laharie, D. (2014). Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, (40), (2)

Peixoto, R., Peixoto, D. (2012). Aspectos Imunológicos e Etiopatogênicos das Lesões Periapicais Inflamatórias Crónicas. *UNOPAR*, (14), (3), pp. 175-182

Persson, G. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Microbiology*, (2012), (4)

Raza, A. et al. (2012). Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, (8), (2), pp. 161-168

Rekvig, O., Vlag, J. (2014). The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Seminars in Immunopathology*, (2014), (36), pp. 301-311

Rôças, I., Siqueira, J. (2008). Root Canal Microbiota of Teeth with Chronic Apical Periodontitis. *Journal of Clinical Microbiology*, (46), (11), pp. 3599-3606

Rong, F. et al. (2011). Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin expression in chronic apical periodontitis: possible association with inflammatory cells. *Chinese Medical Journal*, (124), (14), pp. 2162-2166

Sándor, G. et al. (2007). Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Dentists. *Journal Canadian Dental Association*, (73), (9), pp. 823-828

Saraf, P. et al. (2014). Comparative evaluation of immunohistochemistry, histopathology and conventional radiography in differentiating periapical lesions. *Journal of Conservative Dentistry*, (17), (2), pp.164-168

Scott, F., Osterman, M. (2013). Medical Management of Crohn Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, (2013), (26), pp. 67-74

Siqueira, J., Rôças, I. (2007). Bacterial Pathogenesis and Mediators in Apical Periodontitis. *Brazilian Dental Journal*, (18), (4), pp. 267-280

Skucaite, N., Peciuliene, V., Maciulskiene, V. (2009). Microbial infections and its control in cases of symptomatic apical periodontitis: a review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, (45), (5), pp. 343-350

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira. [Em linha]. Disponível em <<http://www.einstein.br/einstein-saude/pagina-einstein/Paginas/lupus-varias-doencas-em-uma.aspx>>. [Consultado em 09/06/2014]

Thwaites, R., Chamberlain, G., Sacre, S. (2014). Emerging role of endosomal toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, (5), (1), pp. 1-6

Torkzaban, P. et al. (2012). Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study. *Journal of periodontal & implant science*, (42), (3), pp. 67-72

Torquato, G. (2014). Doenças inflamatórias intestinais surgem da interação de quatro fatores fundamentais; entenda. [Em linha]. Disponível em <<http://www.lersaude.com.br/doencas-inflamatorias-intestinais-surgem-da-interacao-de-quatro-fatores-fundamentais-entenda/>>. [Consultado em 09/06/2014]

Vivar, N., Vollenhoven, R. (2014). Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Reports*, (6), (31)

Vollenhoven, R., Parodis, I., Levitsky, A. (2013). Biologics in SLE: Towards new approaches. *Best Practise & Research Clinical Rheumatology*, (2013), (29), pp. 341-349

Wallace, K. et al. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, (20), (1), pp. 6-21

WMnett. [Em linha]. Disponível em <<http://corpo-saude.wmnett.com.br/artrite-reumatoide.html>>. [Consultado em 09/06/2014]

Yu, C., Gershwin, M., Chang, C. (2013). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, (48-49), pp. 10-13

Zhu, Q. (2010). A Review of Novel Bacterial Complex Lipids: Implications for the Pathogenesis of Apical Periodontitis. *Iranian Endodontic Journal*, (5), (4), pp. 141-146

Zupan, J., Jeras, M., Marc, J. (2013). Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochemia Medica*, (23), (1), pp. 43-63