

# HIPERSENSIBILIDADE DO SISTEMA IMUNE E PATOLOGIAS DA MUCOSA ORAL

Liliana Barros - *Faculdade de Ciências da Saúde, UFP*  
Aluna de Medicina Dentária | 10403@ufp.pt

Sofia Ribeiro - *Faculdade de Ciências da Saúde, UFP*  
Aluna de Medicina Dentária | 10339@ufp.pt

## ■ ABSTRACT

An overreaction of the immune system to both infectious and inert antigens can lead to severe tissue damage. These hypersensitivity reactions are classified into four main types depending of the response-immediate or delayed and of the immune component involved. In this article we provide some evidences of the role of immunological mechanisms in type I and type IV hypersensitivity trough a relation with oral pathologies known has Contact Stomatitis and Oral Lichen Planus.

## ■ RESUMO

A reacção exarcebada imunitária tanto a antigénios infecciosos como a antigénios inertes pode levar a lesões tecidulares graves por mecanismos de hipersensibilidade. As situações de hipersensibilidade são classificadas em quatro grupos, dependendo do componente imunitário envolvido e do momento da reacção após o contacto do antigénio. Neste artigo salienta-se o papel dos mecanismos imunológicos envolvidos nas hipersensibilidades de Tipo I e Tipo IV relacionando-os com duas patologias orais, frequentemente observadas na clínica dentária: Estomatite de Contacto e Líquen Plano Oral.

## I. INTRODUÇÃO

Os mecanismos imunes têm um papel protector na eliminação dos agentes invasores, mas podem tornar-se, exageradamente, amplificados de maneira que a resposta acaba por tornar-se prejudicial ao hospedeiro, ao invés de benéfica. Estas respostas imunes excessivas podem levar ao aparecimento de reacções graves e lesivas, denominadas de reacções de hipersensibilidade.

As reacções de hipersensibilidade são processos patológicos que resultam da interacção de dois componentes: um antigénio (Ag endógeno ou exógeno), com anticorpos (Ac), ou com linfócitos sensibilizados.

As reacções de hipersensibilidade, segundo Gell e Coombs (1963), classificam-se em quatro grupos, compreendendo respostas do Tipo I - tipo anafilático, II - tipo citotóxico, III - por imunocomplexos e IV - hipersensibilidade mediada por células ou DTH - “delayed-type hypersensitivity” (Goldsby *et al*, 2000).

É importante compreender que mais de um mecanismo imunológico pode estar envolvido numa única doença. Embora vital à sobrevivência, o sistema imune é semelhante à proverbial espada de dois gumes; por um lado, os estados de imunodeficiência tornam os seres humanos presas fáceis de infecções

180 e, possivelmente, do desenvolvimento de tumores; por outro lado, o sistema imune hiperactivo pode causar danos tecidulares e até morte (figura 1).

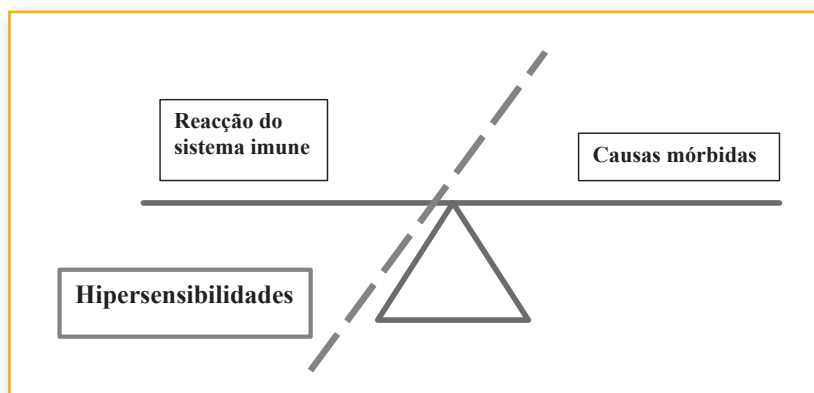


Fig. 1. Resposta imunitária exacerbada.

A hipersensibilidade Tipo I é, também, denominada anafilaxia (o oposto de profilaxia, que significa protecção), atopia ou alergia. As substâncias que provocam este tipo de hipersensibilidade são designadas alérgenos (Roitt *et al*, 1998) e, em geral, tratam-se de antígenos inócuos. A anafilaxia é iniciada pela interacção do alérgeno com anticorpos complementares pré-formados do isotipo da imunoglobulina E (IgE), que estão ligados aos mastócitos e basófilos. Esta interacção activa funções celulares inflamatórias que resultam na produção de mediadores inflamatórios farmacologicamente activos: as histaminas e heparinas, numa primeira fase, e os leucotrienos e prostaglandinas, secundariamente (Roitt, 1998). A síntese destes mediadores irá ser responsável pelo desenvolvimento de determinados sintomas e/ou reacção visível dentro de poucos minutos - hipersensibilidade de tipo imediato, destacando-se a asma brônquica, eczemas e estomatite de contacto.

A reacção imunológica de Tipo II consiste numa destruição ou alteração de células ou do tecido conjuntivo pelo sistema imunológico – denominando-se hipersensibilidade citotóxica anticorpo-dependente; estas reacções são iniciadas pela interacção de antígenos insolúveis com imunoglobulinas IgG e IgM pré-formadas. Neste tipo de resposta, os danos são localizados num determinado tecido ou tipo celular, enquanto que nas reacções de Tipo III são afectados os órgãos onde estes imunocomplexos se depositam. A citotoxicidade, sendo mediada por anticorpos, com activação do complemento, não deixa de envolver células imunologicamente activas como neutrófilos, mastócitos e, tardiamente, linfócitos T. Como exemplos: transfusões sanguíneas, eritroblastose fetal e miastenia grave (Parslow *et al*, 2001).

A resposta exacerbada de Tipo III resulta da interacção de imunoglobulinas IgG ou IgM pré-existentes com antígenos solúveis, produzindo complexos antígeno-anticorpos que não são facilmente removidos pelo sistema imunológico - hipersensibilidade por imunocomplexos (Janeway *et al*, 2001). Estes causam activação de granulócitos, macrófagos e da cascata do complemento, no local da inflamação, sendo a magnitude desta reacção depen-

dente da quantidade de imunocomplexos e da sua distribuição corporal. A deposição local destes imunocomplexos pode ter, também efeitos sistémicos como febre, alterações cardiovasculares e vasculites.

A hipersensibilidade Tipo IV é uma reacção inflamatória decorrente da ocupação dos receptores dos linfócitos T (TCR) antigénio-específicos. São necessárias 24 a 72 horas para o desenvolvimento da reacção inflamatória e por isto designa-se hipersensibilidade de tipo retardado (DTH), sendo reconhecida pela sua mediação celular, nomeadamente: linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. As manifestações clínicas consistem em edema, eritema e endurecimento devido a fenómenos vasculares e infiltração maciça por leucócitos – granuloma (Golsby *et al*, 2000). Este tipo de hipersensibilidade constitui uma importante parte da resposta imunológica tanto a microrganismos intracelulares como a diversos materiais dentários, assim como aparelhos ortodônticos.

Resumindo, podemos separar estes tipos de reacção conforme não só o tempo de latência, como o componente imunitário envolvido.

Na tabela abaixo indicada referem-se alguns distúrbios/imunopatologias causados pelos diferentes tipos de hipersensibilidade.

Tipo	Distúrbios
I – Tipo anafilático	Anafilaxia, algumas formas de asma brônquica, rinite alérgica, reacção a picadas de insectos, alergias a alimentos e drogas, eczema atópico, <b>estomatite de contacto</b> .
II – Tipo citotóxico	Anemia hemolítica auto-imune, eritroblastose fetal, reacções pós-transfusionais, púrpura trombocitopénica, miastenia grave.
III – Por imunocomplexos	Doença sérica, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, certas formas de glomerulonefrite aguda, pulmão do fazendeiro, doença dos criadores de pombos.
IV – Hipersensibilidade mediada por células	Na tuberculose, na lepra, rejeição dos transplantes, sarcoidose, granulomatose linfocitóide, doença de Hodgkin, <b>líquen plano oral</b> .

**Tab.1.** Principais patologias mediadas por mecanismos de hipersensibilidade.

As reacções de hipersensibilidade Tipo I a IV podem ser encontradas na mucosa oral, sendo as de Tipo IV as mais prevalentes, seguindo-se as de Tipo I. Alguns autores associam as patologias orais em causa a mecanismos de hipersensibilidade, nomeadamente Tipo I – estomatite de contacto e Tipo IV – líquen plano oral (Axell, 2001).

## II. ESTOMATITE DE CONTACTO (HIPERSENSIBILIDADE TIPO I)

É comum observar-se hipersensibilidade a alergénios na cavidade oral. Sendo os alergénios mais vulgares relacionados com os alimentos, os doentes susceptíveis a estes apresentarão reacções da mucosa oral, pouco depois de estabelecido o contacto (figura 2).

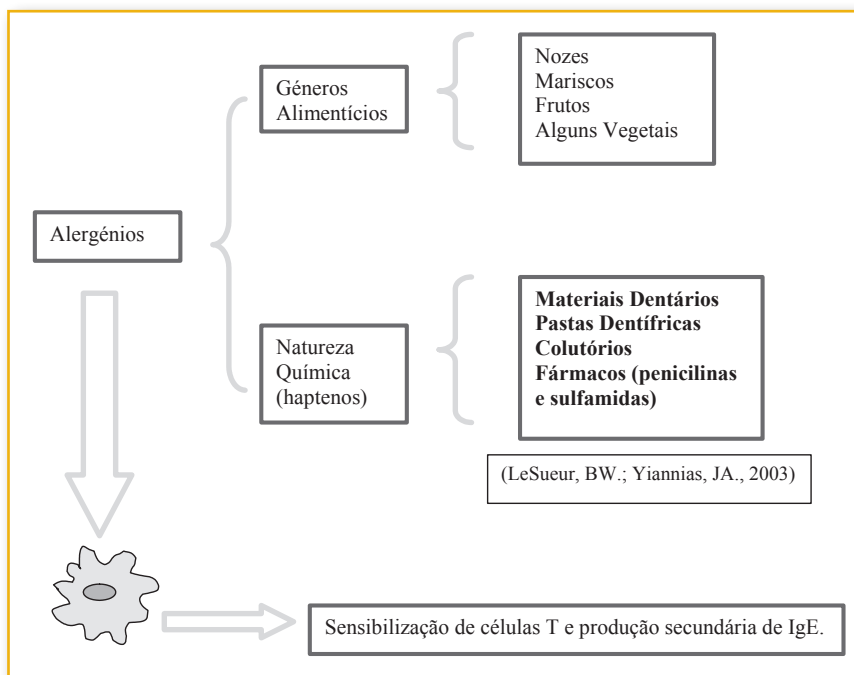


Fig.2. Activação da célula de Langerhans (CL) pelos diversos alérgenos.

Muitos destes alérgenos são ingestantes com a entrada rápida na corrente sanguínea. Nesta, os alérgenos podem despertar reacções imunitárias, em qualquer parte do organismo, com fenómenos de vasodilatação e edema, nas vias respiratórias e/ou outros órgãos. A produção de IgE por linfócitos B é modulada pelos linfócitos T e pela actividade das citocinas (Van Cauwenberge e Van Haver, 1993). Quando uma reacção deste tipo é grave e extensa, pode conduzir ao choque anafilático. Como são muitos os alérgenos possíveis, não é fácil identificar o agente sensibilizante.

No que se refere ao aspecto clínico, as reacções usuais da mucosa oral à presença de um alérgeno são o eritema e o edema. Quando a gengiva está envolvida, o tecido apresenta um tom vermelho claro e uniforme, o que contrasta com a gengivite relacionada com a placa bacteriana: a mucosa jugal é, geralmente, flácida e de um vermelho escuro. Os lábios estão, frequentemente, envolvidos, apresentando-se tumefactos, eritematosos e sujeitos a áreas erosivas e ulceração crónica (Davis *et al*, 1998). Os doentes queixam-se de sensação de queimadura e sensibilidade ao calor, ao frio, ao álcool, alimentos e líquidos picantes.

Na mucosa oral, a produção de IgE é facilmente despoletada pela presença de produtos, usados correntemente na clínica dentária, que contenham gelatina – anestésicos tópicos – gel ou spray - com sabores como demonstrado por Wahl e Kleinhans em 1989. É de referir, no entanto, que a aplicação de determinados produtos derivados da oxazolona pode levar não a uma reacção imediata mas sim a uma reacção DTH, como foi demonstrado num modelo animal com a elevada expressão de células T no local de aplicação (Ahlfors e Czerkinsky, 1991). Contudo, o seu modo de intervenção não está devidamente clarificado como num estudo recente que se reporta às incerte-

zas existentes quanto ao papel das células T na hipersensibilidade por contacto (Ahlfors e Lyberg, 2001).

Também, apesar de necessários estudos mais aprofundados, encontra-se uma correlação positiva entre a presença de ouro nas restaurações dentárias e o aparecimento de eczemas típicos da estomatite de contacto (Moller, 2002).

### III. LÍQUEN PLANO ORAL (HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV)

Em muitas situações ocorrerá uma associação de hipersensibilidade Tipo I e Tipo IV no estabelecimento da lesão.

O Líquen Plano Oral (LPO) tem por base uma reacção imunológica mediada por células T, incluindo uma acumulação subepitelial de macrófagos. Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões brancas (clássicas) ou lesões vermelhas, acompanhadas por sintomas severos - dor, ulceração, irritabilidade (Axell, 2001).

O elemento básico na patogénese do LPO resulta de um “desafio antigénico”, com libertação de citocinas por queratinócitos e células dendríticas. Estudos imunohistoquímicos apontam para uma possível associação antigénica não só com materiais dentários mas, também, com vírus, nomeadamente da Hepatite C (Mega *et al*, 2001).

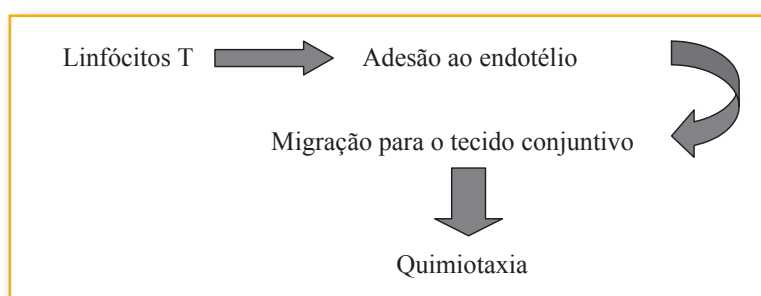


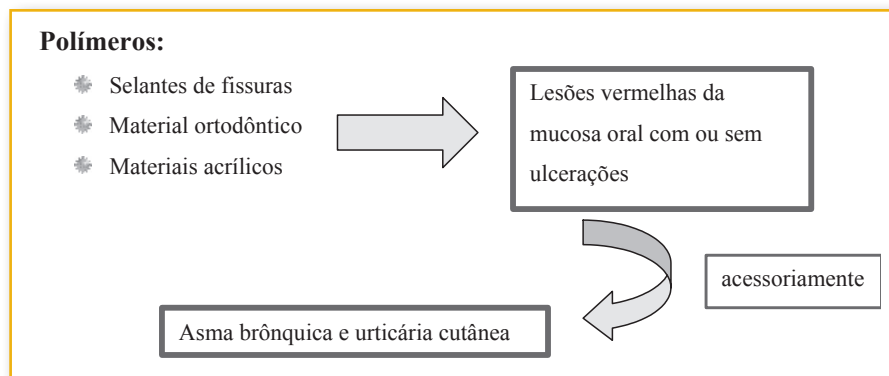
Fig. 3. Mecanismo de acção imunológica.

O processamento do antigénio e a sua apresentação pelas células dendríticas aos linfócitos CD4 helper é o acontecimento típico da hipersensibilidade retardada (figura 3): as células dendríticas captam o antigénio no epitélio bucal e migram, posteriormente, para os nódulos linfáticos onde apresentam o antigénio processado a células T – MHC II restritas (Eriksson *et al*, 1996).

Por um processo de “homing”, as células T dirigem-se para o local onde o antigénio é apresentado. Neste processo são essenciais algumas moléculas de adesão (ICAM-1) e factores quimiotácticos (TGF- $\beta_1$ ). ICAM-1 é expressa pelos queratinócitos depois da estimulação por citocinas, ligando-se a uma integrina na membrana dos linfócitos T activados, contribuindo para a captação de células imunologicamente activas. TGF- $\beta_1$  é um factor quimiotáctico de crescimento transformado e secretado por queratinócitos, exercendo quimiotactismo positivo sobre leucócitos nos vasos sanguíneos (Axell, 2001).

**184** A possível associação de LPO com materiais dentários tem sido abordada por diversos investigadores; todos eles destacam a resposta celular T e mais, recentemente, a activação do factor nuclear NF – Kappa  $\beta$ , como base desta resposta que desencadeia todo o processo patológico (Santoro *et al*, 2003).

Face a este processo imunopatológico destacam-se um ou vários estímulos por materiais dentários de uso corrente na clínica (figura 4).



**Fig. 4.** Reações características do LPO aos polímeros.

Estudos preliminares relacionam o aparecimento do LPO com o uso de compósitos, inclusivé com o seu processo de degradação. Numa perspectiva de reverter esta situação recorre-se à substituição por outro material restaurador, possibilitando a rápida cicatrização das lesões orais (Lind, 1988).

As reacções liquenóides estão, também, muitas vezes relacionadas com restaurações de amálgama, mercúrio, porcelana, ouro ou paládio (Axell, 2001). Estes materiais podem ligar-se às células epiteliais bucais e serem apresentados às células T como antígenos, através de células dendríticas e queratinócitos.

Estudos feitos em pacientes com LPO associam esta patologia não só com os materiais acima referidos mas, muito particularmente, aos selantes e mercúrio proveniente das restaurações de amálgama (Ostman *et al*, 1994). Investigações mais recentes desenvolvidas num modelo animal – ratinhos Lewis, mostram que estas lesões podem não estar associadas às concentrações de mercúrio mas sim a efeitos tóxicos de outros materiais dentários (Dunsche *et al*, 2003).

Será de referir como aspecto interessante do LPO e de reacções liquenóides, o possível envolvimento de factores psicológicos - stress, ansiedade, ou depressão como factores intervenientes na génese e manutenção das situações em causa (Axell, 2001).

#### **IV. CONCLUSÃO**

Estetrabalhotteve como objectivo salientara interface entre a Hipersensibilidade e a Medicina Dentária, evidenciada por uma resposta desproporcionada do sistema imune, em situações frequentemente observadas na prática da clínica diária como o Líquen Plano Oral e a Estomatite de Contacto.

Nestas patologias, é possível destacar o papel preponderante da reacção imunológica não só no conhecimento dos diferentes alergénios como, também, nas reacções a diversos materiais dentários, por forma a prevenir eventuais lesões orais.

---

## ■ BIBLIOGRAFIA

- Ahlfors, E.; Czerkinsky, C. (1991). Contact sensitivity in the murine oral mucosa. I. An experiment model of delayed-type hypersensitivity reactions at mucosal surfaces, *In: clin Exp Immunol*, Dezembro, pp.449-56.
- Ahlfors, EE.; Lyberg, T.(2001). Contact sensitivity in the oral mucosa, *In: Acta odontol scand*, Agosto, pp. 248-54.
- Axell, T. (2001). Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology, *In: Acta Odontol Scand*, Outubro, pp. 315-9.
- Davis, CC. *et al.* (1998). Irritant contact stomatitis: a review of the condition, *In: J Periodontol*, Junho, pp. 620-631.
- Dunsche, A. *et al.* (2003). Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam, *In: Br J Dermatol*, Abril, pp.741-8.
- Eriksson, K. *et al.* (1996). Antigen presentation in the murine oral epithelium, *In: Immunology*, Maio, pp.147-52.
- Goldsby, A. *et al.* (2001). *Kuby Immunology*. 4ª edição. New York, W. H. Freeman and Company.
- Janeway, C. *et al.* (2001). *Immunobiology*. 5ª edição. New York, Garland Publishing.
- Leseur, BW.; Yiannias, JA. (2003).Contact stomatitis, *In: Dermatol Clin*, Janeiro, pp. 105-14.
- Lind, PO. (1988). Oral Lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report, *In: Acta Odontol Scand*, Fevereiro, pp.63-5.
- Mega, A. *et al.* (2001). Immunohistochemical study of oral lichen planus associated hepatitis C virus infection, oral lichenoid contact sensitivity reaction and idiopathic oral lichen planus, *In: Oral Disease*, Setembro, pp. 296-305.
- Moller, H. (2002). Dental gold alloys and contact allergy, *In: Contact Dermatitis*, Agosto, pp. 63-6.
- Ostman, PO. *et al.* (1994). Oral Lichen Planus Lesions in contact with amalgam fillings: a clinical, histologic, and immunohistochemical study, *In: Scand J Dent Rest*, Junho,pp. 172-9.
- Parslow *et al.* (2001). *Medical Immunology*. 10ª edição, Mc GrawHill.
- Roitt, I. *et al.* (1998). *Immunologia*. 2ª edição. Barcelona, Salvat Editores, S. A.
- Roitt, M. I. (1998). *Imunologia*. 5ª edição. Rio de Janeiro, Editora Atheneu.
- Sandro, A. *et al.* (2003). NF-Kappa  $\alpha$  expression in oral and cutaneous lichen planus, *In: J Pathol*, Novembro, pp.466-72.
- Van canwenberge, P.; Van Haver, K. (1993). Immunological aspects and inflammatory mechanisms of allergen reactions, *In: Acta Octaryngol*, Maio, pp.383-6.
- Wahl, R.; Kleinhans, D. (1989). IgE- mediated allergic reactions to fruit gums and investigation cross-reactivity between gelatine and modified gelatine-containing products, *In: Cin Exp Allergy*, Janeiro, pp. 77-80.