



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e
Clínica Integrada
ISSN: 1519-0501
apesb@terra.com.br
Universidade Federal da Paraíba
Brasil

De ROSSI, Andiara; De ROSSI, Moara
Mecanismos Celulares e Moleculares Envolvidos na Reabsorção Radicular Fisiológica de Dentes
Decíduos
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, vol. 10, núm. 3, septiembre-diciembre,
2010, pp. 505-511
Universidade Federal da Paraíba
Paraíba, Brasil

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63717313027>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Mecanismos Celulares e Moleculares Envolvidos na Reabsorção Radicular Fisiológica de Dentes Decíduos

Cellular and Molecular Mechanisms Involved in the Physiological Root Resorption of Primary Teeth

Andiara De ROSSI¹, Moara De ROSSI²

¹Pós-Doutoranda em Odontopediatria pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP-USP), Ribeirão Preto/SP, Brasil.

²Doutoranda em Odontopediatria pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP), Piracicaba/SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A reabsorção fisiológica dos dentes decíduos constitui um fenômeno fisiológico complexo não completamente conhecido; assunto de grande interesse clínico. Os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no fenômeno de reabsorção radicular fisiológica parecem ser similares aos mecanismos envolvidos na reabsorção óssea, mediada por osteoclastos. As principais células responsáveis pela reabsorção ativa dos tecidos dentais são os odontoclastos, também denominados de clastos ou osteoclastos; células gigantes multinucleadas originadas de precursores hematopoiéticos de monócitos ou macrófagos. Avanços recentes na literatura específica têm mostrado que a diferenciação e atividade dos osteoclastos, fenômeno também conhecido como osteoclastogênese, são iniciadas e reguladas por diferentes estímulos e sinalizadores moleculares como as citocinas, quimiocinas, produtos de degradação liberados pela superfície radicular afetada, moléculas de adesão, metaloproteinases e pelo sistema RANK/RANKL/OPG. Ainda, o contato físico entre os precursores de osteoclastos e osteoblastos ou células estromais também parece ser necessário para a ativação da osteoclastogênese. Entretanto, o papel específico dos fatores envolvidos no início e modulação da reabsorção radicular dos dentes decíduos permanece desconhecido.

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de reabsorção fisiológica dos dentes decíduos, enfatizando suas implicações clínicas.

Conclusão: Uma complexa interação entre osteoclastos, osteoblastos, macrófagos, citocinas, quimiocinas, metaloproteinases, moléculas de adesão e o sistema RANK/RANKL/OPG parecem contribuir para a reabsorção dentária fisiológica. O conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de reabsorção fisiológica dos dentes decíduos pode contribuir para o estudo da imunopatogenia das reabsorções dentárias e futuramente resultar na aplicação clínica de mediadores moleculares para atrasar ou mesmo inibir esse processo.

ABSTRACT

Introduction: The physiological resorption of primary teeth is a complex physiological phenomenon that is not completely known and is a subject of great interest. The cellular and molecular mechanisms involved in the phenomenon of physiological root resorption seem to be similar to those involved in bone resorption mediated by osteoclasts. The main cells responsible for the active resorption of the dental tissues are the odontoclasts, which are also known as clasts or osteoclasts; multinucleated giant cells originated from hematopoietic precursors of monocytes or macrophages. Recent advances published in the literature have shown that the differentiation and activity of osteoclasts, a phenomenon that is also known as osteoclastogenesis, are initiated and regulated by different stimuli and molecular signalizing agents such as cytokines, chemokines, products of degradation released by the affected root surface, adhesion molecules, metalloproteinases, and the RANK/RANKL/OPG system. Moreover, the physical contact between the osteoclasts and osteoblast precursors or stromal cells also seems to be necessary for the activation of osteoclastogenesis. However, the specific role of the factors involved in the initiation and modulation of root resorption of the primary teeth remains unknown.

Objective: To perform a review of the literature about the cellular and molecular mechanisms involved in the process of physiological resorption of the primary teeth, emphasizing their clinical implications.

Conclusion: A complex integration among osteoclasts, osteoblasts, macrophages, cytokines, chemokines, metalloproteinases, adhesion molecules and the RANK/RANKL/OPG system seems to contribute to the physiological resorption of teeth. Knowing the cellular and molecular mechanisms involved in the process of physiological root resorption of primary teeth may contribute to the investigation of the immunopathogenesis of dental resorptions, and allow for the clinical application of molecular mediators to delay or even inhibit this process.

DESCRITORES

Dentes decíduos; Osteoclastos; Reabsorção fisiológica.

KEYWORDS

Deciduous tooth; Osteoclasts; Physiologic resorption.

INTRODUÇÃO

Após a completa formação dos dentes decíduos, inicia-se o processo de reabsorção radicular fisiológica, também denominado de rizólise, que resulta em gradativa redução do comprimento das raízes e perda das estruturas de suporte. O fenômeno fisiológico no qual os dentes decíduos são gradativamente eliminados para cederem lugar à dentição permanente denomina-se exfoliação. Uma das preocupações da Odontopediatria é o tratamento de dentes em processo de rizólise, que apresentam alterações morfológicas com implicações clínicas importantes.

Atualmente, sabe-se que o início e a progressão da reabsorção dentária são mediados por eventos celulares¹⁻⁵ e bioquímicos^{4,6-14}, em especial por medidores detectados nos folículos dentários dos dentes permanentes¹⁵⁻¹⁷. Os eventos celulares envolvem a participação de células clásticas (cementoclastos e dentinoclastos), que atuam na degradação de componentes orgânicos e inorgânicos dos tecidos conjuntamente com osteoblastos e macrófagos, constituindo a unidade osteorremodeladora, ou BMU, instalada no tecido adjacente à superfície a ser reabsorvida. Além de fatores inerentes ao dente decíduo e seu sucessor permanente, outros fatores sistêmicos, genéticos ou locais também podem ser capazes de acelerar ou retardar a rizólise, tais como traumas oclusais e processos inflamatórios pulpar ou periapicais.

Diversos estudos clínicos e histológicos vêm caracterizando a rizólise funcional e morfológicamente^{1,3,18-24}, permanecendo ainda questionamentos sobre mecanismos celulares e moleculares envolvidos em seu início e progressão. Por este motivo, até o presente momento, a reabsorção dentária fisiológica não pode ser controlada na clínica. No entanto, avanços recentes nas técnicas de biologia molecular e de hibridização *in situ* ou imunoistoquímicas, tais como a produção de anticorpos monoclonais, têm possibilitado maior compreensão dos mecanismos relacionados à reabsorção dentária fisiológica. Uma vez que o início e evolução do processo de rizólise são orquestrados por complexos mecanismos celulares e moleculares ainda não totalmente conhecidos, que atuam no microambiente local modulando a resposta dos tecidos, o objetivo do presente trabalho será apresentar, por meio de revisão de literatura, os principais avanços no conhecimento científico nessa área.

O maior conhecimento do processo de reabsorção fisiológica dos dentes decíduos pode fornecer bases imunopatológicas para a melhor compreensão de seus sinais e sintomas clínicos, ou ainda contribuir para o

estudo das demais reabsorções dentárias, possivelmente resultando em futura modulação dos processos de reabsorção em nível molecular.

REVISÃO DE LITERATURA

Início do Processo de Rizólise

Os primeiros estudos acerca da reabsorção fisiológica dos dentes decíduos ressaltavam a participação do folículo do dente permanente como fator desencadeador do processo¹. No entanto, estudos posteriores revelaram que a erupção do dente permanente não pode ser considerada como estímulo primário para a reabsorção fisiológica do dente decíduo, uma vez que esta se inicia mesmo na ausência do predecessor permanente¹⁷. Assim, diversos pesquisadores passaram a avaliar a participação do fenômeno da apoptose ou morte celular programada no início e progressão desse processo^{3,6,8,25}.

A morte celular programada envolve agentes ativadores, efetores e inibidores, ainda não completamente identificados em sua estrutura e função. De acordo com o tipo de célula e o microambiente onde as células são induzidas a apoptose, as características morfológicas e bioquímicas podem sofrer alterações. As alterações na morfologia da célula incluem o enrugamento celular e compactação do citoplasma e organelas, a condensação da cromatina e subsequente fragmentação do DNA, sem prejuízos para o organismo²⁶. Essas alterações são desencadeadas por genes indutores, reguladores e inibidores, tais como a família das caspases e do Bcl-2, o p53 e o C-myc, que participam ativamente do processo⁸. Estes genes são induzidos por estímulos extrínsecos ou intrínsecos ativando enzimas responsáveis pelas mudanças morfológicas ocorridas nas células em apoptose.

As alterações morfológicas repetidas e o controle genético, sempre presente na morte celular por apoptose a diferenciam da necrose celular²⁶. Primeiramente, em estágio reversível observa-se a perda das microvilosidades e formam-se invaginações na membrana celular, controladas pelas caspases iniciadoras. As caspases executoras alteram o citoesqueleto, fragmentam o núcleo, ativam as endonucleases caracterizando um estágio irreversível para a célula. A célula fragmenta-se originando corpos apoptóticos circundados por membrana celular, contendo no seu interior algumas organelas e, às vezes, fragmentos de núcleo. Estes corpos apoptóticos são imediatamente reconhecidos e fagocitados por macrófagos ou células fagocitárias adjacentes. O rápido reconhecimento pelas células fagocitárias aliada à integridade das organelas não induz

o desenvolvimento de uma resposta inflamatória local.

Os aspectos morfológicos são resultantes de uma cascata seqüencial de eventos bioquímicos. A apoptose pode ser induzida na presença de mediadores bioquímicos, tais como fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento fibroblástico (FGF-4)⁶. As Proteínas Morfogenéticas ósseas (BMP), que pertencem a família do fator de crescimento transformador-beta (TGF β), incluindo a BMP-2, BMP-7 e, principalmente, a BMP-4, são consideradas as principais moléculas indutoras da morte celular programada em eventos fisiológicos²⁵.

Sugere-se que a dentina também desempenhe um papel fundamental no desenvolvimento da rizólise^{4,7}. Em estudo realizado em dentes decíduos humanos⁷, verificou-se que, na fase ativa da reabsorção, as células apresentadoras de抗ígenos do complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC) desempenham papel na indução da diferenciação, migração e/ou ativação de odontoclastos e cementoblastos-like.

Do ponto de vista clínico, quando o fenômeno da reabsorção radicular se inicia em épocas biologicamente preestabelecidas pode-se dizer que constitui uma manifestação fisiológica, associada ao processo normal de erupção dos dentes permanentes. A reabsorção radicular fisiológica dos dentes decíduos pode iniciar-se aos quatro anos de idade ou cerca de um ano após o dente ter sido completamente formado, sendo os incisivos centrais os primeiros a serem reabsorvidos, seguido pelos incisivos laterais, primeiros molares, segundos molares e caninos. No entanto, verifica-se que existe dificuldade para se determinar a época exata para o início da rizólise. Alguns autores sugerem que o fenômeno da rizólise dos dentes decíduos se inicie entre um e três anos depois de completada a formação da raiz²⁰ enquanto outros sugerem que o fenômeno se inicie cerca de três a quatro anos antes do dente sofrer a exfoliação e que sofra variações de acordo com o grupo de dentes²². Assim tanto do ponto de vista clínico como histológico e molecular torna-se difícil estabelecer uma época exata para o início da rizólise.

Mecanismos Celulares da Reabsorção Fisiológica

As células envolvidas na reabsorção dentária fisiológica são semelhantes às envolvidas na reabsorção dentária patológica e óssea. As células ativamente responsáveis pela reabsorção dos tecidos mineralizados são genericamente denominadas de clastos, células altamente especializadas mononucleares e multinucleares, que atuam em conjunto com osteoblastos e macrófagos, constituindo a unidade osteoremodeladora^{1,2,25}.

Os clastos são identificados no microscópio óptico

como: células móveis, de grandes dimensões, gigantes, multinucleadas; células presentes em reentrâncias na superfície dos tecidos dentários; células com citoplasma vacuolado, com alto conteúdo de mitocôndrias e também alto nível de atividade da enzima fosfatase ácida dentro dos vacúolos, membrana de Golgi e lisossomos, quando marcadas histoquímica ou imunocitoquimicamente; células em microvilosidades, denominada de borda estriada ou borda franzida ou ainda borda em escova, produzida pela extensa invaginação da membrana celular. A borda estriada é rodeada por uma zona clara ou livre, intimamente adaptada ao tecido a ser reabsorvido. A zona clara, como o próprio nome explica, tem ausência de organelas. Os clastos podem ser denominados de acordo com o tecido que reabsorvem (cementoclastos, dentinoclastos ou osteoclastos). Sugere-se que a origem, morfologia e função dos dentinoclastos relacionados à reabsorção dentária sejam iguais aos osteoclastos relacionados à reabsorção óssea, embora pequenas diferenças como reduzido o número de núcleos e áreas positivas para fosfatase ácida, possam ser observadas nos dentinoclastos⁵.

A reabsorção dentária fisiológica caracteriza-se como um processo programado que alterna períodos de reabsorção com períodos de repouso, o que configura um caráter intermitente. Nas fases ativas de reabsorção dentária são observadas nas superfícies radiculares, lacunas de Howship preenchidas por dentinoclastos, enquanto nas etapas de repouso ocorre formação de tecido de reparo de aspecto cementóide, podendo restabelecer as inserções periodontais¹⁹. Em estudo realizado em microscopia eletrônica de varredura Mosc⁵ constatou que as regiões de reabsorção são caracterizadas pela presença de lacunas de Howship, com formas, tamanhos e profundidades variadas. As lacunas são individualmente contornadas por um material fibrilar de constituição irregular que lhes confere um aspecto rugoso. Dentro delas observam-se ainda, as aberturas correspondentes aos túbulos dentinários, na sua maioria com curtas protuberâncias. Quando são observados os poucos túbulos dentinários vazios, nota-se sua abertura delimitada pela dentina peritubular a qual, por apresentar maior resistência à reabsorção do que a dentina intertubular, aparece como um rebordo. Pesquisa realizada em dentes decíduos humanos durante a reabsorção dentinária demonstrou que as células de reabsorção dispõem-se diretamente sobre a superfície radicular, destruindo o cimento². Inicialmente a superfície cementária assume um aspecto rugoso e, em seguida, as células introduzem-se dentro do tecido com formação de cavidades. Verificou-se ainda que os túbulos dentinários correspondentes forneciam uma via para a expansão

dos prolongamentos dos clastos, o que determinaria a formação de amplas lacunas de reabsorção.

Durante a fase de reabsorção, a degradação do tecido dental ocorre em dois estágios, o primeiro extracelular, havendo a fragmentação enzimática das matrizes orgânicas e inorgânicas do tecido e o outro intracelular, quando há a digestão das matrizes fragmentadas por enzimas celulares orquestrada pela BMU. A quantidade de tecido cementóide aposto no período de repouso, ou reparador, encontra-se sempre inferior ao tecido reabsorvido, com o tempo as raízes tornam-se cada vez mais curtas até a coroa ficar presa à borda gengival. Nesta fase final, o epitélio gengival prolifera e migra por debaixo da coroa do dente decíduo, recobrindo parcialmente o remanescente pulpar e posteriormente, sobrepondo-o totalmente¹⁸. Este fenômeno ocorre em diferentes superfícies do dente, até que a migração gengival forme uma ponte de tecido estreita, unindo coroa e gengiva, rompendo esta união antes da exfoliação. A ocorrência destes dois processos explica a alternância de mobilidade e fixação detectadas clinicamente nos dentes decíduos¹.

Em decorrência do processo de reabsorção as raízes dos dentes decíduos vão adquirindo novas configurações, de acordo com a posição do germe do dente permanente e idade da criança. Ao longo do processo de rizólise, ocorrem diversas alterações morfológicas, incluindo a região do assoalho da câmara pulpar, que apresenta maior porosidade, e ápice radicular²³, que devem ser respeitadas na clínica (Figura 1). Em estudo recente²⁴, foram analisadas as alterações na estrutura da polpa de dentes decíduos em diferentes estágios de rizólise e verificou-se redução na densidade de inervação, aumento no acúmulo de células imunológicas e aumento na vascularização em estágios avançados de rizólise. Assim, embora não seja indicado tratamento pulpar de dentes decíduos com mais de 2/3 de rizólise, especula-se que os dentes decíduos apresentem sensibilidade e potencial reparador mesmo em estágios avançados de reabsorção radicular.

Mecanismos Moleculares da Reabsorção Fisiológica

Mediadores moleculares, sintetizados e liberados durante a reabsorção, medeiam os eventos celulares e a manutenção do processo de rizólise. Dentre esses mediadores destacam-se as citocinas e quimiocinas inflamatórias, o sistema ativador do receptor do fator nuclear kB (RANK), seu ligante solúvel (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), as moléculas de adesão celular e as metaloproteinases.

Citocinas e Quimiocinas Inflamatórias

Dentre as citocinas envolvidas no processo de

reabsorção dentária, a interleucina (IL)-1 β , IL-1 α , TNF- α e TNF- β são considerados mediadores primários e principais reguladores da osteoclastogênese²⁷⁻²⁹. Em humanos e animais experimentais a IL-1 é, possivelmente, o mais importante e mais potente mediador²⁸⁻³⁰. A produção e a atividade da IL-1 é potencialmente modulada por uma cascata de citocinas pro e anti-inflamatórias produzidas, respectivamente, por linfócitos do tipo T-helper tipo 1 (Th1) e tipo 2 (Th2). Estudos em animais experimentais sugerem que as citocinas regulatórias do tipo Th1 [IL-2, IL-12 e interferon-gama (IFN- γ)] aumentam os níveis de IL-1 α e outras citocinas pró-inflamatórias, enquanto as citocinas do tipo Th2 (IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13) reduzem a produção de IL-1 α sendo, portanto, consideradas protetoras da reabsorção³¹. No entanto a participação e atividade dessas citocinas são controversas; estudos mostram atividades diferentes para citocinas de mesmo padrão inflamatório^{32,33}. A participação da IL-17, citocina recentemente descoberta, produzida por uma nova população de linfócitos denominados Th17, nas reabsorções dentárias ainda não foi avaliada. Assim, muito resta a ser esclarecido sobre o papel de diferentes citocinas nas reabsorções dentárias fisiológicas e patológicas.



Figura 1. Fotografia de diferentes estágios de rizólise em um molar decíduo. O aspecto morfológico que a raiz assume em consequência da reabsorção fisiológica, determina alterações na posição do forame apical e também na área de bifurcação ou trifurcação. Estas alterações assumem grande importância clínica, devendo ser considerada em procedimentos endodônticos, como respeitar o bisel de rizólise durante a odontometria, pela estreita relação que há entre as raízes do dente decíduo e o germe do dente permanente em desenvolvimento.

A erupção dentária caracteriza-se pela interação de mecanismos relacionados ao folículo dentário, ao remodelamento do osso e do colágeno, à formação do ligamento periodontal, bem como à rizogênese e à pressão hidrostática. Estudo sobre os mediadores bioquímicos liberados pelos folículos dentários vem sendo desenvolvidos desde a década de 70^{15,16,27}. Estes autores estudaram a IL-1, CSF-1, TGF- β e EGF, como moléculas atuantes na erupção dentária, promovendo a reabsorção

do osso alveolar e possivelmente acelerando a reabsorção do dente decíduo. Estes mediadores, oriundos do folículo dentário, podem participar acelerando a rizólise, porém não são essenciais no desencadeamento do fenômeno, visto que a reabsorção fisiológica ocorre mesmo na sua ausência.

Dentes decíduos com pulpite crônica e lesão interradicular apresentaram grandes áreas de reabsorção e discretas áreas de reparação quando comparadas à risólise em dentes hígidos. Alguns autores atribuíram às citocinas mediadoras da inflamação esta alteração no processo de aposição de tecido cementóide²¹. Entretanto dentes tratados endodonticamente e livres de infecção são reabsorvidos aparentemente com um padrão de normalidade.

As quimiocinas, ou citocinas quimiotáticas, desempenham importante papel na migração de leucócitos para os tecidos inflamados, via ligação com receptores de superfície celular tipo CR e CXCR3. Atualmente estes fatores também vêm sendo associadas à migração e diferenciação de osteoclastos³⁴. O interesse no estudo do CCR5 durante a resposta imune aumentou devido a sua função como co-receptor do vírus da imunodeficiência humana - HIV-1, embora também possa regular a atividade osteoclástica³⁴. A expressão de CCR5 na reabsorção inflamatória apical de humanos e sua ausência no ligamento periodontal saudável também sugere sua participação na imunopatogênese das reabsorções dentárias^{29,33,35}.

O estudo das citocinas e quimiocinas tem mostrado uma possibilidade de utilização destas substâncias para o tratamento de diversas doenças inflamatórias; podendo futuramente desempenhar papel farmacológico nas reabsorções dentárias.

Sistema RANK/RANKL/OPG

Atualmente, grande atenção tem sido direcionada a via molecular de modulação da osteoclastogênese composta pelo sistema RANK/RANKL/OPG. O RANKL é um membro da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF), sintetizado por osteoblastos, células do estroma da medula óssea, linfócitos T e células endoteliais, que a ativa os osteoclastos ao ligar-se ao RANK expresso na superfície celular de seus precursores. A OPG é um receptor solúvel que ao se ligar ao RANKL impede a sua ligação ao seu receptor RANK e inibe a diferenciação de osteoclastos⁹; sua administração em casos de doença periodontal resulta em significativa redução da perda óssea por meio do bloqueio da atividade do RANKL³⁶. Em dentes decíduos com reabsorção fisiológica o RANKL pode ser expresso por células do ligamento periodontal¹², osteoclastos e osteoblastos, enquanto o RANK pode

ser expresso por osteoclastos nas proximidades das superfícies em reabsorção¹¹. No entanto, sugere-se que a reabsorção dentária seja regulada pelo sistema RANK/RANKL/OPG, em efeito sinérgico com diferentes citocinas, que são induzidas nos tecidos em resposta ao estímulo desencadeador²⁹, embora a ocorrência de reabsorção por mecanismos independentes de RANKL também tenha sido relatada^{11,29}. Assim, muito resta a ser esclarecido sobre a função e papel diferencial do sistema RANK/RANKL/OPG nas reabsorções dentárias fisiológicas e patológicas. A Figura 2 apresenta uma representação hipotética da participação do sistema RANK/RANKL/OPG e citocinas inflamatórias no processo de osteoclastogênese e reabsorção radicular.

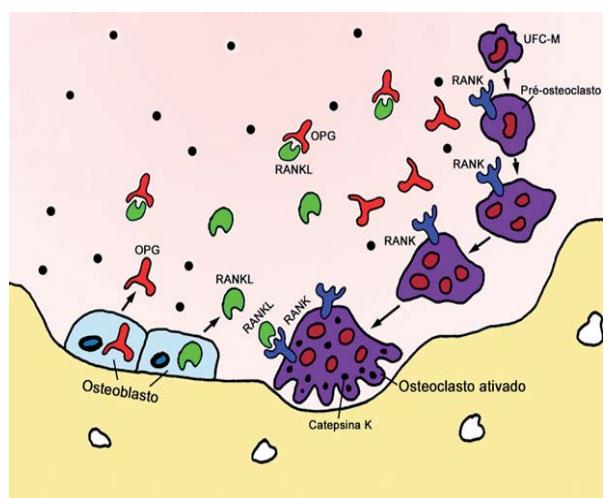


Figura 2. Esquema hipotético representativo da via de modulação da osteoclastogênese pelo sistema: ativador do receptor do fator nuclear KB (RANK), seu ligante solúvel (RANKL) e osteoprotegerina (OPG). O RANKL é um membro da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF), sintetizado por osteoblastos, células do estroma da medula óssea, linfócitos T e células endoteliais, que a ativa os osteoclastos ao ligar-se ao RANK expresso na superfície celular de seus precursores. Essa ligação é bloqueada na presença de OPG, liberada por osteoblastos. Com a progressão da rizólise, na ausência de osteoblastos, a osteoclastogênese pode ser estimulada por RANK produzido por linfócitos. Esse processo também é modulado por citocinas inflamatórias. Com o aumento na atividade osteoclástica, a liberação da enzima (catepsina K) resulta na degradação da matriz óssea e formação de lacunas de reabsorção na superfície dentária.

Moléculas de Adesão Celular

As moléculas de adesão celular (CAMs) são glicoproteínas expressas na superfície celular, que medeiam o contato entre duas células ou entre células e a matriz extracelular. A molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), expressa por osteoblastos, se destaca por desempenhar importante na migração celular, na interação entre osteoblastos e osteoclastos^{37,38}. Em cultura de células a presença de ICAM-1 em osteoblastos³⁸ constitui importante via de interação celular com osteoclastos

durante a reabsorção óssea^{37,38}. Sugere-se ainda que a interação entre essas células, mediada por ICAM-1, seja pré-requisito para a interação entre RANK e RANKL³⁸, pois a administração de anti-RANKL não altera a adesão entre essas células, que só é efetivamente bloqueada após a administração de anti-LFA-1, ligante de ICAM-1.

Embora o papel específico da ICAM-1 não esteja totalmente esclarecido, a expressão aumentada dessa molécula em diversas condições patológicas sugere papel nas manifestações clínicas de doenças variadas, predominantemente por interferir na função normal do sistema imune. A expressão de ICAM-1 na lesão periapical e sua ausência no tecido periapical hígido³³ sugerem participação nas reabsorções dentárias, mas seu papel não foi avaliado. Em situações patológicas onde o processo inflamatório causa uma lesão tecidual importante, a interrupção de sua progressão pode ser benéfica do ponto de vista terapêutico; medidas anti-inflamatórias já vem sendo testadas por meio do bloqueio das vias ICAM-1/LFA-1 na reabsorção óssea associada à artrite reumatóide.

Metaloproteinases

A degradação de componentes orgânicos é realizada por enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases da matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs) e cisteínas proteinases, como a catepsina K^{13,14}, que atuam não apenas na solubilização da estrutura dental como também na regulação do início dos processos de reabsorção fisiológicos e patológicos¹⁰.

No processo de rizólise, o início da reabsorção da matriz parece ser regulado por colagenases (MMP-1), enquanto sua progressão envolve a ação das gelatinases (MMP-2 e -9), que também atuam na degradação de colágeno, laminina, elastina e fibronectina³⁸. A MMP-1 pode atuar de forma direta ou indireta no início do processo de reabsorção por estimular a liberação de fatores ativadores de osteoclastos, presentes na matriz intersticial, e a eliminação de osteóide não-mineralizado na superfície óssea, permitindo o acesso de osteoclastos à fração mineralizada subjacente, além de poder promover a geração de fragmentos de colágeno degradado, os quais por sua vez ativariam os osteoclastos^{10,39}. Poucos estudos avaliaram a participação desses mecanismos no processo de rizólise de dentes decíduos^{13,40}. Em estudo realizado in vitro sugeriu-se que as células do ligamento periodontal dos dentes decíduos produzem maior quantidade de colagenase que os dentes permanentes e níveis similares de gelatinases e TIMPs, que poderiam atuar na regulação da osteoclastogênese (ativação e diferenciação de clastos)⁴⁰. Por outro lado, outros autores^{5,13} sugerem que a expressão da gelatinase MMP-9 esteja aumentada nos

dentinoclastos durante o processo de rizólise. Assim, a caracterização e função específica das MMPs envolvidas nos diferentes estágios de reabsorção dentária não estão completamente definidas.

CONCLUSÃO

A reabsorção fisiológica dos dentes decíduos é um fenômeno intermitente mediado por células clásticas, conjuntamente com osteoblastos e macrófagos, constituindo a unidade osteoremodeladora. A morte celular programada de cementoblastos funciona como o “gatilho biológico” da reabsorção dental fisiológica, que também é modulada por citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular, metaloproteinases e pelo sistema RANK/RANKL/OPG. O maior conhecimento da cadeia de eventos celulares e moleculares iniciadores e promotores da reabsorção dentária fisiológica, pode eventualmente resultar na intervenção molecular desse fenômeno, acelerando-o ou paralisando-o de acordo com a necessidade clínica.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP pela concessão da bolsa de estudos de pós-doutorado de Andiara De Rossi (processo nº 2007-59000-9) e pela bolsa de doutorado de Moara De Rossi (processo nº 2005/03472-4).

REFERÊNCIAS

1. Kronfeld R. The resorption of the roots of deciduous teeth. Dent Cosmos 1932; 524(2):103-20.
2. Sasaki T, Watanabe C, Shimizu T, Debari K, Segawa K. Possible role of cementoblasts in the resorbant organ of human deciduous teeth during root resorption. J Periodontal Res 1990; 25(3):143-51.
3. Domon T, Taniguchi Y, Inoue K, Ushijima N, Taishi Y, Hiramatsu A, et al. Apoptosis of odontoclasts under physiological root resorption of human deciduous teeth. Cell Tissue Res 2008; 331(2):423-33.
4. Sriarj W, Aoki K, Ohya K, Takagi Y, Shimokawa H. Bovine dentine organic matrix down-regulates osteoclast activity. J Bone Miner Metab 2009; 27(3):315-23.
5. Tsuchiya M, Akiba Y, Takahashi I, Sasano Y, Kashiwazaki J, Tsuchiya S, et al. Comparison of expression patterns of cathepsin K and MMP-9 in odontoclasts and osteoclasts in physiological root resorption in the rat molar. Arch Histol Cytol 2008; 71(2):89-100.
6. Vaahokari A, Aberg T, Thesleff I. Apoptosis in the developing tooth: association with an embryonic signaling center and suppression by EGF and FGF-4. Development 1996; 122(1):121-9.
7. Kannari N, Ohshima H, Maeda T, Noda T, Takano Y. Class II MHC antigen-expressing cells in the pulp tissue of human deciduous teeth prior to shedding. Arch Histol Cytol 1998; 61(1):1-15.

8. Kangas A, Nicholson DW, Hölttä E. Involvement of CPP32/Caspase-3 in c-Myc-induced apoptosis. *Oncogene* 1998; 16(3):387-98.
9. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, et al. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999; 25(1):109-13.
10. Delaissé JM, Engsig MT, Everts V, del Carmen Ovejero M, Ferreras M, Lund L, et al. Proteinases in bone resorption: obvious and less obvious roles. *Clin Chim Acta* 2000; 291(2):223-34.
11. Lossdörfer S, Götz W, Jäger A. Immunohistochemical localization of receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) and its ligand (RANKL) in human deciduous teeth. *Calcif Tissue Int* 2002; 71(1):45-52.
12. Fukushima H, Kajiya H, Takada K, Okamoto F, Okabe K. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth. *Eur J Oral Sci* 2003; 111(4):346-52.
13. Linsuwanont B, Takagi Y, Ohya K, Shimokawa H. Expression of matrix metalloproteinase-9 mRNA and protein during deciduous tooth resorption in bovine odontoclasts. *Bone* 2002; 31(4):472-8.
14. Linsuwanont B, Takagi Y, Ohya K, Shimokawa H. Localization of cathepsin K in bovine odontoclasts during deciduous tooth resorption. *Calcif Tissue Int* 2002; 70(2):127-33.
15. Cahill DR, Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol* 1980; 9(4):189-200.
16. Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res* 2009; 12(2):67-73.
17. Yang J, Zhao YM, Ge LH. Establishment of permanent tooth germ missing animal model and study on root resorption of the corresponding deciduous teeth Beijing Da Xue Xue Bao 2008; 40(1):60-3.
18. Alexander SA, Swerdlow M, Caputo I. The end stages of primary root resorption: tissue replacement. *J Pedod* 1980; 5(1):22-8.
19. Mosc OA. Resorption surface of deciduous teeth under the scanning electron microscope. *J Int Ass Dent Child* 1983; 14(1):3-8.
20. Toledo OA. Odontopediatria: Fundamentos para a prática clínica. São Paulo: Panamericana, 1986.
21. Andia-Merlin RY, Arana-Chaves VE. Exame das superfícies em reabsorção de raízes de molares deciduos com pulpite crônica e lesão inter-radiculares através de M.E.V. Anais da SBPqO 1994; 10:160.
22. Guedes-Pinto AC. Odontopediatria. 7. ed. São Paulo: Santos, 2003.
23. Godoy VL, Pavarini A, Vono BG, Consolaro A. Aspectos morfológicos microscópicos da reabsorção radicular em molares deciduos. *Dent Press Biol Oral* 2000; 11(1):51-63.
24. Monteiro J, Day P, Duggal M, Morgan C, Rodd H. Pulpal status of human primary teeth with physiological root resorption. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19(1):16-25.
25. Lourenço SQC. Estudo dos mecanismos (apoptose) e das moléculas desencadeadoras (Bmp-4 e gelatinase B) em dentes deciduos de gatos. [Tese]. Bauru: Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, 1999.
26. Cotran RS, Kumar V, Robbins, SL. Pathologic basis of disease. 6th. ed. Philadelphia: Saunders, 1999.
27. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol* 1987; 138(5):1464-8.
28. Stashenko P, Yu SM, Wang CY. Kinetics of immune cell and bone resorative responses to endodontic infections. *J Endod*. 1992; 18:422-6.
29. De Rossi A. Interferon-gama, interleucina-10, molécula de adesão celular-1 e receptor de quimiocinas 5 desempenham papel protetor enquanto interleucina-4 não altera o desenvolvimento da lesão periapical experimentalmente induzida em camundongos. [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008.
30. Shimauchi H, Takayama S, Imai-Tanaka T, Okada H. Balance of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist in human periapical lesions. *J Endod* 1998; 24(2):116-9.
31. Stashenko P, Goncalves RB, Lipkin B, Ficarelli A, Sasaki H, Campos-Neto A. Th1 immune response promotes severe bone resorption caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Am J Pathol* 2007; 170:203-13.
32. Sasaki H, Hou L, Belani A, Wang CY, Uchiyama T, Müller R, Stashenko P. IL-10, but not IL-4, suppresses infection-stimulated bone resorption in vivo. *J Immunol* 2000; 165:3626-30.
33. De Rossi A, Rocha LB, Rossi MA. Interferon-gamma, interleukin-10, intercellular adhesion molecule-1 and chemokine receptor 5, but not interleukin-4, attenuate the development of periapical lesion. *J Endod* 2008; 34(1):31-8.
34. Choi SJ, Cruz JC, Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman GD, et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96(2):671-5.
35. Silva TA, Garlet GP, Lara VS, Martins W Jr, Silva JS, Cunha FQ. Differential expression of chemokines and chemokine receptors in inflammatory periapical diseases. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20(5):310-6.
36. Jin Q, Cirelli JA, Park CH, Sugai JV, Taba M Jr, Kostenuik PJ, et al. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(7):1300-8.
37. Harada H, Kukita T, Kukita A, Iwamoto Y, Iijima T. Involvement of lymphocyte function-associated antigen-1 and intercellular adhesion molecule-1 in osteoclastogenesis: a possible role in direct interaction between osteoclast precursors. *Endocrinology* 1998; 139(9):3967-75.
38. Okada Y, Naka K, Kawamura K, Matsumoto T, Nakanishi I, Fujimoto N, et al. Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: implications for bone resorption. *Lab Invest* 1995; 72(3):311-22.
39. Holliday LS, Vakani A, Archer L, Dolce C. Effects of matrix metalloproteinase inhibitors on bone resorption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2003; 82(9):687-91.
40. Wu YM, Richards DW, Rowe DJ. Production of matrix-degrading enzymes and inhibition of osteoclast-like cell differentiation by fibroblast-like cells from the periodontal ligament of human primary teeth. *J Dent Res* 1999; 78(2):681-9.

Recebido/Received: 12/05/09

Revisado/Reviewed: 26/10/09

Aprovado/Approved: 10/11/09

Correspondência:

Andiara De Rossi

Departamento de Patologia

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo

Ribeirão Preto/SP

CEP: 14049-900

E-mail: andiaraderossi@bol.com.br