

As citocinas e o periodonto: o papel dos fatores de crescimento na saúde periodontal

The cytokines and the periodontium: the role of growth factors in periodontal health

Ruthinéia Diógenes Alves Uchoa Lins¹
Keila Cristina Raposo Lucena²
Rachel Correia de Q. Ferreira³
Éricka Janine Dantas da Silveira⁴
Leão Pereira Pinto⁵
Raquel Christina Barboza Gomes¹

1 - Professora Titular da Disciplina de Periodontia do Departamento de Odontologia da UEPB

2 - Mestranda em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco

3 - Mestre em Odontologia pela Universidade Potiguar

4 - Doutoranda em Patologia Oral do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

5 - Professor Titular do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da UFRN

Correspondência:

Ruthinéia Diógenes Alves Uchoa Lins
Universidade Estadual da Paraíba
Departamento de Odontologia
Rua Juvêncio Arruda, s/n - Campus Universitário
Bairro: Bodocongó CEP: 59056-000
Campina Grande - PB
e-mail: ruthinéia@bol.com.br

RESUMO

Citocinas são proteínas solúveis produzidas por uma ou mais células, capazes de alterar o comportamento das próprias células que as produziram ou até mesmo de outras, sendo secretadas por células residentes e inflamatórias. As principais citocinas encontradas nos tecidos periodontais saudáveis são: o Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF), o Fator de Crescimento derivado de Plaquetas (PDGF), os Fatores de Crescimento Insulina-like I e II (IGF-I e II) e o Fator de Crescimento Transformante β (TGF β), que desempenham importantes no equilíbrio tissular periodontal. Este trabalho visa revisar e discutir a relevância dos fatores de crescimento na manutenção da homeostase dos tecidos periodontais e, conseqüentemente, o seu papel na saúde periodontal.

Palavras-chaves: Citocinas; tecidos periodontais; saúde periodontal

ABSTRACT

Cytokines are soluble proteins produced by one or more than cells. This protein able to change the comportament of cells including the cells that produced it and they are secreted by residents and inflammatory cells. The main cytokines that are founded on the health periodontal tissue are: the fibroblast growth factor, the plated-derived growth factor, the insulin-like growth factor and growth factor. They fulfill important functions on the periodontal tissue balance. The purpose of this study is review and discuss the importance of the growth factors on the periodontal tissue balance and consequently its function on the periodontal health.

Key Words: Citokynes; periodontal tissues; periodontal health

INTRODUÇÃO

Citocinas são mediadores peptídicos de baixo peso molecular que regulam a resposta imuno- inflamatória e de reparo do organismo, formando um grupo de agonistas semelhantes à hormônios, capazes de alterar o comportamento das células que as produziram, bem como de outras (Figueiredo 1997, Cardoso & Gonçalves 2002).

As citocinas auxiliam na regulação e no desenvolvimento das células imunes efectoras, na comunicação célula a célula e nas funções efectoras diretas, exercendo tais funções através da adesão às próprias células que as produziram, às células próximas, ou ainda, às células distantes. Podem também ser consideradas pleiotrópicas, elegendo diferentes atividades biológicas de células diferentes (Carranza &

Newman 1997, Cardoso & Gonçalves 2002).

Células apropriadamente ativadas sintetizam, usualmente, uma variedade de citocinas ao mesmo tempo. A maioria dessas células também expressa receptores específicos que as permitem reagir com um largo espectro de proteínas. Assim sendo, as citocinas são responsáveis por uma intrincada rede de conexões entre tipos celulares homotípicos e heterotípicos, desempenhando um importante papel em uma variedade de atividades biológicas, dentre as quais: proliferação, desenvolvimento, diferenciação, inflamação, regeneração e reparo (Offenbacher 1997, Ali et al 1998, Okada & Muramaki 1998).

Conforme revelaram Offenbacher (1997) e Okada & Muramaki (1998), o Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF), o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), os Fatores de Crescimento Insulina-like I e

II (IGF I e II) e o Fator de Crescimento Transformante β (TGF- β) são as principais citocinas presentes nos tecidos periodontais saudáveis, sendo secretadas por fibroblastos, células endoteliais, ceratinócitos e células inflamatórias. Tais citocinas desempenham um importante papel na homeostase tissular periodontal, estando envolvidas na regulação do desenvolvimento, da proliferação e da diferenciação de células residentes, bem como na secreção de componentes da matriz extracelular.

Tendo em vista a importância das citocinas na manutenção do equilíbrio tissular das estruturas periodontais, é propósito deste estudo revisar a literatura pertinente ao tema, abordando, individualmente, as principais características dos fatores de crescimento, bem como discutir as suas funções relevantes ao restabelecimento da saúde periodontal.

REVISÃO DA LITERATURA

Muitos eventos biológicos são rigorosamente regulados por interações célula-célula, que são classificadas, basicamente, em duas formas: interações adesivas cognatas, as quais estão representadas pelo reconhecimento mútuo de moléculas ligadas à membrana celular, e interações mediadas por citocinas (Figueiredo 1997, Abbas, Lichtman, Pober 2003).

O termo *citocina* refere-se a um nome genérico dado a uma série de proteínas solúveis produzidas por uma ou mais células, sendo capazes de alterar o comportamento das próprias células secretoras ou até mesmo de outras células, agindo de forma local ou sistêmica (Figueiredo 1997).

Conforme relatou Offenbacher (1997), além de transmitir informações ou sinais de uma célula para outra, as citocinas também promovem auto-estimulação, ativando as suas células secretoras. Atualmente, os mecanismos pelos quais as citocinas agem em células-alvo são classificados em quatro tipos: autócrino, intócrino, justócrino e parácrino (Okada & Muramaki 1998).

Muitas citocinas foram originalmente classificadas de acordo com a sua origem celular ou suas funções. Entretanto, sabe-se que as citocinas são multifuncionais e suas atividades biológicas geralmente se sobrepõem. Estão incluídos no grupo das citocinas: as interleucinas (ILs), os interferons (IFNs), os fatores de

crescimento, os fatores citotóxicos, os fatores ativadores e inibidores, os fatores estimuladores de colônias, as integrinas e as quimiocinas (Ali et al 1998, Okada & Muramaki 1998).

Para Okada & Muramaki (1998), o Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF), o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), os Fatores de Crescimento Insulina-like I e II (IGF-I e II) e o Fator de Crescimento Transformante β (TGF β) constituem as principais citocinas expressas nos tecidos periodontais saudáveis, sendo portanto responsáveis por muitas das atividades biológicas descritas anteriormente.

•FGF (Fator de Crescimento Fibroblástico)

Os fatores de crescimento fibroblásticos ácido e básico são produtos de diferentes genes, embora apresentem atividades biológicas similares. Ambos unem-se ao heparan sulfato, à heparina e à fibronectina da matriz extracelular (Okada & Muramaki 1998). Segundo Palmon et al (2004), tais proteínas encontram-se armazenadas na matriz extracelular sob a forma latente sendo ativadas durante a fase de degradação material.

O fator de crescimento fibroblástico ácido (aFGF) é primariamente conhecido pelo seu efeito sobre a replicação de células endoteliais e a neovascularização (Okada & Muramaki 1998). Assim como o aFGF, o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) também apresenta propriedades angiogênicas, além de ser altamente quimiotático e mitogênico para uma variedade de tipos celulares, tais como fibroblastos, condrócitos, osteoblastos e células endoteliais, e um potente estimulador da migração e da mitogênese celular do ligamento periodontal (Murata, Hara, Saku 1997, Okada & Muramaki 1998, Lima & Pasin 2005).

De acordo com Muramaki et al (2002) e Lima & Pasin (2005), esta citocina desempenha uma importante função biológica por ser um potente fator mitogênico para uma variedade de células derivadas do mesoderma e do neuroectoderma, atuando na angiogênese, na neurogênese e no desenvolvimento embrionário, além de atuar como um regulador na remodelação do ligamento periodontal e, possivelmente, em outros tecidos conjuntivos.

Conforme relataram Okada & Muramaki (1998), foi confirmado, pela técnica da imuno-histoquímica, que o bFGF não somente existe na lâmina própria gengival, como também, nos espaços intercelulares dos ceratinócitos gengivais, provavelmente em decorrência de um fenômeno de aderência com glicosaminoglicanos. Muramaki et al (1999) e Lima & Pasin (2005), em seus estudos, sugeriram que a aplicação tópica do bFGF promove uma neoformação óssea em sítios periodontalmente comprometidos.

Rossa Jr. et al (2000) ressaltaram que a utilização de baixas doses de bFGF propiciava um grande preenchimento de tecidos mineralizados e não em defeitos de furca III. Além disso, pode-se observar também resultados eficientes no processo de cicatrização dos referidos locais, representando um tratamento denominado "cytokine therapy" (Muramaki et al 1999).

Murata, Hara e Saku (1997) evidenciaram, em seu estudo imuno-histoquímico, a marcação do bFGF em subpopulações de macrófagos, mastócitos e na maioria das células endoteliais da lâmina própria de tecidos gengivais clinicamente saudáveis.

• PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas)

O PDGF é um potente fator de crescimento para várias células do tecido conjuntivo, inclusive fibroblastos, além de exercer efeito quimiotático para fibroblastos, células musculares lisas, monócitos e neutrófilos. A sua síntese é realizada por vários tipos celulares, incluindo fibroblastos, macrófagos, monócitos, células endoteliais, miofibroblastos e até mesmo ceratinócitos, sendo esta citocina mais encontrada no epitélio, no tecido conjuntivo e nos vasos sanguíneos (Okada & Muramaki 1998).

Segundo relatos de Cochran & Wozney 1999, o TGF- β , que exerce efeito inibidor sobre outras citocinas, estimula a secreção de PDGF pelos ceratinócitos, além de exercer um efeito direto na proliferação de fibroblastos, pré-osteoblastos e osteoblastos, exerce, ainda, um efeito indireto na vascularização.

Pasin et al (2004), em seus estudos, revelaram que o PDGF atua como um potente fator mitogênico para células do ligamento periodontal. Conforme Hayashi et al 2004, a referida citocina também é um eficiente promotor da migração e da

proliferação celular bem como regulador da síntese de produtos da matriz extracelular, fundamentais para obtenção da regeneração periodontal.

Dentre as formas dimétricas desta citocina estudadas por Cochran & Wozney (1999), o PDGF-AA, o PDGF-BB e o PDGF-AB, os dois últimos parecem ser mais os potentes. Em estudos com cães, Ferraro (2002) e Cordioli (2002), demonstraram que a aplicação de PDGF-BB ou a sua combinação com o IGF-I não foi significativa quanto à neoformação óssea quando comparada ao grupo controle após 10 dias.

Em outro experimento com cães, Soares et al (2004) testaram a combinação do PDGF-BB/IGF-I no tratamento de furca classe II cujo resultado histológico não apresentou vantagens em relação ao grupo controle que se caracterizava apenas pelo deslocamento coronal do retalho. Em estudos *in vivo*, realizados por Pasin et al (2004), a combinação PDGF/IGF mostrou-se eficaz para a regeneração dos tecidos periodontais, embora a sua utilização na clínica ainda necessite de mais estudos.

•IGF-I e II (Fatores de Crescimento Insulina-like I e II)

Os Fatores de Crescimento Insulina-like I e II são produzidos por muitos tipos celulares, incluindo condroblastos, fibroblastos e osteoblastos, possuindo um efeito direto na proliferação das células ósseas e na síntese da matriz extracelular (Cochran & Wozney 1999, Okada, Muramaki 1998).

O IGF-I estimula a formação óssea por induzir a proliferação celular, a diferenciação e a biossíntese de colágeno do tipo I, bem como é quimiotático e mitogênico para células do ligamento periodontal (Okada & Muramaki 1998).

Assim como o PDGF, os IGF-I e II também mostram-se efetivos no processo de regeneração periodontal. Desta forma, a associação PDGF/IGF tem demonstrado certo sinergismo quando aplicados em defeitos periodontais, promovendo ganhos nesta região (Hayashi et al 2004). Giannobile et al (1997) e Strayhorn et al (1999), em seus estudos, observaram que o PDGF parece estar mais envolvido na proliferação celular e o IGF no aumento da síntese de produtos da matriz extracelular.

Relatos de Saygyn et al (2000) e Lima & Pasin (2005) sugeriram que o sinergismo que a associação entre o PDGF e o IGF

exerce na regeneração deve-se ao balanço entre a proliferação celular e a formação e mineralização da matriz mineral, ou ainda pode ser resultado de atividades complementares que ocorrem no processo de reparo como a quimiotaxia e o efeito da síntese de DNA. No entanto, tais mecanismos ainda não se encontram totalmente elucidados.

• **TGF- β (Fator de Crescimento Transformante β)**

O TGF- β parece ser sintetizado por todas as células normais estudadas até o presente. As diferentes isoformas do TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4 e TGF- β 5) são codificadas por diferentes genes, compartilham muitas atividades biológicas e as suas ações celulares são qualitativamente similares (Okada & Muramaki 1998). Além disso, de acordo com Lima & Pasin (2005), a referida citocina é capaz de modular outros fatores de crescimento, tais como, o PDGF e o FGF possivelmente pela ativação da resposta celular ou induzindo suas expressões.

Para Offenbacher (1997) e Lima & Pasin (2005), o TGF- β é o mais potente inibidor de crescimento para células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos, além de estimular a síntese de componentes da matriz extracelular, tais como colágeno, fibronectina, proteoglicano, glicosaminoglicano e osteonectina em muitos tipos celulares.

Segundo Okada & Muramaki (1998) e Steinsvall, Halstensen e Schenck (1999), o TGF- β também atua estimulando a cicatrização tecidual, além de inibir a degradação de proteínas da matriz extracelular, por inibir a síntese de metaloproteinases, como a collagenase, e por aumentar a síntese de inibidores de proteinases. Conforme Lima e Pasin (2005), quando aplicado em defeitos periodontais, o TGF não foi capaz de promover regeneração periodontal.

Diversos relatos na literatura pertinente apontam que citocinas pró-inflamatórias também têm sido detectadas em tecidos gengivais clinicamente saudáveis, embora sua densidade seja relativamente baixa quando comparada àquela vista nos sítios inflamados (Irwin & Myrillas, 1998, Okada & Muramaki 1998).

DISCUSSÃO

Citocinas são proteínas solúveis sintetizadas por células apropriadas que regulam determinadas atividades biológicas, exercendo importante papel na saúde periodontal, dentre as quais destacam-se o FGF, o PDGF, os IGF-I e II e o TGF β . Dentre as suas características, Figueiredo (1997) e Okada & Muramaki (1998) ressaltaram a sua capacidade de alterar o comportamento das células que as produziram bem como de outras células. Em complemento, Offenbacher (1997) afirmou que essas proteínas transmitem informações de uma célula para outra, além de ativar as suas células secretoras, promovendo auto-estimulação.

Quanto à atividade funcional, Offenbacher (1997), Ali et al (1998) e Okada & Muramaki (1998) são unânimes em afirmar a participação das citocinas na proliferação, no desenvolvimento e na diferenciação celular, além de outros eventos biológicos como inflamação, regeneração e reparo, bem como a sua importância na manutenção do equilíbrio tissular.

O FGF, tanto ácido como básico, segundo relatos de Murata, Hara e Saku (1997) e Lima & Pasin (2005) apresenta efeitos quimiotáticos e mitogênicos para vários tipos celulares. Okada & Muramaki (1998) acrescentam ainda que esta citocina é capaz de promover a migração e a mitogênese celular do ligamento periodontal.

Estudos imuno-histoquímicos realizados por Murata, Hara e Saku (1997) detectaram a presença do bFGF em células endoteliais presentes na lâmina própria de tecidos gengivais clinicamente saudáveis e ainda em macrófagos e monócitos. Em adição, Okada & Muramaki (1998), também em análise imuno-histoquímica, confirmaram a presença do bFGF não só na lâmina própria gengival como também, no epitélio, especialmente, nos espaços intercelulares dos ceratinócitos gengivais. Além disso, Muramaki et al (1999), Rossa Jr. et al (2000) e Lima & Pasin (2005) sugeriram que tal citocina favorece os processos de formação óssea e de cicatrização nos locais periodontalmente inflamados.

Quanto ao PDGF, alguns autores afirmaram que tal citocina estimula a síntese de colágeno e hialuronidase, exerce um potente efeito quimiotático sobre as células do ligamento periodontal, além de revelarem a ocorrência desse efeito sobre as células musculares lisas, os neutrófilos e os

monócitos (Okada & Muramaki 1998, Lima & Pasin, 2005). Hayashi et al (2004), em seus relatos, revelaram que a referida citocina atua estimulando a migração e a proliferação celular bem como a síntese da matriz extracelular, destacando a sua importância no processo de regeneração periodontal.

Ainda segundo Hayashi et al (2004) e Pasin et al (2004), a regeneração periodontal é favorecida pela associação entre o PDGF e o IGF. De acordo com os estudos de Giannobile et al (1997) e Strayhorn et al (1999), o PDGF encontra-se mais envolvido na proliferação celular enquanto que o IGF está mais comprometido com o aumento da síntese da matriz extracelular. Conforme relatam Saygyn et al (2000) e Lima & Pasin (2005), este equilíbrio, bem como outras atividades celulares complementares, pode ser o responsável pelo processo de regeneração periodontal, embora tal mecanismo ainda precise ser esclarecido.

Em contrapartida, estudos realizados por Ferraro (2002), Cordioli (2002) e Soares et al (2004) não apresentaram resultados clínicos e histológicos significativos quanto à associação entre estes dois fatores de crescimento.

De conformidade com Offenbacher (1997), o TGF- β inibe o crescimento de células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos, além de estimular a síntese de componentes da matriz extracelular, tais como o colágeno. Em adição, Okada & Muramaki (1998) reportaram que esta mesma citocina inibe a síntese de collagenases e aumenta a síntese de inibidores de proteinases, servindo como inibidor da degradação de proteínas da matriz extracelular. Além disso, Steinsvall, Halstensen e Schenck (1997), em seus experimentos, afirmaram que o TGF- β pode atuar estimulando a cicatrização tecidual nas regiões comprometidas periodontalmente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais citocinas participantes do processo de homeostase tissular periodontal são o FGF, o PDGF, o IGF-I, o IGF-II e o TGF- β . Embora sejam de caráter multifuncional, tais citocinas atuam, especialmente, nos processos de diferenciação e proliferação celular, induzindo a neoformação óssea, estimulando a síntese de componentes da matriz extracelular e inibindo a degradação

protéica dessa matriz, exercendo assim um importante efeito no processo de cicatrização tecidual dos sítios periodontais inflamados.

REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia Celular e Molecular*, W.B Saunders: Philadelphia; 2003.
2. Ali H et al. Mechanisms of inflammation and leucocyte activation. *Med Clin North America*, 1998; 81(1): 1-28.
3. Carranza FA & Newman MG. *Periodontia Clínica*, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 1997.
4. Cardoso RJA, Gonçalves EAN. 20ª *Arte Ciência Técnica*, Artes Médicas: São Paulo; 2002.
5. Cochran DL & Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *J Periodontol*, 1999; 19: 40-58.
6. Cordioli MAG. Análise histológica e índice de proliferação celular do tecido reparativo de alvéolos dentários de cães tratados ou não com fatores de crescimento PDGF-BB e IGF-I, associados. [Doutorado]. São Paulo: FOU SP; 2002
7. Ferraro AQ. Análise comparativa, histológica e imuno-histoquímica da reparação de alvéolos tratados ou não com o fator de crescimento PDGF-BB. [Mestrado]. São Paulo: FOU SP; 2002
8. Figueiredo CRLV. *Imunopatologia*. In: Pereira Pinto L; Souza L B, Freitas RA et al. *Patologia Básica: sinopse*. Natal: EDUF RN, 1997.
9. Giannobile WV et al. Non-coordinate control of bone formation displayed by growth factor combinations with IGF-I. *J Dent Res*, 1997; 76: 1569-1578.
10. Hayashi F et al. Associação do PDGF e IGF na regeneração periodontal – revisão da literatura. *Rev Periodontia*, 2004; 14 (1): 30-34.
11. Irwin CR, Myrillas TT. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Diseases*, 1998; 4: 43-47.
12. Lima LAPA, Pasin IM. Fatores de crescimento em periodontia. In: PAIVA, J.S; ALMEIDA, R.V. *Periodontia – a atuação clínica baseada em evidências científicas*. Artes Médicas: São Paulo; 2005.
13. Muramaki M et al. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontol Res*, 1999; 34: 425-430.
14. Muramaki M et al. Effects of basic fibroblast growth factor on human gingival epithelial cells. *J Periodontol* 2002; 73 (12): 1467-1473.
15. Murata M, Hara K, Saku T. Dynamic distribution of basic fibroblast factor during epulis formation: an immunohistochemical study in an enhanced healing process of the gingiva. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 224-232.
16. Offenbacher S. *Anais of periodontology (Proceeding of the 1996 world workshop in periodontitis)*. *J Periodontol* 1997; volume suplementar: 821-872.
17. Okada H & Muramaki S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol* 1998; 9 (3): 248-266.
18. Palmon et al. Basic fibroblast growth factor suppresses tropoelastin gene expression in cultured human periodontal fibroblasts. *J Periodont Res* 2001; 36: 65- 70
19. Passin FP et al. A utilização do fator de crescimento derivado de plaquetas – PDGF – Na terapia periodontal regenerativa. *Rev Pós Grad* 2004; 11(2): 195-200
20. Rossa Jr et al. Regeneration of class III furcation defects with basic fibroblast growth factor (b- FGF) associated with GTR. A descriptive and histometric study in dogs. *J Periodontol* 2000; 71: 775-84

21. Saygyn NE et al. Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. J Periodontol 2000; 71: 1591-1600.
22. Soares FP et al. Reparação de defeitos de furca classe II após o enxerto de tecido reparativo de alvéolos tratados com IGF-I e PDGF-BB. Braz Oral Res 2004; 18(suplement) [Abstract Pa 352]: 154
23. Strayhorn CL et al. Growth factors regulates expression of osteoblast-associated genes. J Periodontol 1999; 70: 1345-1354.

24. Steinsvoll S, Halstensen TS, Schenck K. Extensive expression of TGF-BETA1 in chronically - inflamed periodontal tissue. J Clin Periodontol 1999; 26: 366-373.

Recebido em 20/01/2010

Aprovado em 20/03/2010