

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DAS METALOPROTEINASES NO TECIDO PULPAR – REVISÃO SISTEMÁTICA

ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF METALLOPROTEINASES IN THE PULP TISSUE - SYSTEMATIC REVIEW

Elisa Moraes Oliveira de Souza Thomé

Mestrando em Clínica Odontológica,
Universidade Federal Fluminense

Renata Barbosa Vogel

Mestrando em Clínica Odontológica,
Universidade Federal Fluminense

Marcos Paulo Fonseca Corvino

Médico - Doutorado em Saúde
Coletiva - Faculdade de Medicina da
Universidade Federal Fluminense
Prof. Responsável da Área de
Políticas Públicas do Mestrado
em Odontologia, da Faculdade de
Odontologia da UFF

Cresus Vinícius Depes de Gouvêa

Mestre e Doutor – Diretor do Curso
de Odontologia da Universidade
Federal Fluminense

Míriam Zaccaro Scelza

Professor de Endodontia e
Odontogeriatría, Departamento
de Odontoclínica da Universidade
Federal Fluminense.

Endereço para correspondência:

R. Dionísio Erthal, 48.302, Santa
Rosa, Niterói/RJ, CEP: 24240-020.
Tel: (21) 2622.4213 - (21) 81960334
e-mail: elisa_thome@hotmail.com

Recebido: 13/04/2013**Aceito: 27/06/2013**

RESUMO

As metaloproteínas são uma família de endopeptidases zinco dependentes que promovem a degradação da matriz extracelular são secretadas como proenzima, podendo ser liberadas por células ou mediante estímulo específico. O objetivo deste estudo foi buscar, por meio de pesquisa de revisão sistemática em bases de dados, o que existe de atual e em concordância, no período entre 2002 e 2012, seguindo critérios de seleção pré-estabelecidos, correlacionando as metaloproteínas com a polpa dental. Percebe-se que apesar do conhecimento sobre a relação das metaloproteínas e a polpa, há necessidade de realizar pesquisas definindo o comportamento no tecido pulpar associado com o processo inflamatório.

Palavras-chave: Polpa Dental, Inflamação, Metaloproteínas.

ABSTRACT

Metalloproteinases are family of endopeptidases zinc dependentes which promote the degradation of the extracellular matrix, are secreted as a proenzyme, and can be released by cells or by specific stimulus. The aim of this study was to search through systematic review of research on databases, which exists in the current agreement and, in the period between 2002 and 2012, following selection criteria pre-established. We realized that despite knowledge about the relationship of *metalloproteinases* and pulp, no need to conduct research defining their compartment in pulp tissue associated with the inflammatory process.

Keywords: Dental Pulp, Carie, Immune Mechanism

INTRODUÇÃO

O primeiro relato sobre metaloproteinases (MMPs) foi publicado no ano de 1962 por Jerome Gross e Charles Lapière que encontraram uma enzima ativa em cultura de fragmentos da pele de ratos que degradava colágeno tipo I (ARAUJO et.al, 2011).

As MMPs são uma família de endopeptidases zincodependentes secretados por uma variedade de células, as quais são capazes de degradar todos os componentes da matriz extracelular e proteínas da membrana basal, participando ativamente na remodelação tecidual fisiológica e patológica. Identificou-se mais de 20 tipos diferentes de MMPs humanos, as quais foram classificadas em cinco grupos de acordo com a especificidade do substrato e sua homologia interna. Há um tipo determinado de MMP para cada substrato específico: collagenases (MMP 1,8 e 13) gelatinases (MMP 2 e 9), estromelisinases (MMP 3, 7 e 10), tipo membranas (MMP 14, 15, 16, 17 e 24), matrilisinases (MMP 7 e 26) (SULKALA et.al., 2002; NAVARRO et.al., 2006; ARAUJO et.al, 2011). As principais células produtoras de MMPs são: leucócitos polimorfonucleares, queratinócitos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e as células mesenquimais.(NAVARRO et.al., 2006; Visse & Nagase, 2010).

Na cavidade bucal, as MMPs estão presentes na saliva, no biofilme, no esmalte e na dentina atuando, nos eventos fisiológicos e patológicos por meio de morfogênese, angiogênese, cicatrização e degradação da matriz extracelular. As metaloproteinases participam do processo inflamatório pulpar a partir da degradação da matriz orgânica dentinária em especial, o colágeno (DOL et.al., 2011).

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão de artigos atualizados, utilizando a metodologia científica e revisão sistemática em bases de dados eletrônicas. Seu objetivo foi definir o que há de concordância entre diferentes autores no que diz respeito à relação entre as metaloproteinases e a polpa dental.

MÉTODO

O presente trabalho foi elaborado por meio de uma pesquisa eletrônica com utilização das seguintes palavras chaves: dental pulp (polpa dental), inflammation (inflamação) e *metalloproteinases* (metaloproteinase). A busca foi realizada nas bases de dados Lilacs, Pubmed-Medline, Scielo, Cochrane. Os critérios de inclusão utilizados para selecionar os artigos foram: escritos nos idiomas inglês e português, sem envolvimento de animais nas pesquisas, com publicação nos últimos 10 anos, sem envolvimento de doenças sistêmicas e com assuntos específicos sobre relação entre polpa dental e metaloproteinases.

RESULTADOS

O resultado final da busca totalizou 17 artigos selecionados pelos critérios empregados. Inicialmente, foram localizados 130 artigos relacionados ao assunto. Através de uma análise criteriosa, foram escolhidos os artigos que correspondiam de forma específica à análise da expressão das metaloproteinases no tecido pulpar.

DISCUSSÃO

Em processos fisiológicos, as metaloproteinases (MMPs) participam de atividades como remodelação, reparação (tecidual e óssea) e embriogênese, em processos patológicos atuam quando se tem envolvimento de injúrias aos tecidos. As MMPs são endopeptidases cálcio e zinco – dependentes que funcionam em ambiente com pH neutro e de forma coletiva são capazes de degradar as moléculas da matriz extracelular em sua maioria. Apesar de guardarem uma extensa sequência com fortes semelhanças, diferem em termos de especificidade de substrato (NAVARRO et.al. 2006; CAPELLI, 2007; SOARES et.al, 2007; FRANCO et.al, 2009; LEONE et.al, 2009; DOL et.al, 2011).

Os autores são unânimes ao afirmarem que, as MMPs são secretadas na forma latente tendo sua ativação, na região peri ou extracelular, provocada pelas próprias MMPs ou por outras moléculas como a plasmina, através de produtos químicos como tiol glutationaoxidiazida, agentes caotrópicos e oxigênio reativo ou tratamento com calor e baixo pH (COTRIM *et.al*, 2002; FRANCO *et.al*, 2009; NAVARRO *et.al*, 2006).

Em tecidos de polpa com inflamação aguda há maior nível de MMP 1-2-3, sendo que a MMP 1 e MMP 3 foram localizadas nos neutrófilos, macrófagos, que se infiltraram e na matriz extracelular de polpa com inflamação aguda. Segere-se que as MMPs tenham um papel importante na degradação de tecidos de polpa quando há uma inflamação crônica, como afirmaram autores, após realização dos estudos (SHIN *et. al*, 2002).

Estudos relataram que células como odontoblastos, fibroblastos, células inflamatórias e células endoteliais podem representar um reservatório de MMP 9 que pode ser liberada de acordo com as fases específicas do processo inflamatório, portanto, observaram que tecidos pulpare com inflamação apresentam maior nível de metaloproteinase 9 quando comparados a tecidos pulpare de dentes saudáveis, afirmam autores (COTRIM *et.al*, 2002; TSAI *et. al*, 2005; ZEBNDER *et. al*, 2011).

Correlacionando, outros autores apontaram que as principais MMPs encontradas na cavidade bucal são MMP 2 (gelatinase A), MMP 8 (colagenase 2), MMP 9 (gelatinase B), MMP 20 (enamelisina), MMP 13 e MMP 14. A literatura afirma que a microbiota não é responsável pela desmineralização dos tecidos duros, mas sim, pela ação de enzimas presentes tanto na dentina quanto na saliva que degradam a matriz, enquanto as bactérias atuam na desmineralização. As metaloproteinases e a quantidade de inibidores (TIMPs) parecem ser insuficientes para bloquear o desenvolvimento da doença (DOL *et. al*, 2011; RUSSEL *et.al*, 2011).

Avaliando pacientes com e sem lesões cervicais não cariosas, observando os níveis de MMP 2 e MMP 9, constataram que não há diferença estatisticamente significativa quanto a atividade gelatinolítica. As MMPs quando não forem inibidas pelos TIMPs, degradam o colágeno desmineralizado na superfície radicular, permitindo melhor recalcificação na superfície subjacente. Esse fenômeno foi também facilitado pela abrasão por escovação (HANNAS, 2007; ERHARDT *et. al*, 2008).

Entretanto, a MMP 8 foi evidenciada como principal colagenase intersticial no fluido gengival de pacientes com periodontite crônica e no fluido sulcular periimplantar de pacientes com periimplantite, sendo liberada por neutrófilos, fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, odontoblastos e células orais cancerígenas, enquanto a MMP 1 é constitutivamente expressa por fibroblastos e associada a remodelação tecidual normal. Aponta-se, ainda, que a destruição irreversível dos tecidos periodontais, normalmente associada ao aprofundamento do sulco gengival, demonstra altos níveis de MMP 8 ativa e que a metaloproteinase é, praticamente convertida para a forma ativa (FRANCO *et. al*, 2009).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que o processo inflamatório desenvolvido direta ou indiretamente na polpa, é responsável pelo aumento do nível de metaloproteinases no tecido. As MMP 2 e MMP 9 aparecem em maior quantidade, desempenhando um importante papel na patogênese pulpar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araújo, RVS; Silva, FO; Melo-Junior, MR; Porto, ALF. **Metaloproteínas: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização.** R. Ci. Md. Biol. 2011, 10 (1):82-88.
2. Navarro, VP; Nelson-Filho, P; Silva, LAB; Freitas, AC. **A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal.** R. Odontol. UNESP. 2006, 35 (4): 233-38.
3. Dol, RK; Valarini, N; Barata, TJE; Benetti, AR. **O papel das metaloproteínas no desenvolvimento de lesões cáries.** Odontol. Clin. Cient. 2011, 473- 475.
4. Soares, AF; Lemos, JC; Galvão, HC; Freitas, RA; Souza, LB. **Expressão das MMPs 1-2 e 3 em cistos radiculares com e sem tratamento endodôntico.** Odontol. Clín. Científ. 2007, 6 (3): 249-254.
5. Franco, CF; Souza, ACD; Costa, JE; Lima, PMDA. **Papel da MMP-8 na doença periodontal.** R. Periodontia. 2009, 19 (4): 51-61.
6. Chang, YC; Lai, CC; Yang, SF; Chan, Y; Hsieh, YS. **Stimulation of matrix metalloproteinases by Black – pigmented Bacteroides in human pulp and periodontal ligament cell cultures.** Journal of Endodontics. 2002, 28:90-93.
7. Shin, SJ; Lee, J; Baek, SH; Lim, SS. **Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions.** Journal of Endodontics. 2002, 28:313-315.
8. Zebnder, M; Wegehaupt, FJ; Attin, T. **A first Study on the Efulness of matrix Metalloproteinase -9 from dentinal fluid to indicate pulp inflammation.** Clinical Research JOE; 2011- 37 (1): 17-20.
9. Tsai, CH; Chen, YJ; Huang, FM; Su, YF; Chang, YC. **The upregulation of matrix metalloproteinase- 9 in inflamed human dental plus.** Clinical research. 2005;37 (12): 860-862.
10. Visse, R; Nagase, H. **Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry.** Circ Res. 2003; 92 (8): 827-39.
11. Russell, RR. **How has genomics altered our view of caries microbiology?** Caries Res. 2008; 42 (5): 319-27.
12. Sulkala, M; Larmas, M; Sorsa, T; Salo, T; Tjäderhane, L. **The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth.** J Dent Res. 2002; 81 (9): 603-7.
13. Hannas, AR. **Determinação da expressão de MMP-2 e MMP-9 na saliva de pacientes portadores de lesões cervicais não cáries e da influência das MMPs sobre lesões radiculares artificiais através de EDX.** [Tese] USP - Bauru; 2007. 161 p.
14. Erhardt, MC; Osorio, R; Toledano, M. **Dentin treatment with MMPs inhibitors does not alter bond strengths to caries-affected dentin.** J. Dent. 2008; 36(12):1068-1073.
15. Leone, A; Mauro, AS; Giovanni, F; Provenzano, S; Caradonna, C; Gerbino, A; Buscemi, M. **MMP-2, MMP-9 e inos expression in human dental pulp subjected to orthodontic traction.** The angle orthodontist. 2009; 79(6): 1119-1125.
16. Capelli, JJ. **Alteração nos níveis de metaloproteínas da matriz e quimiocinas no fluido gengival durante o movimento dentário ortodôntico.** [Tese] UERJ - Rio de Janeiro; 2007. 66 p.
17. Cotrim, P; Andrade, CR; Line, S; Almeida, OP; Coletta, RD. **Expression and activity of matrix metalloproteinase-2(MMP-2) in the development of rat first molar tooth germ.** Braz Dent J. 2002; 13: 2.