

Atividade ósteo-reabsortiva na doença periodontal: o papel das citocinas e prostaglandinas

Bone Resorption in Periodontal Disease: the Role of Cytokines and Prostaglandins

Ruthinéia Diógenes Alves Uchôa Lins ¹
Maviane Tavares Pequeno ²
João Paulo Laurindo de Cerqueira Melo ²
Raquel Correia de Queiroz Ferreira ²
Éricka Janine Dantas da Silveira ³
Euler Maciel Dantas ⁴

Recebido em 04/10/2006
Aprovado em 06/12/2006

RESUMO

A doença periodontal possui um complexo mecanismo etiopatogenético, que rege o seu desenvolvimento e a sua progressão, apresentando como consequência a reabsorção óssea. Contribuem para tal evento, além dos produtos bacterianos, fatores individuais do hospedeiro, representados pelas células e pelos mediadores químicos localmente produzidos, especialmente as citocinas e as prostaglandinas. Desse modo, constitui-se como objetivo deste trabalho revisar a literatura referente à participação ativa das citocinas e prostaglandinas no processo ósteo-reabsortivo da doença periodontal.

Descritores: Periodontite; Reabsorção óssea; Citocinas; Prostaglandinas.

ABSTRACT

The periodontal disease presents a complex mechanism responsible for its development and progression, which ultimately leads to bone resorption. Bacterial products and individual host factors such as the cells and chemical mediators locally produced (the cytokines and prostaglandins) contribute to bone resorption. The purpose of this paper is to present an overview about the active participation of the cytokines and the prostaglandins in the bone resorption process of the periodontal disease.

Descriptors: Periodontitis; Bone Resorption; Cytokines; Prostaglandins.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal propriamente dita pode ser definida como uma condição patológica multifatorial complexa, na qual a microbiota assim como a resposta imunológica do hospedeiro contribuem para destruição do periodonto (LINDHE, 1999).

Apesar de existirem várias formas de classificar as enfermidades que afetam o periodonto, a forma tradicional de categorizar como gengivite e

periodontite foi considerada por COHEN & SLAVKIN (2000) como sendo a mais clara e objetiva. A gengivite acomete, apenas, o periodonto de proteção, enquanto a periodontite compromete tanto este quanto o periodonto de sustentação. A periodontite ocorre quando o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar são destruídos pelo processo imuno-inflamatório desencadeado pelo acúmulo de biofilme dental.

Bactérias periodontopatogênicas podem causar

1. Doutora em Patologia Oral/UFRN, Professora Titular da Disciplina de Periodontia da UEPB.
2. Acadêmicos do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).
3. Doutoranda em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
4. Mestre em Clínica Odontológica/UFRN, Professor Adjunto da Disciplina de Periodontia da Universidade Potiguar/RN.

destruição dos tecidos periodontais de suporte tanto de forma direta, através da ação de seus componentes, particularmente o LPS (lipopolissacarídeo presente na parede celular das bactérias Gram negativas) bem como de algumas enzimas e toxinas secretadas como também de forma indireta, estimulando as células do hospedeiro a secretarem mediadores inflamatórios que guiam e regulam tal atividade destrutiva (OFFENBACHER, 1997). Os principais mediadores inflamatórios envolvidos nesse processo, em especial na atividade ósteo-reabsortiva, são as citocinas do tipo interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e a prostaglandina E_2 (PGE $_2$). Dessa forma, o presente trabalho visa revisar e discutir os principais aspectos referentes ao processo de ósteo-reabsorção na doença periodontal, enfatizando a relevante participação das citocinas e prostaglandinas secretadas pelas células do organismo hospedeiro bem como das bactérias periodontopatogênicas.

REVISÃO DA LITERATURA

As citocinas ósteo-reabsortivas são capazes de induzir a osteólise por meio da estimulação da reabsorção óssea por osteoclastos presentes em torno do osso alveolar (WANG et al., 1997). Conforme revelam UEDA et al. (1995), os osteoclastos são células gigantes multinucleadas, constituídas de 20 a 30 núcleos, formadas pela fusão dos precursores mononucleares, derivados de células progenitoras hematopoiéticas da linhagem dos monócitos/macrófagos, que chegam ao local da reabsorção via corrente sanguínea.

Os osteoclastos têm uma vida média de aproximadamente duas semanas. São células bastante ativas, com habilidade de se mover entre os locais de reabsorção, possuindo muitos vacúolos com numerosas mitocôndrias, indicando, assim, um elevado ritmo metabólico. Tais células exibem uma estrutura de membrana especializada, apresentando uma zona clara e uma borda em escova. O tamanho da zona clara é o indicativo da atividade reabsortiva da célula e, em com-

inação com a borda em escova, é responsável pelo processo de reabsorção. Os osteoclastos são encontrados em pequenas depressões ou sulcos regulares chamados lacunas de Howship (DOMON et al., 1997).

Fisiologicamente, o controle da reabsorção óssea é hormônio-dependente, sendo realizado através do paratormônio (PTH) e da calcitonina (UEDA et al., 1995). Para TATAKIS (1993) e TORABINEJAD (1994), a célula-alvo do PTH é o osteoblasto.

Para que ocorra reabsorção óssea, é necessário que precursores dos osteoclastos sejam recrutados para a área do osso perialveolar (UEDA et al., 1995). Conforme relata FIGUEIREDO (1997), as citocinas que estão associadas ao recrutamento e à diferenciação dos osteoclastos são descritas com um nome genérico de Fatores Ativadores de Osteoclastos (FAOs).

São identificadas como Fatores Ativadores de Osteoclastos (FAOs), além da Interleucina 1 (IL-1) e da Interleucina 6 (IL-6), a Interleucina 3 (IL-3) e o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) (TORABINEJAD, 1994, TANI-ISHI & WANG, 1995, WANG et al., 1997).

IL-3

Esta citocina suporta bem o crescimento e a diferenciação das células hematopoiéticas, sendo secretada pelas células T helper (T $_H$) ativadas e células Natural Killer (NK) (LINDHE, 1999). Segundo relatos de YAMASAKI et al. (1997), a IL-3, juntamente com a IL-4 e a IL-10, é responsável pela regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF- α . Além disso, para Gervásio et al. (2002) tal citocina induz à diferenciação dos precursores dos osteoclastos, estando envolvida na reabsorção em várias doenças inflamatórias, inclusive na artrite reumatóide.

IL-6

A IL-6 estimula a produção de imunoglobulinas pelos plasmócitos, sendo secretada pelas células T $_H$, monócitos-macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Nos sítios de inflamação gengival, ocorre

um aumento desta citocina, a qual desempenha um importante papel na reabsorção óssea (LINDHE, 1999).

Apesar de a IL-6 ser detectada nos tecidos gengivais clinicamente saudáveis, a sua secreção mostra-se mais significativa e acentuada em sítios de inflamação periodontal, estando essa citocina intimamente associada à atividade da doença (TANI-ISHII & WANG, 1995, IRWIN & MYRILLAS, 1998, LU et al., 2006).

Os sítios inflamatórios da periodontite apresentam níveis mais elevados de IL-6, quando comparados àqueles da gengivite (YAMAZAKI et al., 1997).

Muitas linhas de pesquisa sugerem que a IL-6 também age como um co-fator ósteo-reabsortivo na doença periodontal (EULER et al., 1998, IRWIN & MYRILLAS, 1998). WANG et al. (1997) e EULER et al. (1998) relataram que a IL-6 parece agir sinergicamente com a IL-1 α , para induzir a reabsorção óssea *in vitro*, estimulando o recrutamento e a formação de osteoclastos assim como a ativação dessas células no processo ósteo-reabsortivo.

IL-1

A IL-1 (α e β) constitui uma citocina multifuncional, apresentando uma variedade de atividades. Além da estimulação osteoclástica, exerce também quimiotaxia para neutrófilos e macrófagos, sendo secretada pelos monócitos/macrófagos, células B, fibroblastos, neutrófilos, células epiteliais e muitos outros tipos celulares. A IL-1 encontra-se presente nos tecidos gengivais inflamados e no fluido crevicular, que, diminuído está após o tratamento periodontal. Ela também estimula a produção de colágeno fibroblástico, a secreção da prostaglandina E₂ (PGE₂) e a atividade de reabsorção óssea (LINDHE, 1999).

Segundo OFFENBACHER (1997) e OKADA & MURAMAKI (1998), existe relação positiva proporcional entre os níveis de IL-1 α nos tecidos gengivais e a perda de inserção dentária recente. HILLMAN et al. (1994) relataram, ainda, que os elevados níveis de IL-1 α associam-se diretamente com o processo de destruição do tecido conjuntivo e com episódios de

reabsorção do osso alveolar na periodontite, sugerindo, assim, que a IL-1 α pode servir como um marcador da destruição do tecido periodontal.

A IL-1, especialmente a IL-1 α , representa a mais potente citocina indutora de reabsorção óssea (TATAKIS, 1993, TAKAHASHI et al., 1994, IRWIN & MYRILLAS, 1998, SAITO et al., 1997), sendo implicada com o componente coordenador dos FAOs, no entanto, a IL-1 α não exerce efeito em osteoclastos maturados. Somente precursores osteoclásticos respondem a essa citocina (TATAKIS, 1993, TORABINEJAD, 1994, UEDA et al., 1995). Ressalta-se que a atividade ósteo-reabsortiva da IL-1 parece ser prostaglandina-dependente (TATAKIS, 1993, UEDA et al., 1995, OFFENBACHER, 1997, OKADA & MURAMAKI, 1998).

Fatores bacterianos imunoestimuladores, tais como o LPS (lipolissacarídeo), componentes protéicos (fimbrias e adesinas *lectina-like*) do *Porphyromonas gingivalis* e antígenos polissacarídeos da cápsula do *Actinobacillus actinomycetemcomitans* são capazes de induzir a secreção de IL-1 pelos macrófagos (UEDA et al., 1995, SAITO, et al., 1997). Esta citocina, por sua vez, é um potente estimulador da secreção de prostaglandina E₂ (PGE₂) por monócitos, macrófagos, fibroblastos e, até mesmo, osteoblastos (UEDA et al., 1995, OFFENBACHER, 1997, YAMAZAKI et al., 1997).

A influência da IL-1 α e IL-1 β na reabsorção óssea da doença periodontal foi confirmada nas pesquisas desenvolvidas por HOLMLUND et al. (2004), os quais avaliaram os níveis destas citocinas no fluido crevicular em pacientes portadores de doença periodontal antes e depois do tratamento, encontrando os autores níveis significativamente mais baixos destas após a realização do tratamento periodontal, levando-os a concluir que tanto a IL-1 α como a IL-1 β exercem um importante papel na atividade ósteo-reabsortiva na doença periodontal, tendo sua atividade influenciada, porém, por outros fatores, sendo níveis elevados desta citocina encontrados em pacientes portadores de doença periodontal e artrite reumatóide, quando comparados a pacientes isen-

tos destas condições nos estudos de HAVEMOSE-POULSEN et al. (2005).

TNF- α

O TNF- α é produzido por monócitos-macrófagos após receber o estímulo de certos componentes das bactérias Gram-negativas. Tal citocina exerce um papel na ativação dos osteoclastos e estimula a reabsorção óssea. Ela também auxilia os leucócitos em sua capacidade de adesão às células endoteliais, aumenta a sua capacidade de fagocitose e a sua quimiotaxia (UEDA et al., 1995, TANI-ISHII et al., 1995, WANG et al., 1997).

Para BOSTROM et al. (1998), o TNF- α está fortemente envolvido na patogênese da doença periodontal como mediador da destruição tecidual.

Diversos relatos apontam que o TNF- α também promove reabsorção óssea, atuando sinergicamente com a IL-1 e a IL-6 (TANI-ISHII et al., 1995, WANG et al., 1997; OKADA & MURAMAKI, 1998).

O TNF- α apresenta ação semelhante à IL-1 α na reabsorção óssea, exercendo efeitos indiretos. Dentre esses efeitos, destaca-se o estímulo à produção local de prostaglandina, além da indução para a secreção de metaloproteinases, as quais realizam a dissolução da matriz orgânica secretada pelo osteoblasto, resultando, também, em perda óssea local (TANI-ISHII et al., 1995, WANG et al., 1997).

Segundo relatos de TORABNEJAD (1994), o TNF- α , de fato, atua de forma similar à IL-1 no processo ósteo-reabsortivo, em que a ativação osteoclástica ocorre de forma indireta, mediada por osteoblastos. Além disso, o efeito ósteo-reabsortivo do TNF- α parece ser, também, prostaglandina-dependente.

Prostaglandinas

Numerosos estudos têm ressaltado a importância da prostaglandina no processo de reabsorção óssea observada na doença periodontal (TANI-ISHII et al., 1995, UEDA et al., 1995, WANG et al., 1997).

A prostaglandina constitui uma substância

peptídica, sintetizada a partir da metabolização do ácido araquidônico (fosfolípido ácido que entra na composição da membrana celular de mamíferos) pela via cicloxigenase, mediante a secreção e ativação da enzima fosfolipase A₂, sendo, então, liberada por vários tipos celulares em resposta a diversos estímulos (FIGUEIREDO, 1997).

De acordo com YAMASAKI et al. (1997), a prostaglandina E₂ desempenha papel essencial na atividade ósteo-reabsortiva. A ativação das células inflamatórias causa uma liberação local de ácido araquidônico da membrana plasmática da célula. Os tecidos periodontais inflamados exibem uma elevação substancial de araquidonato livre. O araquidonato livre é oxidativamente metabolizado pelas células mononucleares via cadeia da ciclooxygenase, resultando na produção de uma molécula potente para reabsorção óssea, a PGE₂, a qual se tem mostrado elevada em lesões periodontais, correlacionando-se com períodos de atividade da doença periodontal.

Diversos experimentos de cultura de células animais demonstram que a prostaglandina induz à formação de células osteoclásticas e tem reabsorção óssea *in vitro* (UEDA et al., 1995). No entanto, ainda não foram observados receptores para a prostaglandina em osteoclastos maturados. Baseados em observações experimentais, alguns estudos têm sugerido que a célula-alvo da prostaglandina é o osteoblasto (OFFENBACHER, 1997).

Conforme relataram TATAKIS (1993), os osteoblastos representam uma importante fonte de FAOs, e o estímulo à produção desses fatores é mediado pela liberação local de prostaglandina, especialmente a prostaglandina E₂.

Foi demonstrado por muitos autores que a IL-1 α , além de ser secretada por macrófagos, pode ser secretada também por osteoblastos, em resposta à estimulação antigênica pelo LPS. Em contrapartida, a IL-1 α secretada estimula a liberação de prostaglandina, especialmente a prostaglandina E₂, por tais células, mecanismos provavelmente relacionados com a

indução para a secreção da fosfolipase A₂, mediada por essa citocina. A prostaglandina liberada, por sua vez, aumenta a expressão de receptores para IL-1 α nos osteoblastos (TATAKIS, 1993, UEDA et al., 1995). Tais observações indicam que os FAOs e as prostaglandinas interagem com os osteoblastos através de mecanismos autócrinos e parácrinos.

DISCUSSÃO

Para que ocorra a reabsorção óssea, os osteoclastos devem estar maturados. Sugere-se, pois, que o osteoblasto controla, indiretamente, a atividade reabsortiva através das sinalizações tanto autócrinas quanto parácrinas, com produção local de citocinas e prostaglandinas envolvidas no recrutamento e na maturação dos osteoclastos (WANG et al., 1997).

Corroboram as observações anteriores muitos relatos publicados na literatura pertinente, os quais atribuem ao osteoblasto o controle do processo ósteo-reabsortivo (OFFENBACHER, 1997). Dessa forma, o osteoblasto secreta FAOs induzido por prostaglandinas, ao mesmo tempo que os FAOs determinam a liberação de prostaglandina pelo osteoblasto (ALEXANDER & DAMOULIS, 1994, OFFENBACHER, 1997).

Diversos pesquisadores são unânimes em afirmar que o TNF- α , a IL-1 e a IL-6 atuam sinergicamente, promovendo reabsorção óssea (TAKAHASHI, 1994, OKADA & MURAMAKI, 1998). Ressaltando o importante papel da IL-1 e TNF- α na patogênese da doença periodontal, GORSKA et al. (2003) concordam com a maioria dos trabalhos referenciados na literatura, afirmando que os níveis destas citocinas relacionam-se diretamente à severidade da doença periodontal. Adicionalmente, HOU et al. (2003) sugerem que a mensuração dos níveis de IL-1b pode ser útil como ferramenta de diagnóstico e de progressão da doença periodontal.

Grande parte dos autores mencionados concorda que a IL-1 desempenha um importante papel na ósteo-reabsorção da doença periodontal. Entretanto, nem todas as evidências experimentais suportam o

conceito da IL-6 como uma citocina ósteo-reabsortiva. No estudo de HUGUES & HOWELLS (1993), foi observado que a IL-6 não é essencial para promover osteoclastogênese e atividade ósteo-reabsortiva em ratos. Em adição a esse achado, FLANAGAN et al. (1995), utilizando cultura celular de medula óssea humana também falharam em detectar atividade ósteo-reabsortiva induzida pela IL-6. Ao contrário disso, os autores supracitados observaram efeitos supressores da IL-6 em altas concentrações, sugerindo, assim, que a IL-6 em altas concentrações poderia agir como um inibidor local da reabsorção óssea induzida pela IL-1 e/ou o TNF- α .

O TNF- α induz tanto a produção da IL-1 como também da PGE_{2e}, em menor proporção, da IL-6 por macrófagos (OKADA & MURAMAKI, 1998, IRWIN & MIRILAS, 1998). Já a IL-1, além de estimular a produção da IL-6 e da PGE₂, é auto-estimuladora, desencadeando sua liberação por muitos outros tipos celulares (YAMAZAKI et al., 1995, OFFENBACHER, 1997).

Apesar de a IL-1 ser auto-estimuladora, a sua atividade é suprimida e controlada mediante o lançamento de uma proteína inibidora específica, IL-1ra, que se liga e ocupa o receptor da IL-1, embora ative não a célula. A síntese dessa molécula pode ser desencadeada por esteróides e citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 e IL-10 (YAMAZAKI et al., 1995, OFFENBACHER, 1997).

Enquanto o LPS e componentes protéicos do *Porphyromonas gingivalis* e antígenos polissacarídeos da cápsula do *Actinobacillus actinomycetemcomitans* estimulam a secreção de IL-1, pelos macrófagos (TATAKIS, 1993, UEDA et al., 1995, SAITO et al., 1997), outros fatores bacterianos imunossupressores produzidos pela *Prevotella intermedia* e ácidos gordurosos de cadeia pequena inibem a produção desta citocina.

Os achados supracitados confirmam a interação entre produtos bacterianos, citocinas e prostaglandinas no processo de reabsorção óssea da doença periodontal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente à realização deste trabalho e a literatura pertinente consultada, verifica-se que o mecanismo da doença periodontal envolve interações complexas entre produtos bacterianos, células do hospedeiro e fatores biológicos ativos localmente produzidos, incluindo mediadores químicos, a exemplo das prostaglandinas e citocinas, cuja produção irrestrita contribuirá para o início e a progressão da referida doença, principalmente em função da sua atividade ósteo-reabsortiva. O conhecimento acerca destas citocinas é muito importante pelo fato de poder contribuir para o desenvolvimento de drogas antagonistas dos seus efeitos, os quais sejam coadjuvantes no tratamento da doença periodontal. Ressalta-se também que a verificação dos níveis destas citocinas no fluido crevicular pode monitorar a progressão da doença periodontal.

REFERÊNCIAS

- BOSTROM L; LINDER L.E; BERGSTROM J. Clinical expression of TNF- α in smoking associated periodontal diseases. **J Clin Periodontol**, v.25, p.767-773, 1998.
- COHEN D.W; SLAVKIN H.C. Periodontal disease and systemic disease. In:_____ **Periodontal medicine**. Hamilton: B. C Decker inc; 2000, p. 1-10.
- DOMON T et al. Mononuclear odontoclast participation in tooth resorption: The distribution of nuclei in human odontoclasts. **Anat Rec.**, v.249, p.449-457, 1997.
- EULER G.J; MILLER G.A; HUTTER J.M. et al. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. **J Endod.**, v.24, n. 7, 1998.
- FIGUEIREDO, C.R.L.V. Imunopatologia. In: **Patologia Básica: sinopse**. Natal: EDUFERN; 1997. cap. 11, p. 124-154.
- FLANAGAN, A.M; STOW, M.D; WILLIAMS, R. The effect of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor protein on the bone resorptive activity of human osteoclasts generated in vitro. **J Pathol.**, v.176, p. 289-297, 1995.
- GERVÁSIO A.M et al. Levels of GM-CSF, IL-3, and IL-6 in Fluid and Tissue from Human Radicular Cysts. **J Dental Res**, v.81, p.64-68, 2002.
- GORSKA R. et al. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 30, n. 12, p.1046-52, 2003.
- HAVEMOSE-POULSEN A. et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. **J Periodontol**, v.76, p. 2276-85, 2005.
- HILLMAN G.; HILLMAN, B.; GEURTSSEN, W. Immunohistological determination of interleukin-1 α in inflamed human gingival epithelium. **Arch Oral Biol.**, 40(4), 353-359, 1994.
- HOLMLUND A; HANSTROM L; LERNER U.H. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. **J Clin Periodontol.**, v.31, n $^{\circ}$ 6, p.475-82, 2004.
- HOU L.T et al. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. **J Periodontal Res.**, v.38, n $^{\circ}$ 3, p. 247-54, 2003
- HUGUE, F.J; HOWELLS G.L. Interleukin-6 inhibits bone formation in vitro. **Bone Mineral.**, v.21, p.21-28, 1993.

- IRWIN C.R; MYRILLAS T.T. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal diseases. **Oral Dis.**, v.4, p. 43-47, 1998
- LINDHE J. **Tratado de periodontia e Implantodontia** Oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- LU HK, et al. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. **J Periodontal Res**, v.41, p.354-360, 2006.
- OFFENBACHER S. Anais of periodontology **J Periodontol.**, v suplement, p. 821-872, 1997.
- OKADA H; MURAMAKI S. Cytokin expression in periodontal health and disease. **Crit Rev Oral Biol.**, v. 9, nº 3, p. 248-266, 1998.
- SAITO A; SOJAR H.T; GENCO R.J. Interleukin-1 gene expression and protein tyrosine kinase activities induced by surface protein components of *Porphyromonas gingivalis*: role of tyrosine kinases in signal transduction. **Oral Microbiol Immunol.**, v.12, p. 135-140, 1997.
- TAKAHASHI K. et al. Assesment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. **J Periodontal.**, v.65, p. 147-153, 1994.
- TANI-ISHII N; WANG C-Y; STASHENKO, P. Immunolocalization of bone resorptive cytokines in rat pulp and periapical lesions following surgical pulp exposure. **Oral Microbiol Immunol.**, v.10, p.213-219, 1995.
- TATAKIS D.N. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. **J Periodontal.**, v.64, n.5, p.416-431, 1993.
- TODSCAN J.M. **Doença periodontal: revisão de conceitos**. São Paulo: Santos, 2001. p. 1-8.
- TORABINEJAD M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.78, n.4, p.511-521, 1994.
- UEDA N et al. Role of prostaglandin in the formation of osteoclasts induced by capsular-like polisaccharide antigen of *Actinibacillus actinimycetemcomitans* strain Y4. **Oral Microbiol Immunol.**, v.10, n.2, p. 69-75, 1995.
- WANG C; TANI-ISHII; STASHENKO P. Bone-resortive cytokine gene expression in periapical lesion in the rat. **Oral Microbiol Immunol.**, v.2, p. 65-71,1997
- YAMAZAKI K. et al. Cytokine messenger RNA expression in chronic inflammatory periodontal disease. **Oral Microbiol Immunol**, v.12, p. 281-287, 1997.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Éricka Janine Dantas da Silveira

Av. Petra Kelly, 706, apto 202, bl-Barreta

Residencial Praias do Sul, Nova Parnamirim

Parnamirim – RN CEP: 59150-000

Fone/Fax: (84) 3215-4138

e-mail: ericka_janine@yahoo.com.br