

NEUROPEPTÍDEOS NO PROCESSO INFLAMATÓRIO PERIODONTAL REVISÃO DE LITERATURA

Neuropeptides in the periodontal inflammatory process - Literature review

Júlio César Arantes*
Ricardo Guimarães Fischer**
Cristine Miron Stefani***
José Cláudio Motão****

RESUMO

Os neuropeptídeos Substância P (SP), Neuropeptídeo Y (NY), Polipeptídeo Intestinal Vasoativo (VIP), Polipeptídeo Relacionado com o Gene Calcitonina (CGRP) são substâncias produzidas pelo sistema nervoso presentes nos tecidos periodontais. Podem ser encontrados no tecido conjuntivo (SP, VIP e CGRP), no epitélio (SP e CGRP), na polpa (SP, VIP, CGRP e Y), nos vasos sanguíneos (SP, VIP, Y e CGRP), na mucosa do palato duro (SP, Y e CGRP), na papila gengival (SP e CGRP), no epitélio juncional (SP e CGRP), no ligamento periodontal (SP, VIP e CGRP), em células ósseas e inflamatórias (CGRP e SP). O SP induz a liberação de histamina, o extravasamento de plasma, vasodilatação, quimiotaxia, migração e aumento da fagocitose dos neutrófilos. O NY induz a vasoconstrição. O VIP pode atuar na homeostase, induzir a quimiotaxia de monócitos humanos. O CGRP tem funções somatosensoriais e nociceptivas, participa na vasodilatação e na permeabilidade. Assim, por meio da inflamação neurogênica e do estresse, os neuropeptídeos são liberados, iniciando as reações inflamatórias no tecido periodontal, sendo que o SP está relacionado com a ativação do processo inflamatório gengival e periodontal. Diante disso, o objetivo desta revisão é analisar a presença, inter-relação e a importância dos neuropeptídeos SP, CGRP, VIP e Y no processo inflamatório gengival e periodontal.

UNITERMOS

Neuropeptídeos, Substância P, Neuropeptídeo Y, Polipeptídeo intestinal vasoativo, Polipeptídeo relacionado com o gene calcitonina, Doença periodontal.

INTRODUÇÃO

O periodonto de proteção, assim como a cavidade oral, está normalmente sujeito a agressões bacterianas e mecânicas (Newman et al.²⁸ 2004). O papel da bactéria na patogenia das periodontites está comprovado (Löe et al.²⁰ 1965), como também a destruição do periodonto de sustentação por diversos mecanismos de reação inflamatória que demonstram a aversão do hospedeiro à microbiota e seus produtos (endotoxinas, enzimas, amônia, indol, sulfeto de hidrogênio e ácido butírico), danificando células e estruturas vizinhas (Lindhe¹⁹ 2004).

Atualmente pesquisado, outro fator de importância nas doenças que acometem o periodonto de proteção é o psico-neuro-imunológico. Este fator envolve o indivíduo de um lado, com suas reações imunes e não-imunes, e o seu meio ambiente de outro, representado, principalmente, pelo estresse da vida cotidiana (Genco⁷ 1992). Neste sentido, sabe-se que os hospedeiros desencadeiam reações imunológicas pela presença de substâncias antigênicas produzidas pela placa. Estas reações, representadas por células imunes, podem ser diretamente influenciadas pelo sistema nervoso que, em conjunto com o sistema endócrino, desempenha a maior parte das funções de controle do corpo seja por estímulos (impulsos) químicos, seja por impulsos elétricos, ambos transmitidos pelas chamadas sinapses dos neurônios (Stanisz et al.³² 1987).

As sinapses no sistema nervoso central, em sua maioria, são químicas, utilizando-se de substâncias neurotransmissoras capazes de excitar o neurônio, inibi-lo ou modificar sua sensibilidade. Destas substâncias, algumas são mais conhecidas como a acetilcolina, noradrenalina, histamina e a serotonina, no entanto, outras são menos conhecidas, mas com funções, ainda em estudo e relevantes dentro do processo inflamatório como os neuropeptídeos Substância P (SP), Neuropeptídeo Y (NY), Polipeptídeo Intestinal Vasoativo (VIP), Polipeptídeo Relacionado com o Gene Calcitonina (CGRP) (Guyton⁹ 1992).

Tais substâncias atuam como neuromoduladores pré e pós sinápticos (Genco⁷ 1992), no extravasamento do plasma neurogênico (Kerezoudis et al.¹⁴ 1995), na imunidade (Stanisz et al.³² 1987), efeitos de vasodilatação (Bartold et al.³ 1994; Fristad et al.⁶ 1994; Norevall et al.²⁹ 1995; Närhi²⁷ 1989), função sensorial, quimiotaxia de monócitos, homeostase (Panerai & Sacerdote³¹ 1993), potentes efeitos em células de defesa (leucócitos, macrófagos e neutrófilos), permeabilidade celular (Bartold et al.³ 1994; Sugaya et al.³³ 1995), processo mitogênico (Bartold et al.³ 1994), estimulação da formação óssea, vasoregulação (Fristad et al.⁶ 1994), síntese de fibroblastos (Bartold et al.³ 1994), defesa vascular (Grutzner et al.⁸ 1992; Heyeraas et al.¹² 1993), propriedades de ligação, modulando a inflamação, a cicatrização de tecidos lesados (Grutzner et al.⁸ 1992) e a liberação de histamina (Närhi²⁷ 1989);

*Mestre em Periodontia (UERJ), Prof. Adjunto do Curso de Odont. da UniEVANGÉLICA
**Doutor em Periodontia (Lundy-Suécia), Prof. Titular do Curso de Odont. da UERJ
***Doutora em Periodontia (UNICAMP), Prof.^a Titular do Curso de Odont. da UniEVANGÉLICA
****Mestre em Reab. Oral (UFU), Prof. Adjunto do Curso de Odont. da UniEVANGÉLICA

Norevall et al.²⁹ 1995).

Alguns estudos recentes mencionam a presença destas substâncias neurotransmissoras na gengiva humana saudável e patológica (Teixeira³⁴ 1997; Arantes¹ 2002).

O objetivo desta revisão é analisar a presença, inter-relação e a importância dos neuropeptídeos SP, CGRP, VIP e Y no processo inflamatório gengival e periodontal.

REVISÃO DE LITERATURA

A resposta inflamatória é uma série de eventos moleculares, vasculares, celulares que caracterizam a reação do organismo a uma lesão, caracterizada por cinco sinais, sendo: rubor e calor (devido a um aumento do fluido sanguíneo na área), tumor (devido ao movimento do fluido vascular para tecidos extravasculares), dor (devido à liberação de mediadores neurogênicos na área inflamada) e por último a perda de função. Os eventos vasculares são caracterizados, principalmente, por aumento ou diminuição da permeabilidade vascular, liberação de histamina pelos mastócitos, bradicinina e plasmina presentes no plasma. Já os eventos celulares são representados pelo aumento no número de neutrófilos circulantes (Lindhe¹⁹ 2004).

A patogênese da destruição dos tecidos periodontais envolve uma seqüência de ativação de vários componentes da resposta do hospedeiro, cada uma delas podendo potencialmente favorecer informações que dizem respeito ao estado de saúde dos tecidos periodontais (Genco⁷ 1992).

Nas alterações inflamatórias no tecido, após o crescimento bacteriano, está presente um infiltrado de células, como plasmócitos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Sendo que seu acúmulo está associado com uma redução nos fibroblastos e alguns componentes da matriz (Lindhe¹⁹ 2004).

Vários mecanismos protegem o hospedeiro, como o fluido gengival (ação protetora), da permeabilidade do epitélio, dos leucócitos (predominantemente neutrófilos, com capacidade fagocítica e destrutiva) e da saliva (eliminação de ácidos produzidos pela placa, controle da atividade bacteriana, contém anticorpos reativos para placa e lisozima) na resistência à placa e a lesões mecânicas (Newman et al.²⁸ 2004).

O papel dos mediadores inflamatórios na patogênese da doença periodontal está descrito (Kornman et al.¹⁷ 1997). As categorias principais de mediadores endógenos da inflamação e suas funções e potenciais sendo: histaminas (aumento da permeabilidade e vasodilatação), cininas (relaxamento e contração da musculatura lisa dos vasos, aumento da permeabilidade vascular, migração de leucócitos e dor),

sistema complemento (mobilização, aderência, quimiotaxia de leucócitos, produção de linfocina, reabsorção óssea), prostaglandinas (vasodilatação, permeabilidade celular, dor, reabsorção óssea, modulação de leucócitos), leucotrienos (permeabilidade vascular, agregação, modulação dos linfócitos T, adesão e quimiotaxia de neutrófilos), radicais oxigenados (morte de microrganismos invasores, danos a células vizinhas, destruição de células tumorais, autodestruição de neutrófilos) proteases (destruição de componentes do tecido conjuntivo, lesões vasculares e digestão de bactérias gram-negativas e positivas), citocinas (nos linfócitos: modulam e estimulam a proliferação celular; nos macrófagos: estimulam a quimiotaxia inibem a migração; nos neutrófilos: quimiotaxia e adesividade; nos fibroblastos: quimiotaxia e proliferação) (Lindhe¹⁹ 2004).

Assim, as reações imunes são respostas de proteção do hospedeiro à presença de substâncias, como bactérias e vírus. Estas foram denominadas: tipo I (anafilaxia: quando anticorpos, IgE e IgG sensibilizam os mastócitos para reações de hipersensibilidade, gerando a liberação de compostos vasoativos das células sensibilizadas, induzindo a destruição tecidual da doença periodontal), tipo II (citotóxicas: anticorpos, IgG e IgM, ativam o sistema complemento, ocasionando lise celular, liberação de enzimas lisossômicas das células de defesa), tipo III (Reação de Arthus: quando existem elevados níveis de antígeno, ocorre precipitação dos complexos, quimioatração de neutrófilos e liberação de prostaglandinas e interleucinas), tipo IV (reações mediadas por células) e reações por citotoxicidade celular dependente do anticorpo (Newman et al.²⁸ 2004).

Na inflamação neurogênica, as fibras nervosas sensoriais na gengiva têm não só funções somatosensoriais e nociceptivas, mas também colaboram na regulação inflamatória e na resposta imune, através da liberação de neuropeptídeos. Sendo assim as regiões que são afetadas pela inflamação neurogênica (liberação de neuropeptídeos e substâncias com várias funções inflamatórias) dependem das ramificações nervosas (Sugaya et al.³³ 1995).

Estas fibras nervosas trigeminais fornecem um substrato que facilita a difusão da inflamação de um lado para outro da gengiva por mecanismos neurogênicos, regulado pela densa inervação peptidérgica neste tecido (Levine et al.¹⁸ 1985).

O envolvimento do sistema nervoso na patogenia das reações inflamatórias (inflamação neurogênica), bem como no metabolismo ósseo, ocorre pela liberação de substâncias pró-inflamatórias, como os neuropeptídeos: SP, VIP, NY e CGRP

(Luthman et al.²⁴ 1988), complicando ou modificando a doença periodontal (Bartold et al.³ 1994).

Os neuropeptídeos têm papel importante no estresse, mediando mecanismos de defesa do hospedeiro no eixo psico-neuro-imunológico. A avaliação do papel do estresse e estados de angústia, pareados com medidas de anormalidades nervosas, endócrinas ou imunológicas em pacientes com severas formas de doença periodontal talvez forneça maiores e melhores informações para identificar indivíduos com risco de desenvolver uma doença periodontal (Genco⁷ 1992).

A defesa do hospedeiro e a resposta inflamatória são controladas e ampliadas por receptores. Os polimorfonucleares (PMNs) tem receptores de catecolaminas, para neuropeptídeos e glicocorticóides. Nos períodos de estresse, seus níveis aumentam, alterando a resposta dos PMNs às bactérias periodontopáticas (Hart et al.¹¹ 1994).

A relação entre uma vida estressante e as doenças gengivais agudas, foi analisada, demonstrando que ocorrem depressões transitórias da quimiotaxia para neutrófilos no sangue periférico em pacientes com gengivite úlcero-necrosante (GUN), havendo aumento da susceptibilidade à doença periodontal (Cohen-Cole et al.⁵ 1981).

Durante o estresse o sistema nervoso, em conjunto com o sistema endócrino, promove a maior parte das alterações fisiológicas de controle do corpo. Neste sistema a unidade de função básica é o neurônio (formado pelo corpo celular, dentritos, axônio e sinapses), organizados em grandes redes neurais que determinam as funções do sistema nervoso. Pode ser dividido em sensorial e motor. Sensorial: formado por receptores visuais, auditivos, táteis ou de outros tipos, transmitindo informações somáticas da superfície do corpo e de algumas estruturas profundas. Motor: formado pelos efetores que controlam, por exemplo, a contração de músculos esqueléticos, a contração de músculos lisos, a secreção de glândulas exócrinas e endócrinas (Guyton⁹ 1992).

O sistema nervoso central utiliza-se de substâncias neurotransmissoras como a acetilcolina, noradrenalina, histamina e a serotonina, no entanto, algumas são menos conhecidas, mas com funções, ainda em estudo e ao que tudo indica, relevantes dentro do processo inflamatório como os neuropeptídeos SP, NY, VIP, CGRP (Guyton⁹ 1992).

Estas substâncias neurotransmissoras são sintetizadas como parte de grandes moléculas protéicas pelos ribossomos no corpo celular. Após a síntese, entram no retículo endoplasmático e, subsequentemente, no aparelho de golgi, onde ocorrem modificações. Logo após este processo, essas vesículas são transportadas lentamente até a extremidade

da fibra nervosa, onde liberam seu neurotransmissor. Desta maneira, quantidades muito pequenas destes neurotransmissores são liberadas, mas isso é compensado por sua potência que chega a ser mil ou mais vezes superiores à dos transmissores de molécula pequena, como a serotonina e a acetilcolina (responsáveis pela vasoregulação). Os neuropeptídeos possuem também como importante característica sua ação muito mais prolongada, quando comparado com outras substâncias neurotransmissoras.

Neuropeptídeos

Neuropeptídeo Substância P (SP)

O SP é sintetizado no gânglio da raiz dorsal dos neurônios, sendo composto por uma seqüência de onze aminoácidos e liberado nos terminais periféricos, podendo ser encontrado tanto em tecidos inflamados, quanto sadios (Bartold et al.³ 1994; Arantes¹ 2002). Em testes imunoreativos, o SP foi encontrado na inervação autônoma, no tecido conjuntivo, na vizinhança do epitélio e, algumas vezes, nas partes basais do epitélio (Arantes¹ 2002) na parte coronal da polpa, na região dentino-pulpar e na vizinhança de vasos sanguíneos (Luthman et al.²⁶ 1992), no tecido conjuntivo da mucosa do palato duro, formando plexos na papila incisiva e penetrando no epitélio, no sulco gengival, abaixo do epitélio juncional e ao redor de vasos sanguíneos (Itotagawa¹³ 1990; Arantes¹ 2002), apareceu em menor quantidade no ligamento periodontal, em relação ao CGRP. Também foi encontrado na fibra nervosa sensorial. No entanto, não foram observadas modificações na ocorrência de fibras SP em gengiva humana hiperplásica induzida por fenitoína (Luthman et al.²⁵ 1989).

O neuropeptídeo SP induz os mastócitos a liberarem histamina no tecido (Kerezoudis et al.¹⁴ 1995; Norevall et al.²⁹ 1995), provoca o extravasamento de proteínas plasmáticas, migração e efeitos quimiotáticos nos neutrófilos, vasodilatação (Fristad et al.⁶ 1994), síntese de DNA pelos linfócitos, aumento da fagocitose e liberação de mediadores inflamatórios pelos macrófagos, aumenta a síntese de IgA e IgM (Stanisz et al.³² 1987; Luthman et al.²⁵ 1989), estimula a proliferação e conexão celular (Luthman et al.²⁵ 1989), aumento da permeabilidade vascular (Kerezoudis et al.⁴ 1995; Bartold et al.³ 1994), elevação da pressão do fluido tecidual (Närhi²⁷ 1989), tem efeito mitogênico nos fibroblastos (Bartold et al.³ 1994) e ativa linfócitos B.

Neuropeptídeo Y (NY)

O NY é composto por trinta e seis aminoácidos, sendo liberado com a noradrenalina pelos nervos simpáticos (Lundberg et al.²¹ 1989).

As fibras nervosas imunoreativas para NY foram encontradas na polpa dental

(Fristad et al.⁶ 1994), na gengiva de humanos (Barr-Aghorne et al.² 1991), ao redor de vasos sanguíneos periapicais (Heyeraas et al.¹² 1993; Luthman et al.²⁶ 1992; Itotagawa¹³ 1990), na mucosa do palato duro (Itotagawa¹³ 1990).

O NY está relacionado com a vasoconstrição na polpa inervada após a aplicação de bloqueadores α -adrenoceptores e tem potente ação pré-juncional reduzindo a liberação de noradrenalina (Kerezoudis et al.¹⁴ 1995). Polipeptídeo Intestinal Vasoativo (VIP)

O neuropeptídeo VIP pode ser encontrado na inervação autônoma (Luthman et al.²⁴ 1988), na gengiva humana (Barr-Aghorne et al.² 1991), na lâmina própria, ao redor de vasos sanguíneos, (Teixeira³⁴ 1997) e projeta-se na região odontoblástica (Luthman et al.²⁶ 1992).

O VIP pode atuar na homeostase, induzir a quimiotaxia de monócitos humanos (Panerai & Sacerdote.³¹ 1993), inibe significativamente a síntese de DNA pelos linfócitos (Stanisz et al.³² 1987), estimula a reabsorção óssea (Luthman et al.²⁵ 1989), vasodilatação não-colinérgica, aumenta a secreção salivar (Lundberg et al.²¹ 1989).

Gene Relacionado com Polipeptídeo Calcitonina (CGRP)

O CGRP é composto por uma seqüência de trinta e sete aminoácidos e foi encontrado na gengiva saudável (Kerezoudis et al.⁴ 1995), no epitélio reduzido do esmalte, no epitélio juncional, na papila dental e em células ósseas (Fristad et al.⁶ 1994), no tecido conjuntivo, ao redor de vasos sanguíneos (Luthman et al.²³ 1988; Teixeira³⁴ 1997), no ligamento periodontal (Heyeraas et al.¹² 1993), na parte coronal da polpa (Luthman et al.²⁵ 1989), na mucosa do palato duro (Itotagawa¹³ 1990) e em macrófagos (Kimberly & Byers¹⁵ 1988).

O CGRP não tem somente funções somatosensoriais e nociceptivas, mas também colabora na regulação da inflamação e na resposta imune (Sugaya et al.³³ 1995), pois participa na redução no edema neurogênico, pela vasodilatação (Kerezoudis et al.¹⁴ 1995). Também provoca efeitos nos macrófagos, leucócitos, na cicatrização, na permeabilidade, induzindo a liberação de histamina pelos mastócitos e estimula células ósseas, remodelando o osso em movimentos ortodônticos (Norevall et al.²⁹ 1995).

DISCUSSÃO

A patogênese da doença periodontal é iniciada por fatores produzidos e liberados pela microbiota subgengival. Em lesões iniciais, precoces e estabelecidas na gengiva, ocorrem algumas reações nos tecidos, tais como: vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, presença de neutrófilos, macrófagos, células T e B (relacionadas com a imunidade) e

extravasamento de fluidos. Esta resposta celular do hospedeiro é mediada por substâncias oriundas da microbiota da placa, bem como das células e secreções do próprio hospedeiro (Kimberly & Byers¹⁵ 1988).

O sistema nervoso, também, pode influenciar a patogênese da doença periodontal, através de substâncias neurotransmissoras que são capazes de induzir, diminuir ou aumentar as reações inflamatórias, atuando em células do sistema imunológico (linfócitos B), e células comuns de defesa celular, como os PMNs e linfócitos T.

Assim, o objetivo desta revisão foi analisar a presença, inter-relação e a importância dos neuropeptídeos SP, VIP, NY e CGRP no processo inflamatório.

O papel do neuropeptídeo SP no processo inflamatório das doenças periodontais não está totalmente estabelecido. No entanto, muitas de suas funções sugerem o seu envolvimento na patogênese da doença periodontal (Luthman et al.²⁵ 1989; Luthman et al.²⁶ 1992; Barr-Aghorne et al.² 1991), bem como sua presença em diversos locais nos tecidos periodontais inflamados e sadios (Teixeira³⁴ 1997; Arantes¹ 2002).

Vários estudos consideram este neuropeptídeo uma substância pró-inflamatória (Luthman et al.²⁴ 1988), podendo induzir e aumentar o processo inflamatório, por estar envolvido com células inflamatórias (mastócitos, monócitos, linfócitos e PMNs) e diversos mediadores (histamina, interleucinas e prostaglandinas) (Barr-Aghorne et al.² 1991; Bartold et al.³ 1994; Itotagawa¹³ 1990). Além da doença periodontal, também se relaciona a outras doenças inflamatórias, tais como a artrite reumatóide, nas reações de hipersensibilidade cutânea (Claudys⁴ 1997) no penfigóide bolhoso, na doença inflamatória do intestino (doença de Crohn e colite ulcerativa) e na asma (Onuoha & Alpar³⁰ 1999).

Alguns estudos relacionam o SP juntamente com o VIP no aumento da síntese de DNA pelos linfócitos, na síntese de IgA e IgM e, também, modulando respostas imunes nos tecidos, através da imunidade. No entanto, o VIP parece inibir a síntese de DNA pelos linfócitos e estar mais relacionado com a diminuição do processo inflamatório (Barr-Aghorne et al.² 1991).

O neuropeptídeo VIP é encontrado no tecido gengival e periodontal (Luthman et al.²⁴ 1988; Sugaya et al.³³ 1995), no entanto Luthman et al.²⁵ (1989), não observou diferenças na sua presença em sítios doentes e saudáveis, em concordância com Norevall et al.²⁹ (1995), que não observou alterações nas fibras imunoreativas para o VIP em sítios com doença periodontal. Sua ação pode estar ligada aos estágios finais da inflamação, como processos de cicatrização e

remodelação óssea (Norevall et al.²⁹ 1995; Luthman et al.²⁵ 1989). Assim, esta substância parece ser um fator secundário no processo inflamatório.

Assim como outras substâncias neurotransmissoras, o neuropeptídeo Y pode também ser observado vários locais da cavidade oral (Luthman et al.²⁴ 1988; Heyeraas et al.¹² 1993), no entanto sua presença em fibras imunoreativas no epitélio é controversa (Heyeraas et al.¹² 1993) e parece não ser influenciada por estímulos agressores, como o movimento ortodôntico (Norevall et al.²⁹ 1995).

Este neuropeptídeo ainda não tem definido seu papel nos processos inflamatórios, mas alguns autores sugerem sua participação em estágios finais da patologia da doença periodontal, devido a sua função de vasoconstrição, diminuindo o fluxo do fluido do edema, para o sangue. (Onuoha & Alpar³⁰ 1999; Norevall et al.²⁹ 1995).

O neuropeptídeo CGRP é um dos principais neuropeptídeos e pode estar associado à doença periodontal, apesar do seu papel não estar totalmente comprovado. Este neuropeptídeo co-existe com o SP (Kondo et al.¹⁶ 1995; Onuoha & Alpar³⁰ 1999), apesar de estar relacionado com a vasodilatação, aumento de permeabilidade e extravasamento de plasma (Lundy et al.²² 1999), muitas vezes parece ser antagonista e/ou inibidor do neuropeptídeo SP, haja vista sua participação também na vasoconstrição (Onuoha & Alpar³⁰ 1999) e proliferação de células endoteliais. Além disso, algumas enzimas de células inflamatórias clivam o CGRP, fato este associado ao aumento da ação do SP (Lundy et al.²² 1999).

Apesar da presença e importância dos neuropeptídeos no processo inflamatório, estudos adicionais são necessários para verificar se as alterações nestas substâncias neurotransmissoras podem modificar a progressão da doença periodontal.

CONCLUSÃO

- As fibras nervosas imunoreativas para os neuropeptídeos SP, CGRP, VIP e NY podem ser encontradas nos tecidos periodontais;
- Por meio da inflamação neurogênica e do estresse, os neuropeptídeos são liberados dando início a reações inflamatórias no tecido gengival;
- O neuropeptídeo SP está mais relacionado com a ativação do processo inflamatório gengival e periodontal e representa um elo entre o sistema nervoso e o sistema imunológico, por sua ação em linfócitos B e T.

SUMMARY

The neuropeptides Substance P (SP), Neuropeptide Y (NY), Vasoactive Intestinal

Polipeptide (VIP), Calcitonin Gen-Related Polipeptide (CGRP) are substances produced for the nervous system in periodontal tissue. They can be found in the conjunctive tissue (SP, VIP and CGRP), in the epithelium (SP and CGRP), in the pulp (SP, VIP, CGRP and Y), in the sanguine vessels (SP, VIP, Y and CGRP), in the mucosa of the hard palate (SP, Y and CGRP), in gingival papilla (SP and CGRP), in the junctional epithelium (SP and CGRP), in the periodontal ligament (SP, VIP and CGRP), in bone and inflammatory cells (CGRP and SP). The SP induces the histamine release, plasma extravasation, vasodilation, the chemotaxis, migration, increase of phagocytosis in the neutrophils. The NY induces the vasoconstriction. The VIP can act in the homeostasis, to induce the monocytes chemotaxis. The CGRP has somatosensorial and nociceptive functions, participates in the vasodilation and the permeability. Thus, by means of the neurogenic inflammation and of it stress, the neuropeptides are release starting the inflammatory reactions in the gingival tissue, being that the SP is related with the activation of the gingival and periodontal inflammatory process. Thus, the objective of this revision is to analyze the presence, interrelation and the importance of neuropeptides SP, CGRP, VIP and Y in the gingival and periodontal inflammatory process.

UNITERMS

Neuropeptides, Substance P, Neuropeptide Y, Vasoactive intestinal polipeptide, Calcitonin gene related peptide, Periodontal disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arantes JC. Neuropeptídeo Substância P em Periodontite Crônica. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2002. 57p.
2. Barr-Aghorne M, Modéer T, Luthman J. Immunohistological Study of Neuronal Markers in Inflamed Gingiva Obtained from Children with Dow's Syndrome. *J Clin Periodontol* 1991;18:624-33.
3. Bartold PM, Kylstra A, Lawson R. Substance P: An and Biochemical Study in Human Gingival Tissues. A Role for Neurogenic Inflammation? *J Periodontol* 1994dec:1113-21.
4. Claudy A. Neuromediator antagonists: Therapeutic perspectives. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;9:205-06.
5. Cohen-Cole S et al. Psychosocial, endocrine, and immune factors in Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *Psychosomat Med* 1981; 43-91.
6. Fristad IH, Karin J, Kvinnsland I. Nerve Fibers and Cells Immunoreactive to Neurochemical Markers in Developing Rat Molars and Supporting Tissues. *Arch Oral Biol* 1994;39:633-46.
7. Genco RJ. Host Responses in Periodontal

- Diseases: Current Concepts. *J Periodontol* 1992apr:338-55.
8. Grutzner EH, Garry MG, Hargreaves KM. Effect of Injury on Pulpal Levels of Immunoreactive Substance P and Immunoreactive Calcitonin Gene-Related Peptide. *J Endodontol* 1992;18:553-57.
9. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
10. Hanioka T et al. Relationship of the Substance P to indicators of host response in human gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:262-66.
11. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil Defects as Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol* 1994may:521-9.
12. Heyeraas KJ, Kvinnsland I, Byers MR, Jacobsen EB. Nerve Fibers Immunoreactive to Protein Gene Product 9.5, Calcitonin Gene-Related Peptide, Substance P and Neuropeptide Y in the Dental pulp, Periodontal Ligament, and Gingiva in Cats. *Acta Odontol Scand* 1993;51:207-21.
13. Itozawa T. Immunohistochemical Studies on the Peptidergic Nerve Distribution in Hard Palate Mucosa and Gingiva of the Rats. *Osaka Daigaku Shigaku Zasshi* 1990;35:78-92.
14. Kerezoudis NP, Fried K, Olgart L. Haemodynamic and Immunohistochemical Studies of Rat Incisor Pulp after Denervation and subsequent Re-Innervation. *Archs Oral Biol* 1995;40:815-23.
15. Kimberly CL, Byers MR. Inflammation of Rat Molar Pulp and Periodontium Causes Increased Calcitonin Gene-related Peptide and Axonal Sprouting. *Anat-Rec* 1988;222:289-300.
16. Kondo T, Kido MA, Kiyoshima T, Yamaza T, Tanaka T. An Immunohistochemical And Monastral Blue-Vascular Labeling Study On The Involvement Of The Junctional Epithelium In Neurogenic Plasma Extravasation In The Rat Gingiva. *Arch Oral Biol* 1995;40:931-40.
17. Korman KS; Page R; Tonnetti MS. The Host Response to The Microbial Challenge in Periodontitis: Assembling the Players. *Periodontol* 2000, 1997;14:33-53.
18. Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AL. The Contribution of Neurogenic Inflammation in Experimental Arthritis. *Te J Emanou* 1985;135:43-847.
19. Lindhe J. Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia Oral. 4 ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan S. A. 2004.
20. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol* 1965;36:177-87.
21. Lundberg JM. Peptidergic Control of the Autonomic Regulation System in the Orofacial Region. *Proc Finn Dent Soc* 1989;85:239-50.
22. Lundy FT; Shaw C, Mckinnel J, Lamey PJ; Linden GJ. Calcitonin Gene-Related Peptide In Gingival Crevicular Fluid In Periodontal Health And Disease. *J Clin Periodontol* 1999;26:212-16.
23. Luthman J, Ahlström L, Joaninos O, Kvint S. Immunohistochemical Studies of the Neurochemical Markers, CGRP, Enkephalin, Galanin, g-MSH, NPY, PHI, PROCTOLIN, PTH, SOMATOSTATIN, SP, VIP, TYROSINE HYDROXYLASE and Neurofilament in Nerves and Cells of the Human Attached Gingiva. *Archs Oral Biol* 1988;33:149-58.
24. Luthman J, Dahllöf G, Modéer T, Joaninos O. Immunohistochemical Study of Neuronal Markers in Human Gingiva with Phenytoin-induced overgrowth. *Scand J Dent Res*

- 1988;96:339-46.
25. Luthman J, Friskopp J, Dahllöf G, Ahlström L, Joaninos O. Immunohistochemical Study of Neurochemical Markers in Gingiva Obtained from Periodontitis-Affected Sites. *J Periodontol Res* 1989;24:267-78.
26. Luthman J, Luthman D, Hökfelt T. Occurrence and Distribution of Different Neurochemical Markers in the Human Dental Pulp. *Archs Oral Biol* 1992;37:193-208.
27. Närhi M. Interaction between the Autonomic and Sensory Nerves in the Dental Pulp. *Proc Finn Dent Soc* 1989;85:389-93.
28. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Periodontia Clínica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
29. Norevall LI, Forsgren S, Matsson L. Expression of Neuropeptides (CGRP, substance P) during and After Orthodontic Tooth Movement in the Rat. *Eur J Orthodont* 1995;17:311-25.
30. Onuoha GN, Alpar Ek. Calcitonin Gene-Related Peptide And Other Neuropeptides In The Plasma Of Patients With Soft Tissue Injury. *Life Sci* 1999;65:1351-58.
31. Panerai AE, Sacerdote P. Brain and Gut Neuropeptides in Peripheral Blood Mononuclear Cell. *J Physiol* 1993;87:283-89.
32. Stanisz A et al. Neuropeptides and Immunity. *J American Thorac Soc* 1987;136:47-51.
33. Sugaya A, Chudler Eh, Byers Mr. Axonal Transport of Fluorescent Carbocyanine Dyes Allows Mapping of Peripheral Nerve Territories in Gingiva. *J Periodontol* 1995; sep:817-21.
34. Teixeira HGC. Neuropeptídeos em Gingiva Saudável e em Periodontite do Adulto. [Dissertação] Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia, universidade do Estado do Rio de Janeiro;1997.55p.

AUTOR RESPONSÁVEL

Júlio César Arantes

Av. Dr. Calil Quadra 55, Lote 10.

B. São Carlos, Anápolis, GO.

CEP: 75084-160

E-mail: arantesjc@yahoo.com

Recebido para publicação: 15/09/2005

Aceito para publicação: 26/10/2005



Everaldo José de Oliveira
Especialista em Prótese Dental (UFU-MG)
Mestre em Reabilitação Oral (UFU-MG)
Professor Adjunto da Faculdade de Odontologia de Anápolis



Gisela de Martins S. Pina
Especializanda em Prótese Dental (AORP)
Professora Assistente da Faculdade de Odontologia de Anápolis



Gisele Araújo Elias
Especialista em Prótese Dental (ABO-GO)
Especialista em Implantodontia (ABENO-SP)
Mestre em Reabilitação Oral (UFU-MG)
Professora Adjunta da Faculdade de Odontologia de Anápolis



Júlio César Arantes
Especialista em Periodontia (FOA-RJ)
Mestre em Periodontia (UERJ)
Professor Adjunto da Faculdade de Odontologia de Anápolis

Odontologia Especializada

- ✓ Prótese Dental
- ✓ Tratamento de Disfunções Oclusais
- ✓ Restaurações Estéticas
- ✓ Clareamento Dental a laser
- ✓ Implantes Osseointegrados
- ✓ Próteses Sobre Implantes
- ✓ Prevenção e Tratamento das Doenças Periodontais
- ✓ Cirurgias Periodontais (Pré-protéticas, Enxertos e Estéticas)



Av. Senador José Lourenço n. 170 - Centro
Anápolis-GO- CEP 75010-020
(Próximo ao Colégio Galileu)
Fone/Fax: (62) 3321 4654
E-mail: everaldo@kfssystem.com.br

Construindo Sorrisos a partir de uma Odontologia integral e integrada