



**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS**

ANA LETÍCIA LINHARES DE SOUSA PAULA

**EXPRESSÃO DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS CD3, CD68 E CD20 EM
GRANULOMAS APICAIS E CISTOS RADICULARES**

FORTALEZA-CE

2025

ANA LETÍCIA LINHARES DE SOUSA PAULA

**EXPRESSÃO DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS CD3, CD68 E CD20 EM
GRANULOMAS APICAIS E CISTOS RADICULARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. George Táccio de Miranda Candeiro

FORTALEZA-CE

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P324e Paula, Ana Leticia Linhares de Sousa.
Expressão dos marcadores imunológicos cd3, cd68 e cd20 em
granulomas apicais e cistos radiculares / Ana Leticia Linhares de
Sousa Paula. - 2025.
36 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -
Unichristus, Mestrado em Ciências Odontológicas, Fortaleza, 2025.
Orientação: Prof. Dr. George Taccio de Miranda Candeiro.
Área de concentração: Ciências Odontológicas.

1. Endodontia. 2. Granuloma apical. 3. Cisto radicular . 4.
Imunohistoquímica. I. Título.

CDD 617.6

ANA LETÍCIA LINHARES DE SOUSA PAULA

**EXPRESSÃO DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS CD3, CD68 E CD20 EM
GRANULOMAS APICAIS E CISTOS RADICULARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. George Táccio de Miranda Candeiro

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. George Táccio de Miranda Candeiro (Orientador)

Centro Universitário Christus – Unichristus

Prof. Dra. Danna Mota Moreira (Membro Interno)

Centro Universitário Christus – Unichristus

Prof. Dr. Hermano Camelo Paiva (Membro Externo)

Universidade de São Paulo – USP

“É justo que muito custe o que muito vale.”

(Santa Tereza D'Ávila)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **DEUS**, por me proporcionar saúde e oportunidades, por me guiar e por me dar condições e meios para sempre realizar os meus sonhos.

À minha família, meus pais **GIANE E HÉLIO**, meus avós **JOVENIR E ANTÔNIO**, meus irmãos **IAGO E JOÃO** e minhas tias **GEORGIENNE E GLAUCIANE**, por serem a base da minha vida e significarem tudo pra mim, meus maiores apoiadores desde sempre, por nunca terem medido esforços para que eu alcançasse tudo que sempre almejei.

Ao meu esposo, **BRUNO RICARTE**, por ser meu grande e fiel companheiro, por fazer dos meus sonhos os seus, por me encorajar, por ser meu suporte e por me ajudar em todos os momentos, todas as batalhas da vida são mais fáceis por tê-lo ao meu lado.

Ao meu sogro, **PEDRO ROGÉRIO**, por abrir as portas da Odontologia pra mim e por me permitir praticar a minha profissão com dignidade e excelência.

Ao meu orientador, professor **DR. GEORGE CANDEIRO**, por dividir diariamente e incansavelmente seu vasto conhecimento, e, principalmente, por sempre acreditar em mim: na Graduação, na Especialização e no Mestrado. Devo muito a quem sou hoje profissionalmente a você e sou eternamente grata por isso.

Às minhas amigas, **NATHÁLIA AGUIAR E AMANDA BRITO**, por serem meu braço direito e esquerdo durante todo o Mestrado, por terem me ajudado a realizar minha pesquisa e por estarem ao meu lado me incentivando e me motivando durante toda essa caminhada.

Ao professor **DR. PAULO GOBERLÂNIO**, por sua orientação e dedicação para tornar essa pesquisa possível.

A professora **DRA. DANNA MOTA**, por ser minha mentora desde a Faculdade e por ser a responsável pelo meu amor pela Endodontia, por sempre ter sido minha grande inspiração na Odontologia e por sua amizade preciosa.

Ao **CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS**, por ser a minha escola de Odontologia há quase 10 anos.

A todos os **PROFESSORES** do Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Odontológicas do Centro Universitário Christus, por todo ensinamento ao longo dessa caminhada.

À **CAPES** pelo apoio financeiro a bolsa de estudos e pesquisa.

RESUMO

As infecções bacterianas do tecido pulpar são as desencadeadoras de lesões periapicais que são capazes de estimular respostas imunes específicas e inespecíficas do hospedeiro causando a destruição de tecidos minerais ao redor do ápice radicular. Na formação de lesões apicais participam macrófagos, mastócitos, células T, neutrófilos, como também citocinas e quimiocinas. O presente estudo teve o objetivo de avaliar as características imunohistoquímicas de lesões periapicais, a partir de amostras obtidas de pacientes submetidos a cirurgias paraendodônticas em decorrência do insucesso do tratamento endodôntico convencional. Foram coletadas 40 lesões periapicais, sendo 52,5% classificadas como granulomas apicais e 47,5% como cistos radiculares. Com relação ao perfil imunohistoquímico, foi identificada uma média geral de 45,20 macrófagos dentro das lesões apicais, tendo contagem de macrófagos média de 47,63 em granulomas apicais e 42,52 macrófagos em cistos apicais. A contagem média para linfócitos T foi em média 123,77, sendo 114,51 em lesões do tipo granuloma apical e 134,01 em cistos radiculares. Em relação a contagem média para linfócitos B, observou-se uma média geral de 83,20 células, sendo 76,48 em granulomas apicais e 90,79 em cistos. Esses achados reforçam que linfócitos T são mais proeminentes que linfócitos B e macrófagos em ambas as lesões, mas nos cistos apenas há correlação entre linfócitos T e macrófagos enquanto nos granulomas há correlação entre macrófagos e linfócitos T e B. Esses resultados sugerem que o marcador CD3 tem um papel central nas interações imunológicas nos tecidos analisados, especialmente devido às correlações positivas com CD68 em ambas as patologias analisadas. Dessa forma, conclui-se que não houve diferenças significativas na expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 entre granulomas apicais e cistos radiculares, indicando semelhanças no perfil inflamatório dessas lesões.

Palavras-chave: endodontia; granuloma apical; cisto radicular; imunohistoquímica.

ABSTRACT

Bacterial infections of the pulp tissue are the primary triggers of periapical lesions, which are capable of stimulating both specific and nonspecific host immune responses, leading to the destruction of mineralized tissues surrounding the root apex. The formation of apical lesions involves the participation of macrophages, mast cells, T cells, neutrophils, as well as cytokines and chemokines. The present study aimed to evaluate the immunohistochemical characteristics of periapical lesions using samples obtained from patients who underwent periradicular surgery due to the failure of conventional endodontic treatment. A total of 40 periapical lesions were collected, with 52.5% classified as apical granulomas and 47.5% as radicular cysts. Regarding the immunohistochemical profile, an overall average of 45.20 macrophages was identified within the apical lesions, with a mean count of 47.63 in apical granulomas and 42.52 in radicular cysts. The average count for T lymphocytes was 123.77, with 114.51 in apical granulomas and 134.01 in radicular cysts. For B lymphocytes, an overall mean of 83.20 cells was observed, with 76.48 in apical granulomas and 90.79 in cysts. These findings reinforce that T lymphocytes are more prominent than B lymphocytes and macrophages in both lesion types; however, in cysts, there was a correlation only between T lymphocytes and macrophages, whereas in granulomas, a correlation was observed among macrophages, T lymphocytes, and B lymphocytes. These results suggest that the CD3 marker plays a central role in immune interactions within the analyzed tissues, particularly due to the positive correlations with CD68 in both pathologies. Therefore, it can be concluded that there were no significant differences in the expression of the immunological markers CD68, CD3, and CD20 between apical granulomas and radicular cysts, indicating similarities in the inflammatory profile of these lesions.

Keywords: endodontics; periapical granuloma; periapical cyst; immunohistochemistry.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados obtidos da expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 nos grupos Total, Granuloma Apical e Cisto Radicular.

Tabela 2 - Coeficientes de correlação de Pearson (r) entre a expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 nos grupos Total, Granuloma Apical e Cisto Radicular.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IL	Interleucina
<i>Th</i>	<i>T helper</i>
MTA	Mineral Trióxido Agregado
HE	Hematoxilina e eosina
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
APCs	Células apresentadoras de antígenos

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	OBJETIVO	16
2.1.	Objetivo geral	16
2.2.	Objetivos específicos.....	16
3.	HIPÓTESES	17
4.	MATERIAL E MÉTODO.....	18
4.1.	Desenho do estudo e Considerações Éticas	18
4.2.	Critérios de inclusão e exclusão	18
4.3.	Coleta de dados clínicos e imaginológicos.....	18
4.4.	Técnica de biópsia e tratamento cirúrgico	18
4.5.	Processamento histológico e análise microscópica	19
4.6	Processamento e análise imunohistoquímica	19
4.7	Análise estatística	20
5.	RESULTADOS	21
6.	DISCUSSÃO	24
7.	CONCLUSÃO.....	28
	REFERÊNCIAS	29
	ANEXOS	33

1. INTRODUÇÃO

As periodontites apicais são doenças imunoinflamatórias que acometem a região periapical de dentes com necrose pulpar e estão intimamente relacionadas à presença de biofilme bacteriano no interior do sistema de canais radiculares (SIQUEIRA *et al.*, 2007; ROÇAS *et al.*, 2010). O biofilme bacteriano tem a capacidade de induzir respostas imunes específicas e inespecíficas no organismo hospedeiro, que pode resultar na reabsorção dos tecidos mineralizados ao redor do ápice radicular, por exemplo. A interação entre células, citocinas e outros componentes se apresenta no microambiente periapical como um fator crucial no comportamento e no desenvolvimento de lesões perirradiculares. No entanto, essa interação ainda não foi completamente esclarecida (ARAUJO-PIRES *et al.*, 2014; VIEIRA *et al.*, 2020).

A periodontite apical aguda, estágio inflamatório inicial, caracteriza-se pela predominância de neutrófilos como células de defesa e, radiograficamente, não apresenta alterações significativas. Com a evolução do processo, a resposta do hospedeiro é caracterizada pela presença de células inflamatórias crônicas, como macrófagos e linfócitos. Do ponto de vista clínico, pacientes com lesões periapicais crônicas muitas vezes não apresentam sintomas, embora possam demonstrar alterações radiográficas mais evidentes do que aquelas observadas nas lesões agudas (AUBEUX *et al.*, 2021; SIQUEIRA *et al.*, 2022).

O granuloma apical e o cisto radicular são classificadas como periodontites apicais crônicas, sendo as lesões mais prevalentes em região periapical. Tais patologias são descobertas ocasionalmente através de exame de rotina, uma vez que os pacientes normalmente não apresentam sintomatologia dolorosa (ISMAIL *et al.*, 2020). O granuloma apical é definido como a formação de tecido de granulação com infiltração concomitante de células inflamatórias crônicas, como macrófagos, mastócitos, linfócitos e células plasmáticas e está associada ao ápice de um dente necrosado. Já os cistos radiculares possuem uma cavidade revestida por tecido epitelial, proveniente dos Restos Epiteliais de Malassez presentes no ligamento periodontal, que são oriundos da Bainha Epitelial de Hertwig, importante para o processo de rizogênese (LIN *et al.*, 2007; OSÓRIO *et al.*, 2023).

No que concerne à formação dos cistos radiculares, diversas teorias têm sido discutidas sobre a verdadeira formação dessas lesões. A primeira, é a que discorre sobre a deficiência nutricional, em que é defendido que quando existe o crescimento das células epiteliais, as células que estão localizadas no centro ficam longe da fonte da nutrição e ocorre então uma degeneração e necrose por liquefação, dando início a cavidade cística. A segunda teoria afirma que quando é formado um abscesso no tecido conjuntivo, as células epiteliais envolvem

a área que está infectada e formam a cápsula do cisto. Já a terceira teoria versa sobre a ocorrência da fusão de células epiteliais, que se desenvolvem e se unem formando um novo epitelial que apresenta em seu interior tecido conjuntivo, e quando degenerado forma a cavidade cística (GEORGE *et al.*, 2010).

O diagnóstico radiográfico diferencial entre granulomas e cistos é desafiador, visto que, tanto o cisto quanto o granuloma apresentam imagens radiolúcidas relacionada ao ápice radicular, com descontinuidade da lâmina dentária, o que torna muitas vezes impossível fazer o diagnóstico diferencial apenas com dados clínicos e radiográficos. Geralmente, os granulomas apicais possuem tamanho menor que os cistos radiculares, sendo nestes a presença de um halo radiopaco um achado radiográfico importante devido ao seu lento crescimento. No entanto, para obter um diagnóstico preciso, os exames histopatológicos são recomendados (CARVALHO *et al.*, 2021).

As lesões periapicais são desorganizações dos tecidos adjacentes ao ápice radicular que resultam de uma resposta imunopatológica a estímulos antigênicos oriundos da colonização bacteriana no interior dos canais radiculares. O conhecimento acerca da participação de cada célula torna-se importante para se compreender a dinâmica do estabelecimento do processo de doença e de cura na região periapical. Assim, patologias crônicas possuem a participação de células específicas, como os macrófagos e os linfócitos T e B (SONG *et al.*, 2022; WEN *et al.*, 2024)

Os macrófagos são uma das células imunes inatas mais importantes e desempenham papel essencial na manutenção da homeostase fisiológica e na regulação da rotatividade das respostas imunes em condições patológicas, como nas lesões periapicais crônicas (GULA *et al.*, 2021; SONG *et al.*, 2022). Essas células exercem três funções principais, como a fagocitose, a produção de mediadores inflamatórios, e ainda atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs). Os macrófagos auxiliam a compreender mais sobre a teoria imunológica da formação de lesões periapicais, pois podem interagir diretamente com o epitélio dos cistos através da liberação de citocinas específicas, como TNF- α , que são responsáveis pelo crescimento e reabsorção óssea (FRANÇA *et al.*, 2019)

Os macrófagos após serem ativados por citocinas ou outros sinais de perigo, como a presença de bactérias e seus subprodutos, podem adquirir um espectro de fenótipos funcionais diferentes: M1 (pró-inflamatórios) e M2 (anti-inflamatórios). O fenótipo M1 secreta principalmente citocinas e mediadores pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 e fator de necrose tumoral (TNF- α), e produz também potentes moléculas efetoras, como espécies reativas de oxigênio e intermediários de nitrogênio, além de estimular respostas imunes Th1. Já os macrófagos M2 desempenham papel importante no reparo tecidual, estimulando a angiogênese e influenciando na remodelação tecidual, com a liberação de fatores de

crescimento, como TGF- β e citocinas imunossupressoras (IL-10 e IL-13), o que leva à ativação de respostas linfocitárias Th2 (DU *et al.*, 2024; MÜLLER *et al.*, 2017; SEOK *et al.*, 2013;).

O fator de necrose tumoral (TNF- α) é liberado principalmente por macrófagos M1, citocina inflamatória responsável pela regulação da proliferação, diferenciação e apoptose das células do epitélio cístico. Estudos mostram que por ser um modulador da reabsorção óssea, o TNF- α possui contato direto com o epitélio de cistos radiculares (LORETO *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2022).

As citocinas T *helper* (Th) 1 e Th2 estão associadas a lesões periapicais crônicas quando induzidas por infecções pulpares e podem modular a expressão e atividade de outras citocinas. Sabe-se que células T estão presentes em cistos e granulomas periapicais, mas a função e a ativação dessas células são pouco compreendidas (ARAUJO-PIRES *et al.*, 2014; FRAGA *et al.*, 2013).

No contexto das periodontites apicais crônicas, as citocinas reguladas pelas células Th1, tais como IL-1, IL-6 e TNF- β , podem ser os principais mediadores da reabsorção óssea e ativadores de macrófagos nessas lesões periapicais. Outras citocinas Th1 foram observadas reduzindo direta ou indiretamente a diferenciação de osteoclastos e a reabsorção óssea, citam-se como exemplos o interferon-g (IFN-g) que induzem IL-12 e e IL-18. Braz *et al.* (2019) encontraram uma maior população de células T em granulomas quando comparadas com cistos. Estudos sugerem que Th1 e Th2 são importantes na patogênese de doenças inflamatórias periapicais crônicas, o que é comprovado em modelos experimentais nos quais a ausência de citocinas Th1 não altera significativamente o desenvolvimento da lesão, enquanto a falta de citocinas Th2 resulta em aumento no tamanho da lesão. Entretanto, estudos indicam a presença citocinas diferente das tradicionais linhagens Th1 e Th2, caracterizado pela presença de IL-17 (FRAGA *et al.* 2013).

Outras células importantes no desenvolvimento das periodontites apicais crônicas são os linfócitos B e T. Os linfócitos são classificados como um tipo de glóbulo branco ou leucócito e fazem parte do sistema imunológico e desempenham papel essencial na defesa do organismo. Sua principal função é identificar e combater agentes estranhos e invasores, como vírus e bactérias, por meio de diferentes mecanismos de resposta imune. Os linfócitos representam cerca de 30% do total de leucócitos no sangue. Existe uma variabilidade em seu tamanho, podendo medir entre 6 μ m e 18 μ m de diâmetro, dependendo do estágio de maturidade. Eles estão presentes no sangue e em tecidos como o timo e os linfonodos. Existem três tipos principais de linfócitos: T, B e células NK (*natural killer*). Cada um deles exerce um papel específico no combate a infecções e agentes estranhos (FIGUEREDO *et al.*, 2019; WEN *et al.*, 2024).

Os linfócitos B, originados e maturados na medula óssea, participam da imunidade humoral. Eles produzem anticorpos capazes de neutralizar e marcar antígenos provenientes de bactérias e vírus para sua eliminação. Além disso, funcionam como células apresentadoras de antígenos, ativando linfócitos T. Após a ativação, os linfócitos B proliferam e se transformam em plasmócitos, células especializadas na produção de anticorpos. Esses anticorpos são fundamentais para neutralizar infecções e criar memória imunológica. Linfócitos B também residem em linfonodos, baço e outros tecidos linfoides, reforçando a proteção sistêmica (FIGUREDO *et al.*, 2019; ZOUALI., 2017).

Os linfócitos T são fundamentais na imunidade celular. Eles se dividem em subtipos com papéis específicos. Os linfócitos T citotóxicos (CD8) destroem células infectadas ou neoplásicas por meio de linfocinas e perforinas, enquanto os linfócitos T auxiliares (CD4) coordenam a resposta imunológica, estimulando outras células imunológicas. Outro subtipo, os linfócitos T reguladores, controla e modula a resposta do sistema imunológico, prevenindo reações autoimunes. Os linfócitos T têm uma vida mais longa e circulam na corrente sanguínea e tecidos protegendo o organismo de invasores externos (WANG *et al.*, 2022).

As células NK são responsáveis por respostas rápidas a células tumorais ou infectadas por vírus. Com uma atuação não específica, elas reconhecem alvos sem necessidade de antígenos específicos. Secretam substâncias que causam a destruição das células anormais. Apesar de, em geral, não formarem memória imunológica, as células NK complementam a defesa oferecida pelos linfócitos T e B. Estão presentes em sangue, baço e pulmões, atuando continuamente na imunovigilância (BJÖRKSTRÖM *et al.*, 2022; SAADH *et al.*, 2024).

Para caracterizar e analisar o metabolismo tecidual, marcadores imunológicos podem ser utilizados para identificar a presença de determinadas células nos tecidos. O CD68 é uma proteína altamente expressa por células da linhagem de monócitos, por macrófagos circulantes e por macrófagos teciduais. Já o CD3 está presente em todas as fases de desenvolvimento dos linfócitos T e o CD 20 é uma proteína expressa principalmente na superfície de linfócitos B (LIAPATAS *et al.*, 2003).

Diante dos estudos publicados até o presente momento, evidenciando algumas lacunas no entendimento acerca da patogênese das lesões periapicais crônicas, considera-se oportuna a análise imunohistoquímica de cistos radiculares e granulomas apicais, a fim de compreender a evolução dessas lesões e o seu processo de cura.

2.OBJETIVOS

2.1.Objetivo geral

Avaliar as características imunohistoquímicas de cistos radiculares e granulomas periapicais de pacientes que foram submetidos a cirurgias parendodônticas após insucesso endodôntico.

2.2.Objetivos Específicos

Estabelecer as características imunológicas das lesões periapicais.

Estabelecer, nas lesões periapicais crônicas, a quantidade de macrófagos, linfócitos T e linfócitos B, através de marcadores imunohistoquímicos CD68, CD3 e CD20, respectivamente.

3. HIPÓTESE

3.1 Hipótese nula

Será considerada como hipótese nula a inexistência de diferença estatisticamente significativa quando se compara cistos radiculares e granulomas apicais em relação a avaliação de imunomarcadores de CD68, CD3 e CD20.

3.2 Hipótese alternativa

Considerar-se-á como hipótese alternativa a existência de diferenças significantes na avaliação de imunomarcadores de CD68, CD3 e CD20 quando comparados cistos radiculares e granulomas apicais.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e Considerações Éticas

O presente trabalho trata-se de um estudo observacional, transversal e quantitativo no qual foram incluídas lesões periapicais coletadas na clínica odontológica do Centro Universitário Christus (Unichristus). Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Christus (Unichristus) através do número de parecer 5.067.312. Foram respeitados todos os aspectos éticos expressos na Resolução Nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, que traz as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas com seres humanos e em conformidade com a norma do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes incluídos no presente estudo apresentaram a necessidade de tratamento cirúrgico, independente da pesquisa, uma vez que as terapias endodônticas prévias não apresentaram sucesso. Foram selecionadas amostras de lesões periapicais previamente biopsiadas de pacientes em acompanhamento clínico para estudo histológico. Foram incluídas as amostras de pacientes acima de 18 anos com lesões apicais submetidas a biópsia excisional e acondicionamento em formol 10% para análise imunohistoquímica de pacientes que estiveram em seguimento clínico. Foram excluídos pacientes cujas amostras apresentaram qualidade insuficiente para processamento imunohistoquímico.

4.3. Coleta de dados clínicos e imaginológicos

Dados clínicos foram coletados previamente ao procedimento cirúrgico. Antes da cirurgia, cada paciente apresentou radiografia periapical da área e tomografia computadorizada de feixe cônico, a fim de realizar o planejamento cirúrgico.

4.4. Técnica de biópsia e tratamento cirúrgico

De início, foi realizada anamnese detalhada dos pacientes, a fim de evitar complicações durante e após o procedimento cirúrgico. Dessa forma, diante de qualquer alteração sistêmica não compensada, o paciente seria encaminhado ao médico para realizar tratamento de saúde prévio à cirurgia. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia local com uso de mepivacaína 2% associado à epinefrina 1:100.000 (Nova DFL, Rio de Janeiro, Brasil) com bloqueio dos nervos relacionados a cada dente acometido pela lesão apical. A incisão foi feita com uma lâmina de bisturi nº 15 e os retalhos tipo mucoperiosteal foram descolados com descoladores de Molt (Quinelato, Rio Claro, Brasil) e afastados com o

auxílio de afastadores de Minnesota (Quinelato, Rio Claro, Brasil). As osteotomias foram feitas com brocas cirúrgicas esféricas nº 6 (KG Sorensen Ind. Com. Ltda, Barueri, Brasil) acionadas em alta- rotação com copiosa irrigação com soro fisiológico. Em seguida, foi feita a curetagem apical, cuidadosamente, a fim de remover a lesão completamente, evitando possíveis lacerações na peça. As lesões apicais foram acondicionadas em formol 10% (Dinâmica, Indaiatuba, Brasil) até o momento da análise histopatológica.

Em seguida, foram realizados os procedimentos de apicectomia com broca nº 702 (KG Sorensen Ind. Com. Ltda, Barueri, Brasil), com angulação 90° em relação ao longo-eixo radicular, removendo-se em média 3 mm apicais. Os ápices radiculares também foram acondicionados em formol 10% até o momento da análise histopatológica. Nos casos em que houve presença de exsudato persistente, sendo impossível a obturação prévia do canal radicular, foram realizadas após a apicectomia e o canal preenchido com guta-percha e cimento endodôntico. Com o auxílio de insertos ultrassônicos (Helse Dental Technology, Santa Rosa de Viterbo, Brasil) apropriados, retrocavidades com 3 mm de profundidade foram confeccionadas para seguinte preenchimento com Mineral Trióxido Agregado (MTA) (Angelus, Londrina, Brasil).

As radiografias periapicais transoperatórias foram realizadas, a fim de verificar a qualidade do tratamento realizado, e, em seguida, o retalho foi reposicionado e suturado com fio de nylon 5.0 (Brasuture Ind. Com. Imp. Exp. Ltda. – Brasil). Cada paciente foi medicado com analgésico, anti-inflamatório e antibiótico de acordo com a necessidade pós-cirúrgica. Após 7 dias, a sutura foi removida e os pacientes acompanhados clinicamente e radiograficamente por 3, 6 e 12 meses.

4.5. Processamento histológico e análise microscópica

As amostras coletadas foram submetidas a desidratação alcoólica graduada, diafanizados com xilol, impregnados em parafina formando blocos em temperatura ambiente. Para confecção das lâminas foram realizados cortes em seções de 3 µm de espessura em um micrótomo semiautomático (Leica®) e coradas com hematoxilina e eosina (HE), e posteriormente realizada a análise qualitativa por microscopia de luz. As lâminas foram descalcificadas (suspensão) em solução 10% EDTA (pH 7, 3; NaOH, PA) durante 30 dias e em seguida foram analisadas considerando todos os parâmetros propostos na literatura.

4.6. Processamento e análise imunohistoquímica

Os blocos confeccionados foram submetidos a cortes sequenciais de 3 µm de espessura, depositados em lâminas de vidro silanizadas, para realização de reações de imunohistoquímica, que ocorreu através da técnica da estreptavidinabiotina-peroxidase. Após desparafinização e reidratação foi realizada recuperação antigênica por meio de sistema em

banho maria a 97°C durante 45 minutos em solução de citrato em pH 6, bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio 3%, lavagem com solução tampão de fosfato (PBS) e incubação com os anticorpos primários.

Após incubação com o anticorpo primário por tempo determinado pelo fabricante, as lâminas foram lavadas (PBS) e incubadas com anticorpo biotilado por 30 minutos e, após lavagem, incubadas com conjugado de peroxidase avidina-biotina ou sistema DAKO[®], por 30 minutos.

A revelação foi realizada por meio de incubação com 3,3'-Diamino-benzidina (DAB) (Abcam[®]) e a contracoloração com Hematoxilina de Harris (10'') ou blue solution (10'') para os anticorpos CD68, CD3 e CD20. Após coloração e contracoloração as lâminas foram montadas para avaliação.

A análise da imunomarcção foi realizada a partir da fotografia de 10 campos de alta celularidade (HOTSPOTS) por corte histológico em um aumento de 400x por meio de um microscópio com câmera acoplada (Leica DM 2000[®]). As fotos foram exportadas para o software Image J e através do comando *cell couter* foi feito a contagem de células.

No presente estudo, foram utilizados os seguintes anticorpos: CD68 (CD68 monoclonal de camundongo anti-humano, clone PG-M1, Agilent Technologies) presente na superfície dos macrófagos, CD3 (CD3 monoclonal de camundongo anti-humano, clone F7.2.38, Agilent Technologies) marcador de linfócitos T e CD 20 (CD20 monoclonal de camundongo anti- humano, clone L26, Agilent Technologies) para identificar os linfócitos B.

4.7. Análise estatística

Os dados foram expressos em forma de média e desvio-padrão, submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e comparados por meio dos testes ANOVA para medidas repetidas seguido do pós-teste de Bonferroni, *t* de Student e correlação de Pearson (dados paramétricos). Todas as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95% no software SPSS versão 20.0 para Windows.

5. RESULTADOS

Foram coletadas 40 lesões periapicais para análise imunohistoquímica, sendo 21 (52,5%) classificadas como granulomas apicais e 19 (47,5%) como cistos radiculares.

Os dados obtidos foram analisados para avaliar a expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 nos diferentes grupos estudados de Granuloma Apical e Cisto Radicular. Além disso, foram realizadas análises de correlação entre esses marcadores. A Tabela 1 apresenta os valores médios e desvios padrão da expressão dos marcadores nos grupos avaliados.

O marcador CD68 apresentou uma média de (45,20 ± 73,62) no grupo total, com valores semelhantes entre Granuloma Apical (47,63 ± 73,48) e Cisto Radicular (42,52 ± 75,69), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,829$).

O marcador CD3 apresentou uma expressão média maior em comparação ao CD68 (123,77 ± 110,09), no grupo total. Os valores entre os grupos foram 114,51 ± 101,62 no Granuloma Apical e 134,01 ± 120,72 no Cisto Radicular, sem diferença estatística ($p = 0,583$).

O marcador CD20 apresentou média de (83,28 ± 91,11), no grupo total. Os valores entre os grupos foram de 76,48 ± 86,65 no Granuloma Apical, e de 90,79 ± 97,61 no Cisto Radicular, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,626$).

Tabela 1. Resultados obtidos da expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 nos grupos Total, Granuloma Apical e Cisto Radicular.

	Total (n=40)	Granuloma Apical (n=21)	Cisto Radicular (n=19)	p-Valor**
CD68	45.20±73.62a	47.63±73.48	42.52±75.69	0,829
CD3	123.77±110.09*	114.51±101.62*	134.01±120.72*	0,583
CD20	83.28±91.11	76.48±86.65	90.79±97.61	0,626
p-Valor*	<0,001	0,002	0,003	

* $p < 0,05$, teste ANOVA para medidas repetidas/Bonferroni; ** $p < 0,05$ teste t de Student (média±DP)

A Tabela 2 apresenta os coeficientes de correlação (r) e os respectivos valores de significância. Foi observado que houve uma correlação positiva significativa entre a presença dos marcadores CD3 e CD68 ($r = 0,571$; $p < 0,001$) em todas as lesões periapicais. Em granulomas apicais, verificou-se uma correlação significativa entre CD3 e CD68 ($r = 0,572$; $p = 0,007$) e entre CD3 e CD20 ($r = 0,444$; $p = 0,044$). Já em cistos radiculares, a correlação entre

CD3 e CD68 também foi significativa ($r = 0,584$; $p = 0,009$), enquanto a correlação entre CD3 e CD20 não apresentou significância estatística ($p = 0,921$).

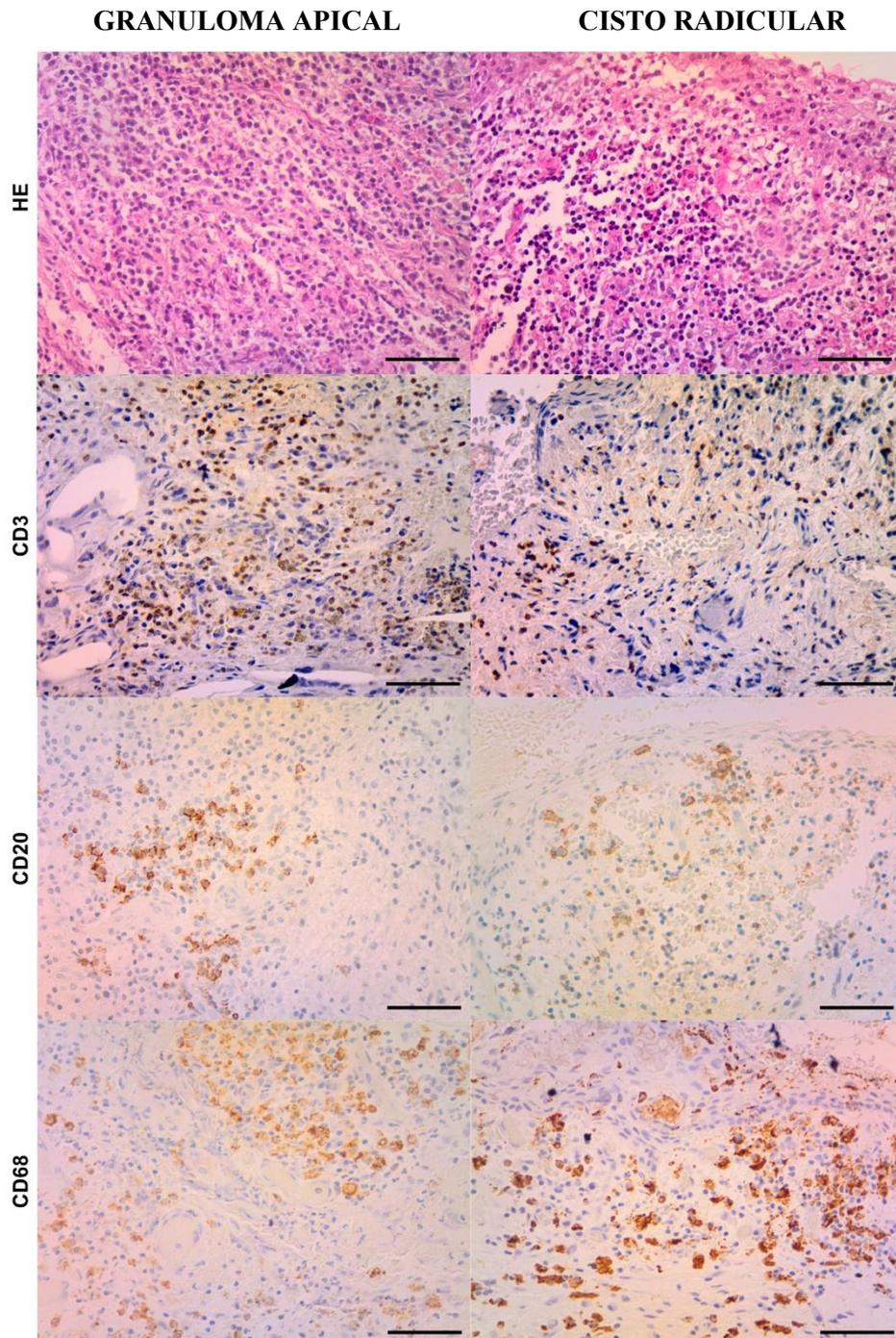


Figura 1: Fotomicrografias de cistos e granulomas apicais.

A figura 1 ilustra as lâminas com o histológico HE (Hematoxilina e Eosina) e os marcadores imunológicos CD3, CD20 e CD68 utilizados para a contagem das células, respectivamente.

Tabela 2. Coeficientes de correlação de Pearson (r) entre a expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 em todas as lesões periapicais avaliadas e separados por granulomas apicais e cistos radiculares.

		Todos			Granuloma Apical			Cisto Radicular		
		CD68	CD3	CD20	CD68	CD3	CD20	CD68	CD3	CD20
CD68	r	-	<i>0,571</i>	0,201	-	<i>0,572</i>	<i>0,444</i>	-	<i>0,584</i>	-0,024
	p-Valor	-	<i><0,001*</i>	0,213	-	<i>0,007*</i>	<i>0,044*</i>	-	<i>0,009*</i>	0,922
CD3	r	-	-	0,042	-	-	-0,003	-	-	0,066
	p-Valor	-	-	0,798	-	-	0,990	-	-	0,787
CD20	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p<0,05, correlação de Pearson.

6. DISCUSSÃO

O granuloma apical e o cisto radicular são patologias inflamatórias recorrentes na clínica odontológica, sendo a localização mais comum a maxila, representam até dois terços das imagens radiolúcidas encontradas nesta região (BRACKS *et al.*, 2014; KARAMIFAR *et al.*, 2020).

Radiograficamente, os granulomas apicais e os cistos radiculares apresentam características geralmente indistinguíveis, manifestando-se como áreas radiolúcidas bem circunscritas, frequentemente associadas à região apical das raízes dentárias. Essas imagens são acompanhadas por interrupção da lâmina dura, não sendo inviável a diferenciação entre as duas patologias apenas com base em exames radiográficos convencionais (LIZIO *et al.*, 2018; LOPES & SIQUEIRA, 2015). Trabalhos prévios com uso de ultrassonografia têm apresentado resultados promissores na diferenciação entre cistos radiculares e granulomas apicais, necessitando, porém, de mais análises clínicas (AVCI *et al.*, 2022; DAS *et al.*, 2021./).

No entanto, clinicamente, esse diagnóstico parece ter pouca importância no tratamento a ser adotado, uma vez que ambas patologias são causadas pela infecção microbiana no interior dos canais radiculares (KARAMIFAR *et al.*, 2020). A influência do Lipopolissacarídeo (LPS) e do Ácido Lipoteicóico (LTA) presentes nas paredes celulares das bactérias gram-negativas e gram-positivas, respectivamente, é bastante conhecida, sendo importantes ativadores inflamatórios na região periapical em dentes com necrose pulpar (SIQUEIRA *et al.*, 2007). Atualmente, sabe-se que a limpeza, a modelagem e o selamento tridimensional dos canais radiculares possuem um papel fundamental para se alcançar o equilíbrio na região e promover o reparo apical (BALLESTER *et al.*, 2021; LOYOLA-FONSECA *et al.*, 2023).

No que concerne à avaliação histológica, o granuloma apical é composto por tecido inflamatório crônico com proliferação fibroangioblástica, com presença de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, envolvido por cápsula fibrosa. Em contraste, os cistos radiculares são uma cavidade patológica delimitada por tecido conjuntivo fibroso e revestida por epitélio derivado dos restos epiteliais de Malassez, contendo material líquido ou pastoso (GALLER *et al.*, 2021; LEONARDI *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2011).

Os cistos radiculares são classificados em verdadeiros quando o lúmen da cavidade cística não está em contato com o forame apical e o sistema de canais radiculares, situação que ocorre com os cistos em baía. Cistos radiculares podem curar após o tratamento endodôntico, porém parece que os granulomas apicais possuem maiores chances, pois nos cistos radiculares verdadeiros o crescimento aparentemente independe da infecção no canal radicular. Já nos

cistos radiculares em baía e nos granulomas, a desinfecção dos canais radiculares possui uma maior influência no processo de reparo apical (RICUCCI et al., 2009). Quando não há regressão espontânea ou remoção cirúrgica, os cistos radiculares podem permanecer mesmo após a extração do dente, caracterizando-se então como cistos residuais, que são lesões periapicais epitelizadas, mas desvinculadas do sistema de canais radiculares (NAIR, 2006).

As lesões periapicais inflamatórias resultam da ativação da resposta imune inata e adaptativa frente a estímulos químicos, mecânicos ou infecciosos oriundos do sistema de canais radiculares. Esse processo leva à desorganização dos tecidos periapicais, incluindo reabsorção óssea, destruição do ligamento periodontal e infiltração de células inflamatórias e seus mediadores (BARAL *et al.*, 2019; BERGAMINI, 2019; VISARNTA *et al.*, 2024; ZHENG *et al.*, 2020).

O presente trabalho avaliou a quantidade de macrófagos, linfócitos T e linfócitos B, em lesões periapicais crônicas através de marcadores imunohistoquímicos CD68, CD3 e CD20, respectivamente. Assim, procuramos avaliar as características imunológicas de cistos e granulomas periapicais, a fim de compreender mais acerca do comportamento tecidual e celular destas patologias. A hipótese nula de que não haveria diferença estatisticamente significativa entre as lesões quanto à expressão dos imunomarcadores, foi aceita, indicando um padrão imunobiológico semelhante.

Corroborando com estudos prévios, a análise da expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 em granulomas apicais e cistos radiculares revelou padrões semelhantes entre as lesões, sem diferenças estatisticamente significativas quanto à quantidade celular (GAMA *et al.*, 2016). Conforme descrito por Abubakr *et al.* (2025), os achados de seu estudo evidenciaram uma expressão moderada do marcador CD68 tanto em granulomas apicais quanto em cistos radiculares, reforçando a importância dos macrófagos na mediação da resposta inflamatória e nos processos de remodelação tecidual dessas lesões. De maneira semelhante, no presente estudo, observamos também expressão de CD68 em ambos os tipos de lesão analisados, sem diferenças estatisticamente significativas na quantidade de macrófagos entre granulomas apicais e cistos radiculares. Assim, os resultados obtidos corroboram os de Abubakr *et al.* (2025), indicando um padrão imunobiológico convergente entre essas lesões, sugerindo que, independentemente da natureza histopatológica, os macrófagos desempenham funções essenciais na manutenção e evolução do processo inflamatório periapical.

A quantidade de células de origem monocíticas, como os macrófagos, pode justificar a reabsorção óssea em casos de granulomas apicais e cistos radiculares. O processo de reabsorção óssea nas lesões periapicais é também um fenômeno característico regulado, principalmente, por três proteínas (RANK/RANKL/OPG), membros da superfamília dos ligantes e receptores do fator de necrose tumoral, que atuam na formação, diferenciação e

atividade dos osteoclastos (FUKADA *et al.* 2009, VERNAL *et al.* 2006). Os osteoclastos possuem a mesma origem dos macrófagos, ou seja, dos monócitos. O receptor ativador nuclear kappa B (RANK) é um receptor transmembrana presente em diversos tipos celulares, principalmente em células de linhagem macrofágica, linfócitos, células dendríticas e fibroblastos. Quando ativado pelo seu ligante, RANKL, promove a diferenciação e ativação de células osteoclásticas responsáveis pelo processo de reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG), por outro lado, impede a ligação do RANKL/RANK, atuando como antagonista do RANKL, e impedindo a atividade reabsortiva (FUKADA *et al.* 2009; LACEY *et al.* 1998.). Assim, níveis elevados de RANKL estão relacionados com a progressão de lesões periapicais. Os macrófagos ainda apresentam uma grande importância na patogênese periapical ao liberar diversas citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF- α (KAWASHIMA *et al.* 2007; LACEY *et al.* 1998; ROCHA *et al.* 2007).

No presente trabalho, foi observado que o marcador CD3 apresentou expressão média superior em relação ao CD68, o que indica o predomínio de linfócitos T nas lesões inflamatórias crônicas, resultado que corrobora com achados anteriores que destacam a importância da imunidade celular na fisiopatologia da periodontite apical (CAVALLA *et al.*, 2021). Além disso, a análise de correlação entre os marcadores demonstrou associação positiva significativa entre CD3 e CD68 tanto nos granulomas apicais quanto nos cistos apicais. Essa associação reforça o papel coordenado entre linfócitos T e macrófagos no microambiente inflamatório, especialmente na manutenção e cronificação da lesão (ALTAIE *et al.*, 2021; VISARNTA *et al.*, 2024).

Em relação à expressão de CD20, marcador para linfócitos B, a expressão foi discreta, e sua correlação com CD3 foi significativa apenas nos granulomas, sugerindo maior atividade da resposta imune adaptativa mediada por células B nas fases iniciais ou em lesões não encapsuladas. Nos cistos radiculares, a ausência de correlação significativa pode refletir uma atividade imune B menos relevante em lesões mais organizadas, como sugerido por trabalhos prévios (BRACKS *et al.*, 2014; POLANCO *et al.*, 2021). Assim, reforça-se a ideia que o desenvolvimento de lesões periapicais não induz a produção de anticorpos que evitariam o surgimento destas patologias em outras ocasiões.

A ausência de diferenças estatisticamente significativas na expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 entre granulomas apicais e cistos radiculares corrobora a hipótese de que essas entidades representam fases distintas de um mesmo processo patológico inflamatório crônico de alta complexidade. Tal situação sugere um processo evolutivo contínuo no qual alterações graduais nas populações celulares e em seus perfis funcionais contribuem para a transição morfológica entre essas lesões, relatado previamente por Gama *et al.* (2016) e Weber *et al.* (2018). A evidência de correlações significativas entre marcadores de linfócitos T

(CD3) e macrófagos (CD68) em ambos os tipos de lesão reforça a ideia de que a interação entre essas células imunes desempenha papel central na manutenção e modulação da inflamação crônica periapical. Esses achados indicam que, apesar das diferenças estruturais e histopatológicas, granulomas e cistos compartilham mecanismos imunológicos subjacentes semelhantes, refletindo uma resposta imune local que pode seguir trajetórias distintas conforme a dinâmica da agressão e a resposta tecidual.

Além disso, é importante considerar que os cistos residuais, enquanto lesões periapicais, não dependem necessariamente da manutenção de um processo inflamatório ativo para sua permanência ou progressão, ao contrário dos granulomas apicais, cuja fisiopatologia está intimamente ligada à presença de estímulos antigênicos contínuos oriundos do sistema de canais radiculares (NAIR, 2006). Por esse motivo, a incidência de imunomarcadores associados à resposta inflamatória, como CD68, CD3 e CD20, tende a ser maior nos granulomas apicais quando comparada aos cistos residuais, especialmente naqueles que evoluíram para um estágio de inatividade imunológica (BERTASSO *et al.*, 2023). Essa distinção reforça a necessidade de compreender as diferenças biológicas e imunológicas subjacentes entre os tipos de lesões periapicais, mesmo quando compartilham aspectos morfológicos semelhantes.

Conforme relatado anteriormente, o desenvolvimento das periodontites apicais é extremamente dependente da infecção no interior dos canais radiculares, principalmente causadas por biofilmes bacterianos (NAIR, 2006; SIQUEIRA & RÔÇAS, 2022). Diante da natureza inflamatória das lesões periapicais crônicas estudadas no presente trabalho, a resposta do hospedeiro frente a tal infecção é diretamente proporcional à quantidade de microrganismos no interior do canal radicular (CAMPELO *et al.* 2022). Dessa forma, o presente trabalho corrobora com os princípios da terapia endodôntica atual, onde a máxima desinfecção e o completo selamento dos canais radiculares são pontos fundamentais para que haja o processo de reparo dos tecidos periapicais, tanto em cistos radiculares como granulomas apicais.

7. CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho demonstraram que não houve diferenças significativas na expressão dos marcadores imunológicos CD68, CD3 e CD20 entre granulomas apicais e cistos radiculares, indicando semelhanças no perfil celular inflamatório dessas lesões. A forte correlação entre CD3 e CD68 em ambos os grupos sugere uma atuação conjunta de linfócitos T e macrófagos no processo inflamatório na região periapical.

REFERÊNCIAS

- ABUBAKR, Nermeen; AHMED, Geraldine M.; KAMEL, Amany Hany Mohamed. Histological and immunohistochemical analysis of human periapical lesions: a study of TGF- β 1 and CD68 markers. **BMC Oral Health**, v. 25, n. 1, p. 526, 2025.
- ALTAIE, Alaa Muayad *et al.* Comparative metabolomics reveals the microenvironment of common T-helper cells and differential immune cells linked to unique periapical lesions. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 707267, 2021.
- ARAÚJO-PIRES, Ana Claudia *et al.* Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. **Journal of Applied Oral Science**, v. 22, n. 4, p. 336-346, 2014.
- AUBEUX, Davy *et al.* Specialized pro-resolving lipid mediators in endodontics: a narrative review. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, p. 276, 2021.
- AVCI, Fatma *et al.* Evaluation of ultrasonography as a diagnostic tool in the management of periapical cysts and granulomas: A clinical study. **Imaging Science in Dentistry**, v. 52, n. 2, p. 209, 2022.
- BALLESTER, Benoit *et al.* Current strategies for conservative endodontic access cavity preparation techniques—systematic review, meta-analysis, and decision-making protocol. **Clinical Oral Investigations**, p. 1-18, 2021.
- BARAL, Pankaj; UDIT, Swalpa; CHIU, Isaac M. Dor e imunidade: implicações para a defesa do hospedeiro. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 7, p. 433-447, 2019.
- BERGAMINI, Mariana Lobo. **Análise da concentração de células dendríticas, linfócitos T reguladores e mastócitos em lesões periapicais crônicas**. 2019. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. doi:10.11606/D.23.2019.tde-07082019-093645. Acesso em: 2023-12-03.
- BERTASSO, Amanda Silva *et al.* Quantification of immune and inflammatory response cells and beta-defensin-3 (hBD-3) expression in radicular cysts of primary and permanent teeth. *Research Square*, 2023. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3253641/v1>.
- BJÖRKSTRÖM, Niklas K.; STRUNZ, Benedikt; LJUNGGREN, Hans-Gustaf. Natural killer cells in antiviral immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 2, p. 112-123, 2022.
- BRACKS, Igor Vieira *et al.* Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 1, p. 63-68, 2014.
- BRAZ-SILVA, Paulo Henrique *et al.* Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 77, n. 3, p. 173-180, 2019.
- CAMPELLO, Andrea F. *et al.* Enhancing the intracanal antibacterial effects of sodium hypochlorite with etidronic acid or citric acid. **Journal of Endodontics**, v. 48, n. 9, p. 1161-1168, 2022.
- CARVALHO, Stephany Pimenta; ESTRELA, Carlos; FRANCO, Eneida Vêncio. Clinical differential diagnosis between nonodontogenic and endodontic radiolucent lesions in periapical location: a critical review. **Iranian Endodontic Journal**, v. 16, n. 3, p. 150, 2021.

- CAVALLA, Franco *et al.* Determinants of periodontal/periapical lesion stability and progression. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 1, p. 29-36, 2021.
- DAS, Snigdho; ADHIKARI, Haridas Das. Reliability of Ultrasonography in differentially diagnosing periapical lesions of endodontic origin in comparison with Intra-oral periapical radiography and Cone-beam computed tomography: An in vivo study. **Journal of Conservative Dentistry**, v. 24, n. 5, p. 445-450, 2021.
- DU, Qiran *et al.* Targeting macrophage polarization for reinstating homeostasis following tissue damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7278, 2024.
- FIGUEREDO, C. M.; LIRA-JUNIOR, R.; LOVE, R. M. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 16, p. 3949, 2019.
- FRAGA DE CARVALHO, Carlos Alberto *et al.* Th1 and Th2-like protein balance in human inflammatory radicular cysts and periapical granulomas. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 4, p. 453-455, 2013.
- FRANÇA, Glória Maria De *et al.* Macrophages subpopulations in chronic periapical lesions according to clinical and morphological aspects. **Brazilian Oral Research**, v. 33, p. e047, 2019.
- FUKADA, S. Y. *et al.* Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 24, n. 1, p. 25-31, 2009.
- GALLER, Kerstin M. *et al.* Inflammatory response mechanisms of the dentine–pulp complex and the periapical tissues. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1480, 2021.
- GAMA, Túlio Gustavo Veiga *et al.* Cellular profile and expression of immunologic markers in chronic apical periodontitis from HIV-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 6, p. 921-927, 2016.
- GEORGE, T.-J. Apical cyst theory: a missing link. **Dental Hypotheses**, v. 1, n. 2, p. 76-84, 2010.
- GULA, Grzegorz *et al.* Potential functions of embryonic cardiac macrophages in angiogenesis, lymphangiogenesis and extracellular matrix remodeling. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 155, n. 1, p. 117-132, 2021.
- ISMAIL, Prabu Mahin Syed *et al.* Clinical, radiographic, and histological findings of chronic inflammatory periapical lesions—A clinical study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 1, p. 235-238, 2020.
- KARAMIFAR, Kasra; TONDARI, Afsoon; SAGHIRI, Mohammad Ali. Endodontic periapical lesion: an overview on the etiology, diagnosis and current treatment modalities. **European Endodontic Journal**, v. 5, n. 2, p. 54, 2020.
- KAWASHIMA, Nobuyuki *et al.* Kinetics of RANKL, RANK and OPG expressions in experimentally induced rat periapical lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 103, n. 5, p. 707-711, 2007.
- LACEY, D. L. *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. **Cell**, v. 93, n. 2, p. 165-176, 1998.

LEONARDI, Denise Piotto *et al.* Alterações pulpare e periapicais. **RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 8, n. 4, p. e47-e61, 2011.

LIAPATAS, S.; NAKOU, M.; RANTOGIANNI, D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. **International Endodontic Journal**, v. 36, n. 7, p. 464-471, 2003.

LIN, Louis M.; HUANG, George T.-J.; ROSENBERG, Paul A. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. **Journal of Endodontics**, v. 33, n. 8, p. 908-916, 2007.

LIZIO, G. *et al.* Differential diagnosis between a granuloma and radicular cyst: effectiveness of magnetic resonance imaging. **International Endodontic Journal**, v. 51, n. 10, p. 1077-1087, 2018.

LOPES, Hélio; Siqueira, J. Endodontia: biologia e técnica. In: **Endodontia: biologia e técnica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 16-45.

LORETO, Carla *et al.* Possible role of apoptosis in the pathogenesis and clinical evolution of radicular cyst: an immunohistochemical study. **International Endodontic Journal**, v. 46, n. 7, p. 642-648, 2013.

LOYOLA-FONSECA, Simone C. *et al.* Disinfection and shaping of Vertucci class II root canals after preparation with two instrument systems and supplementary ultrasonic activation of sodium hypochlorite. **Journal of Endodontics**, v. 49, n. 9, p. 1183-1190, 2023.

MÜLLER, Elisabeth *et al.* Toll-like receptor ligands and interferon- γ synergize for induction of antitumor M1 macrophages. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1383, 2017.

NAIR, P. N. R. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. **International Endodontic Journal**, v. 39, n. 4, p. 249-281, 2006.

OSORIO, Nestor Rios *et al.* The paradigm of the inflammatory radicular cyst: biological aspects to be considered. **European Endodontic Journal**, v. 8, n. 1, p. 20, 2023.

POLANCO, Xiomara Beatriz Jimenez *et al.* IgG4-positive plasma cells are more often detected in chronic periapical lesions arising from permanent rather than primary teeth. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 5, p. 682-692, 2021.

RICUCCI, D. *et al.* Nonsurgical root canal therapy of large cyst-like inflammatory periapical lesions and inflammatory apical cysts. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 5, p. 607-615, 2009.
RÔÇAS, Isabela N.; SIQUEIRA JR, José F. Identification of bacteria enduring endodontic treatment procedures by a combined Reverse Transcriptase-Polymerase Chain reaction and Reverse-Capture Checkerboard approach. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 1, p. 45-52, 2010.

ROCHA, Danielle Albuquerque Pires *et al.* Formación de los granulomas y quistes radiculares: una revisión de los aspectos inmunopatológicos. **Revista ADM Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana**, v. 64, n. 3, p. 91-96, 2007.

SAADH, Mohamed J. *et al.* Natural killer cell-mediated immune surveillance in cancer: Role of tumor microenvironment. **Pathology-Research and Practice**, v. 254, p. 155120, 2024.

SANTOS, Luciano Cincurá Silva *et al.* Histopathological study of radicular cysts diagnosed in a Brazilian population. **Brazilian Dental Journal**, v. 22, p. 449-454, 2011.

SEOK, Seung Hyeok *et al.* Angiopoietin-1 elicits pro-inflammatory responses in monocytes

and differentiating macrophages. **Molecules and Cells**, v. 35, p. 550-556, 2013.

SIQUEIRA JR, José F. *et al.* Investigação bacteriológica dos efeitos do hipoclorito de sódio e da clorexidina durante o tratamento endodôntico de dentes com periodontite apical. **Cirurgia Oral, Medicina Oral, Patologia Oral, Radiologia Oral e Endodontia**, v. 104, n. 1, p. 122-130, 2007.

SIQUEIRA JR, José F.; RÔÇAS, Isabela N. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. **International Endodontic Journal**, v. 55, p. 512-530, 2022.

SONG, Yao *et al.* Macrophages in periapical lesions: potential roles and future directions. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 949102, 2022.

VERNAL, Rolando *et al.* RANKL in human periapical granuloma: possible involvement in periapical bone destruction. **Oral Diseases**, v. 12, n. 3, p. 283-289, 2006.

VIEIRA, Carolina Clasen *et al.* A retrospective Brazilian multicenter study of biopsies at the periapical area: identification of cases of nonendodontic periapical lesions. **Journal of Endodontics**, v. 46, n. 4, p. 490-495, 2020.

VISARNTA, Supanant *et al.* Macrophage polarization in human periapical lesions in relation to histopathological diagnosis, clinical features and lesion volume: An ex vivo study. **International Endodontic Journal**, v. 57, n. 12, p. 1829-1847, 2024.

WANG, Liu *et al.* The potential roles of T cells in periapical lesions. **Journal of Endodontics**, v. 48, n. 1, p. 70-79, 2022.

WEBER, Manuel *et al.* Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, p. 385-394, 2018.

WEN, Yuan-Hao *et al.* The immune landscape in apical periodontitis: from mechanism to therapy. **International Endodontic Journal**, v. 57, n. 11, p. 1526-1545, 2024.

ZHENG, Danping; LIWINSKI, Timur; ELINAV, Eran. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. **Cell Research**, v. 30, n. 6, p. 492-506, 2020.

ZOUALI, Moncef. The emerging roles of B cells as partners and targets in periodontitis. **Autoimmunity**, v. 50, n. 1, p. 61-70, 2017.

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação clínico-imagiológica e de características microscópicas com o perfil de mastócitos e com a densidade vascular em lesões apicais: um estudo imuno-histoquímico

Pesquisador: George Tácio de Miranda Candeiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52325521.9.0000.5049

Instituição Proponente: Instituto para o Desenvolvimento da Educação Ltda-IPADE/Faculdade

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.067.312

Apresentação do Projeto:

A polpa dentária é um tecido bem vascularizado e innervado, protegido do meio externo pela dentina e esmalte. Se exposta a agentes agressores a polpa reage através de um processo inflamatório, que pode resultar em necrose pulpar e formação de lesões periapicais crônicas (BRAZ-SILVA et al., 2019; SILVA et al., 2007). As lesões apicais de granuloma e cisto são patologias frequentes na clínica odontológica, geralmente assintomáticas, são percebidas em exames radiográficos de rotina. Clínica e radiograficamente, apresentam características semelhantes, sendo o diagnóstico diferencial realizado através de exame histopatológico (BNIC et al., 2018; LOPES, HÉLIO; SIQUEIRA, 2015). Histologicamente o granuloma é considerado uma massa de tecido granulomatoso crônico, correspondente a uma proliferação fibroangioblástica, com presença de linfócitos, plasmócitos, mastócitos (MCs) e macrófagos circundados por uma cápsula fibrosa. Enquanto o cisto é definido como uma cavidade patológica revestida externamente por um tecido fibroso e internamente por epitélio oriundo dos restos epiteliais de Malassez, cujo conteúdo pode ser líquido ou pastoso (LEONARDI; GIOVANINI; SUSIMARA, 2011; PEIXOTO; PEIXOTO, 2012;

Endereço: Rua José Adolfo Gurgel, 133
 Bairro: Cozô CEP: 66.190-060
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3285-6668 Fax: (85)3285-6668 E-mail: tc@christus.com.br

Continuação do Parecer: 5.087.312

SANTOS et al., 2006). Os mastócitos são células secretoras do sistema imune, multifuncionais, derivadas da medula óssea que residem no tecido conjuntivo, apresentam um grande número de grânulos em seu citoplasma, que liberam substâncias importantes para ação biológica nos mecanismos de defesa imunológica e lesão tecidual (CORREIA; MEDRADO, 2013; NOGUEIRA et al., 2016; SANTOS et al., 2010). Congregam um padrão ao redor de pequenos vasos sanguíneos, linfáticos, terminações nervosas e glândulas produtoras de muco (BERGAMINI, 2019; NOGUEIRA et al., 2016; SANTOS et al., 2010; SETHI et al., 2015). Por serem encontrados principalmente em região perivascular misturado ao infiltrado celular inflamatório e associado ao tecido conjuntivo fibroso, sugere-se uma relação funcional entre MCs, células inflamatórias e formação de tecido fibroso, pela produção de ácido hialurônico, heparina e triptase; aumento da vascularização e da permeabilidade de pequenos vasos sanguíneos em lesões periapicais através da liberação de histamina, contribuindo para seu desenvolvimento e expansão, e portanto relacionados ao processo de angiogênese (LIMA et al., 2011). Ainda não se tem certeza se os mastócitos são a favor ou contra o crescimento das lesões periapicais, sabe-se que desempenham papel importante na angiogênese, havendo a necessidade de mais estudos (KOUHSOLTANI et al., 2015). Diante disto, este estudo tem como objetivo geral abordar o papel destas células na proliferação de vasos sanguíneos em lesões císticas e granulomas. São objetivos específicos estabelecer a topografia tecidual dos mastócitos, avaliar imuno-histoquimicamente a expressão e a localização dos mastócitos, verificar a densidade de mastócitos e microvasos em granuloma e cisto periapical.

I

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação clínico-imagiológica e de características microscópicas com o perfil de mastócitos e com a densidade vascular em lesões apicais do tipo granuloma e cisto.

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, 133
 Bairro: Coab CEP: 66.190-000
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3285-6668 Fax: (85)3285-6668 E-mail: fo@christus.com.br

Continuação do Parecer: S.067.312

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O tratamento proposto está sujeito aos seguintes riscos e intercorrências: dor, sangramento e inchaço pós-operatório.

No entanto, cada procedimento cirúrgico será realizado por profissional capacitado e todos os pacientes serão medicados e receberão orientações pós-operatórias, bem como serão acompanhados pelo pesquisador responsável.

Benefícios:

Os benefícios diretos aos pacientes residem na possibilidade da remoção de focos de infecção que não foram solucionados com os tratamentos mais conservadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRABALHO DE PESQUISA

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PRESENTES

Recomendações:

SEM RECOMENDAÇÕES

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SEM PENDENCIAS

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1745342.pdf	04/10/2021 10:51:22		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_anuencia.jpeg	04/10/2021 10:44:40	George Tácio de Miranda Candeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mastocitos.docx	13/07/2021 20:31:15	George Tácio de Miranda Candeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto_mastocitos_gustavo.docx	13/07/2021 20:29:28	George Tácio de Miranda Candeiro	Aceito

Endereço: Rua João Adolfo Gugel, 133

Bairro: Cocó

CEP: 60.190-060

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3265-6668

Fax: (85)3265-6668

E-mail: fc@christus.com.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 5.067.212

Investigador	projeto_mastocitos_gustavo.docx	13/07/2021 20:29:28	George Tácio de Miranda Candeiro	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_mastocitos.docx	13/07/2021 20:27:34	George Tácio de Miranda Candeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 27 de Outubro de 2021

Assinado por:

OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, 133
Bairro: Cocó CEP: 60.190-060
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3265-6668 Fax: (85)3265-6668 E-mail: fo@christus.com.br