

Herpesvírus em infecções endodônticas

Herpesviruses in endodontic infections

José Claudio Provenzano

Mestre em Endodontia

Professor de Endodontia da FO/Unesa

Julio Cezar Machado de Oliveira

Doutor em Microbiologia pela UFRJ

Coordenador Adjunto do Curso de Mestrado em Odontologia da Unesa

Resumo

Infecções por vírus são comuns na cavidade oral e estima-se que mais de 90% da população humana apresentam infecção viral oral em algum momento de suas vidas. Até pouco tempo atrás, a identificação de vírus era onerosa e laboriosa, mas, com o advento de métodos mais simples, sensíveis e específicos, como as técnicas moleculares, ficou mais fácil e rápida a identificação de vírus em diversos quadros patológicos. Estudos recentes têm detectado Herpesvírus em doenças periodontais e em lesões perirradiculares de origem endodôntica, mas sem que fosse definido um papel claro destes microrganismos nestas patologias. Estudos adicionais são necessários para estabelecer o papel destes e de outros vírus na patogênese de doenças da cavidade oral.

Palavras-chave: lesões perirradiculares; herpesvírus; infecção endodôntica; periodontite.

Abstract

Virus infections are common in the oral cavity, and it's estimated that over 90% of the human population presents oral viral infection at some point in their lives. Not so long ago the identification of virus was costly and laborious, but with the advent of the most simple, sensitive and specific methods, such as molecular techniques, the viruses identification has become quicker and easier in several pathologies. Recent studies have found herpesvirus in periodontal diseases and periradicular endodontic lesions, but it's not clear yet the role of these microorganisms in such diseases. Additional studies are needed to establish the role of these and other viruses in the pathogenesis of oral cavity diseases.

Keywords: apical periodontitis lesions; herpesviruses; endodontic infection; periodontitis.

Introdução

A cavidade oral constitui um ambiente complexo com numerosas variações anatômicas e superfícies diversas, densamente colonizadas por microrganismos. Nos diferentes sítios passíveis de colonização microbiana são encontradas condições peculiares de textura e composição química superficial, tensão de oxigênio, oferta de nutrientes, pH e fatores imunológicos do hospedeiro, que propiciam condições favoráveis a uma gama extremamente diversa de microrganismos potencialmente colonizadores. Devido também a sua característica primária como porta de entrada de nutrientes para o hospedeiro, a cavidade oral recebe constantemente uma grande variedade de microrganismos que podem apenas transitar ou estabelecer-se neste ambiente. A presença de bactérias como principal agente etiológico em infecções endodônticas é incontestável, sendo diversas espécies já identificadas, tanto por métodos de cultura como por métodos moleculares (23). Porém o papel e a participação de vírus em infecções endodônticas ainda permanece pouco explorado.

Infecções por vírus são comuns na cavidade oral e estima-se que mais de 90% da população humana apresenta infecção viral oral em algum momento de suas vidas. Estas infecções virais produzem quadros patológicos variados, sendo que os relatos da literatura geralmente se limitam às alterações das mucosas orais (lábios, bochecha, língua e seu assoalho, palato e gengivas) (15).

A Família *Herpesviridae*

Esta família de vírus frequentemente recebe a denominação de *Herpetoviridae* (25), sendo uma de suas características mais marcantes a infecção permanente do hospedeiro, isto é, a partir de uma infecção primária segue-se um período de latência e recidivas que variam de um hospedeiro para o outro. A subfamília *Alphaherpesvirinae* abrange as espécies mais comumente envolvidas em infecções orais, ou seja, as espécies Herpesvírus humano tipo 1 (HHV-1 ou vírus do Herpes simplex do tipo 1 – HSV1), Herpesvírus humano tipo 2 (HHV-2 ou vírus do Herpes simplex do tipo 2 – HSV2) e o Herpesvírus humano tipo 3 (HHV-3 ou vírus da Varicela-Zoster - VZV), espécies estas associadas às lesões vesículo-bolhosas na região perioral, lábios e mucosa oral. A subfamília *Gammapherpesvirinae* abrange o Herpesvírus humano tipo 4 (HHV-4 ou vírus Epstein-Barr - EBV) e o Herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8 ou Herpesvírus do Sarcoma de Kaposi - KSHV), ambos fortemente associados à carcinogênese. O

Herpesvírus humano tipo 5 (HHV-5 ou Citomegalovírus Humano - HCMV), o Herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6 ou Roseolovírus) e o Herpesvírus humano tipo 7 (HHV-7), pertencem à subfamília *Betaherpesvirinae*, tendo sido mais associados a patologias brandas quando ocorrendo em pacientes imunocompetentes (7).

Apesar de amplamente disseminados na população e de estarem associados a lesões que causam desconforto, mas consideradas benignas, as espécies HSV1, HSV2, EBV e KSHV têm sido associadas também à etiologia de vários tipos de cânceres como o carcinoma oral escamoso, carcinoma naso-faríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma não-Hodgkin, o sarcoma de Kaposi, entre outros, sendo também toda a família *Herpesviridae* associada à possível e imprevisível ocorrência de hepatite viral fulminante (7).

Revisão da Literatura

Os principais vírus associados a patologias orais são da família *Herpesviridae* (25), mas outras espécies virais também são agentes etiológicos de alterações patológicas orais como os vírus Cocksackie do grupo A, o vírus da febre aftosa, o vírus do sarampo, o vírus da caxumba, os Papilomavírus e o *Molluscum contagiosum* (15).

Estudos para identificações de vírus demandavam técnicas bastante complexas até algumas décadas atrás o que dificultava sobremaneira os estudos com estes patógenos. Todavia, o advento das técnicas moleculares para a detecção de seqüências genômicas, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), técnicas estas que dispensam o cultivo para a detecção do micror-

ganismo ou partícula viral, tem propiciado a proliferação de vários resultados associando a presença de vírus a uma série de patologias que outrora eram denominadas idiopáticas, assim como a observação de que várias espécies virais estão associadas a infecções bacterianas e processos neoplásicos (13, 15).

PARRA & SLOTS (15) realizaram o primeiro estudo para a detecção de vírus em infecções periodontais através de um método que mantém a elevada especificidade da PCR convencional, mas obtém uma maior sensibilidade: a nested-PCR. Desta forma, estes autores pesquisaram a presença do Citomegalovírus Humano (HCMV), do vírus Epstein-Barr (EBV), do vírus do Herpes Simplex (HSV) e de Papilomavírus (HPV) em amostras provenientes de bolsas periodontais e de sulcos gengivais com gengivite. Em 78% das amostras foi detectado o genoma de pelo menos uma das espécies virais analisadas. O HCMV foi identificado em 60% das amostras, o EBV em 30%, o HSV em 20% e o HPV em 17%. Foi observada a co-infecção por mais de um vírus em 40% das amostras com periodontite. Por outro lado, as amostras provenientes de sítios onde havia apenas gengivite só mostraram a presença de vírus em 31% dos casos, todos HCMV.

Um grupo relativamente extenso de pesquisadores tem se empenhado em estudar a correlação entre Herpesvírus e doença periodontal. TING *et al.* (28) detectaram seqüências genômicas de Herpesvírus no fluido cervical gengival de adultos com lesão periodontal. Como estes vírus podem exercer um papel imunossupressor, os autores su-

gerem que Herpesvírus podem facilitar a colonização por patógenos bacterianos nos sítios em que se localizam. Estudos anteriores já haviam identificado inclusões citoplasmáticas e nucleares semelhantes a vírus em células inflamatórias gengivais em pacientes com periodontite agressiva localizada. Neste estudo, os autores também observaram que a espécie bacteriana *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente denominada *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) tende a ser mais prevalente em amostras mostrando atividade de replicação viral de HCMV do que nas amostras onde este vírus estava latente. Desta forma os achados parecem consistentes com a noção de que a infecção periodontal por Herpesvírus e possivelmente pela ativação do HCMV constitui um importante fator na etiopatogenia da periodontite agressiva localizada.

SLOTS *et al.* (27) relatam a associação positiva entre a espécie bacteriana *Dialister pneumosintes* e a profundidade, gravidade, de bolsas periodontais em periodontites ativas. Os autores observaram a correlação entre a atividade de HCMV e esta espécie bacteriana, sugerindo que tanto a bactéria quanto este vírus afetam a perda óssea decorrente da doença periodontal. Os autores sugerem que o HCMV facilita a proliferação do *D. pneumosintes* e a subsequente progressão da doença periodontal e que estudos adicionais das interações entre Herpesvírus e bactérias podem apresentar grandes novidades para o delineamento de importantes aspectos na etiopatogenia da doença periodontal.

Doenças associadas aos Herpesvírus exibem elevados índi-

ces de morbidade e mortalidade nos pacientes infectados com o HIV. A periodontite geralmente segue um curso mais dramático e refratário nos pacientes HIV-positivos e CONTRERAS *et al.* (2) observaram que estes pacientes apresentam uma maior incidência de co-infecção viral nas bolsas periodontais do que os pacientes HIV-negativos. Neste estudo também foi observado que os pacientes HIV-positivos apresentaram uma maior incidência de infecção por EBV-2 e HHV-6 que o resto da população (2).

Vírus em Lesões Perirradiculares

As infecções endodônticas seguem um curso clínico bastante variado entre os diferentes pacientes. Em algumas situações a infecção permanece restrita ao sistema de canais radiculares, contida por um processo inflamatório crônico contíguo aos forames do dente envolvido. Em outros casos se observa uma rápida progressão da infecção, partindo do sistema de canais radiculares para os espaços perirradiculares e eventualmente alcançando estruturas mais distantes ao dente envolvido (6, 24). Vários estudos foram conduzidos com o intuito de se estabelecer uma correlação entre as espécies microbianas presentes nas infecções endodônticas e a característica do quadro perirradicular associado. Um número bastante diversificado de espécies microbianas já foi detectado em infecções endodônticas e dentre estas espécies, algumas têm sido associadas aos quadros perirradiculares agudos, mais invasivos (8, 9, 10). Entretanto os resultados destes estudos já foram contestados em outros estudos posteriores, isto é, ainda

não foi possível estabelecer que a presença de determinado patógeno induz a quadros mais graves de infecções endodônticas (14, 24). Por outro lado, apesar de também não haver estudos que correlacionem a capacidade imunológica do paciente com a gravidade do quadro endodôntico observado, já foi estabelecido que vírus podem prejudicar a resposta imunológica e favorecer infecções bacterianas, assim como deficiências imunológicas podem estar associadas à característica genômicas do paciente (5, 17).

Teoricamente, vírus podem ter acesso à região perirradicular através de canais radiculares expostos à cavidade oral ou a partir de periodontites. Uma infecção viral na região perirradicular pode facilitar a destruição tecidual diretamente através da lise de fibroblastos e outras células, da indução de mecanismos de hiperssensibilidade, da ativação de células citolíticas CD8⁺ ou pela imunossupressão que permitiria um agravamento da agressão bacteriana (16). De fato, já foi observado que a infecção de células imunológicas por vírus pode facilitar a progressão da infecção bacteriana em infecções periodontais (3, 4, 12, 16). Os Herpesvírus não parecem infectar neutrófilos polimorfonucleares localizados em bolsas periodontais, mas CONTRERAS *et al.* (5) relataram que o HCMV associado à periodontite infecta principalmente monócitos e macrófagos e o EBV-1 infecta linfócitos B.

RIDER *et al.* (18) realizaram um ensaio imunohistoquímico com espécimes provenientes de cistos perirradiculares para a detecção de vírus associados a estas lesões. Os autores analisaram 20 espécimes para pesqui-

sar a presença do HSV-1, HSV-2 e do HPV e não encontraram evidências destes vírus em nenhum dos casos. É um achado compatível com os anteriores que não detectaram microrganismos na maioria destes cistos (24).

Por sua vez, HELING *et al.* (11) utilizaram o método da PCR para detectar o DNA do HSV em polpas inflamadas e em lesões perirradiculares associadas a infecções endodônticas de 46 pacientes e também não encontraram o genoma do HSV em nenhuma das amostras. Estes autores não pesquisaram a presença de outros Herpesvírus nas amostras.

SABETI *et al.* (19) observaram que a infecção ativa por HCMV e EBV quando presentes em lesões perirradiculares crônicas tendem a propiciar a agudização destes quadros para lesões sintomáticas. Da mesma forma, SLOTS *et al.* (26), assim como SABETI *et al.* (19), mostraram que a presença do HCMV está fortemente correlacionada com lesões perirradiculares sintomáticas, sendo a multiplicação viral do HCMV detectada em 100% dos casos sintomáticos analisados (25 casos) e em apenas 37% dos casos assintomáticos. Os autores sugerem que o HCMV pode contribuir para o quadro sintomático das lesões perirradiculares pela indução que este vírus faz para liberação de citocinas pró-inflamatórias ou, pelo seu caráter imunossupressivo, facilitar o aumento da virulência de patógenos bacterianos.

SABETI & SLOTS (20) analisaram a co-infecção entre bactérias e vírus em lesões perirradiculares. Os autores coletaram as amostras a partir de cirurgias para realização de apicectomia em 34 casos de lesões perirra-

diculares. Dos 34 casos, 20 mostraram a presença concomitante de HCMV e EBV, 7 casos mostraram apenas a presença de HCMV e um caso apenas a presença de EBV. Os autores também observaram uma correlação entre o tamanho das lesões e a presença dos Herpesvírus, assim como a correlação com casos sintomáticos. Concluiu-se que a maior parte das lesões perirradiculares albergavam Herpesvírus e que estes em conjunção com bactérias patogênicas poderiam levar a quadros mais agressivos de lesões perirradiculares.

Recentemente, foi analisado, através de imunohistoquímica, a presença de HCMV e EBV em lesões perirradiculares assintomáticas. Dos 35 pacientes envolvidos no estudo, em 15 amostras foram detectados estes Herpesvírus. A análise histopatológica não mostrou correlação entre a

presença de HCMV ou EBV com um tipo específico de lesão perirradicular, porém a presença do HCMV foi mais freqüente em pacientes HIV positivos. Já a presença do EBV em pacientes HIV positivos não mostrou diferença estatística significativa quando comparado com pacientes HIV negativos (22).

ANDRIC *et al.*, em 2007, analisaram a presença do HCMV em cistos odontogênicos de origem inflamatória e não-inflamatória (ceratocistos), sendo em ambos os tipos o HCMV foi encontrado na parede cística. Os resultados deste estudo parecem corroborar em parte os achados de SABETI & SLOTS (20), quando mostram a presença deste Herpesvírus em mais da metade das amostras destas lesões perirradiculares, com uma freqüência mais elevada associada aos quadros

sintomáticos prévios. Entretanto, estes autores relataram que a presença do HCMV era mais freqüente nos casos que apresentavam fístula do que nos casos com inflamação aguda no momento da coleta. Os autores concluíram que apesar da presença do HCMV ser um achado comum na parede de cistos odontogênicos, isto não prova que estes vírus afetem a patogênese destas lesões (1).

Conclusão

Ainda são necessários mais estudos relacionados à família Herpesvírus e à patogênese de lesões perirradiculares. Embora estes vírus tenham sido detectados freqüentemente em lesões perirradiculares através de diversos métodos, papel destes vírus no desenvolvimento das lesões endodônticas ainda necessita de estudos conclusivos. 

Referências Bibliográficas

1. ANDRIC, M., MILASIN, J., JOVANOVIC, T. *et al.* Human cytomegalovirus is present in odontogenic cysts. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 22, p. 347-351, 2007.
2. CONTRERAS, A., MARDIROSSIAN, A., SLOTS J. Herpesviruses in HIV-periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v. 28, n. 1, p. 96-102, 2001.
3. CONTRERAS, A., SLOTS, J. Active cytomegalovirus infection in human periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 13 n. 4, p. 225-230, 1998.
4. CONTRERAS, A., SLOTS, J. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 11, n. 6, p. 381-386, 1996.
5. CONTRERAS, A., ZADEH, H. H., NOWZARI, H. *et al.* Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 14, n. 4, p. 206-212, 1999.
6. DAHLÉN, G. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal endodontic lesions. *Periodontol. 2000*, v. 28, p. 206-239, 2002.
7. FIELDS, B. N., KNIPE, D. M., HOWLEY, P. M. [eds]. *Fields Virology*. 3ª ed., EUA: Lipincott Williams & Wilkins, 1996.
8. GOMES, B. P. F. A., LILLEY, J. D., DRUCKER, D. B. Associations of endodontic symptoms and signs with particular combinations of specific bacteria. *Int. Endod. J.*, v. 29, n. 2, p. 69-75, 1996.
9. GRIFFEE, M. B., PATTERSON, S. S., MILLER, C. H. *et al.* The relationship of *Bacteroides melaninogenicus* to symptoms associated with pulpal necrosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 50, n. 5, p. 457-461, 1980.
10. HAAPASALO, M., RANTA, H., RANTA, K. *et al.* Black-pigmented *Bacteroides* spp in human apical periodontitis. *Infect. Immun.*, v. 53, n. 1, p. 149-153, 1986.
11. HELING, I., MORAG-HEZRONI, M., MARVA, E. *et al.* Is herpes simplex virus associated with pulp/periapical inflammation? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 91, n. 3, p. 359-361, 2001.
12. KAMMA, J. J., CONTRERAS, A., SLOTS, J. Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v. 28, n. 9, p. 879-885, 2001.
13. KHANNA, R., BORROWS, S. R., MOSS, D. J. Immune regulations in Epstein-Barr virus-associated diseases. *Microbiol. Rev.*, v. 59, n. 3, p. 387-405, 1995.
14. MACHADO DE OLIVEIRA, J. C., SIQUEIRA JR., J. F., ALVES, G. B. *et al.* Detection of *Porphyromonas endodontalis* in infected root canals by 16S rRNA gene-directed polymerase chain reaction. *J. Endod.*, v. 26, n. 2, p. 729-732, 2000.
15. MARSH, P., MARTIN, M. V. *Oral microbiology*. 4ª ed., Inglaterra: Wright, 2000.
16. PARRA, B., SLOTS, J. Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 11, n. 5, p. 289-293, 1996.
17. QURESHI, S. T., SKAMENE, E., MALO, D. Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 5, n. 1, p. 36-47, 1999.
18. RIDER, C. A., RUPKALVIS, R., MILLER, A. S. *et al.* Search for evidence of three viral agents in radicular (periapical) cysts with immunohistochemistry. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 80, n. 1, p. 87-91, 1995.

19. SABETI, M., SIMON, J. H., SLOTS, J. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus are associated with symptomatic periapical pathosis. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 18, n. 5, p. 327-328, 2003.
20. SABETI, M., SLOTS, J. Herpesviral-bacterial coinfection in periapical pathosis. *J. Endod.*, v. 30, n. 2, p. 69-72, 2004.
21. SABETI, M., VALLES, Y., NOWZARI, H. et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA transcription in endodontic symptomatic lesions. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 18, n. 2, p. 104-108, 2003. *Erratum in: Oral Microbiol. Immunol.*, v. 20, n. 5, p. 322, 2005.
22. SABOIA-DANTAS, C. J., COUTRIN DE TOLEDO, L. F., SAMPAIO-FILHO, H. R. et al. Herpesviruses in asymptomatic apical periodontitis lesions: an immunohistochemical approach. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 22, n. 5, p. 320-325, 2007.
23. SIQUEIRA JR., J. F., RÔÇAS, I. N. Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: Part 2 – redefining the endodontic microbiota. *J. Endod.*, v. 31, n. 7, p. 488-498, 2005.
24. SIQUEIRA JR., J. F. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 94, n. 3, p. 281-293, 2002.
25. Slots J, Contreras A. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontol Res* v. 35, n. 1, p. 3-16, 2000.
26. SLOTS, J., NOWZARI, H., SABETI, M. Cytomegalovirus infection in symptomatic periapical pathosis. *Int. Endod. J.*, v. 37, n. 8, p. 519-524, 2004.
27. SLOTS, J., SUGAR, C., KAMMA, J. J. Cytomegalovirus periodontal presence is associated with subgingival *Dialister pneumosintes* and alveolar bone loss. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 17, n. 6, p. 369-374, 2002.
28. TING, M., CONTRERAS, A., SLOTS, J. Herpesvirus in localized juvenile periodontitis. *J. Periodontol. Res.*, v. 35, n. 1, p. 17-25, 2000.

Recebido em: 28/08/2008
Aprovado em: 26/09/2008

Julio Cezar Machado de Oliveira
Rua José Veríssimo, 36/103 – Méier
Rio de Janeiro/RJ – CEP: 20720-180
E-mail: juliocm_oliveira@yahoo.com.br