



IMUNOLOGIA DA PERIODONTITE CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA¹

Recebido em 23/04/2012, aceito em 20/06/2012

Priscilla Farias Naiff², Patrícia Puccinelli Orlandi³ e Maria Cristina dos Santos⁴

Resumo

A periodontite é uma doença infecciosa e inflamatória que acomete os tecidos de proteção e suporte dos dentes. Origina-se de inflamação gengival e leva à reabsorção do osso que fica ao redor das raízes dentárias. A evolução deste processo pode ocasionar a perda dentária, dependendo do nível de perda óssea atingido. O fator etiológico primário é a infecção por bactérias periodontopatogênicas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia* e *Eikenella corrodens*. Além destas, outras bactérias também estão associadas à periodontite, porém em menor grau. O fator microbiológico pode ser agravado pela má higiene bucal e hábitos nocivos à saúde como o tabagismo. Fatores e doenças sistêmicas, como o diabetes, HIV, desordens imunológicas e gravidez também podem interferir na condição periodontal e vice-versa. As bactérias periodontopatogênicas secretam produtos como enzimas, endo e exotoxinas que, dependendo da susceptibilidade e resposta imunológica do hospedeiro, provocarão danos maiores ou menores ao periodonto. Até o presente, o diagnóstico da periodontite é clínico, fato que permite apenas a avaliação pregressa da doença. Estudos recentes sugerem o desenvolvimento de técnicas que permitam o diagnóstico das fases ativas da periodontite além da identificação do risco ao seu desenvolvimento. O presente trabalho objetiva revisar em banco de dados de pesquisa odontológica (1979-2012), aspectos imunológicos da periodontite crônica associada ao seu perfil microbiológico, por se tratar de uma das doenças periodontais mais prevalentes e causadoras de edentulismo em diversas civilizações.

Palavras-chave: periodontite crônica, biofilme, células inflamatórias, citocinas, imunoglobulinas.

Abstract

Periodontitis is an infectious and inflammatory disease that affects the protective and support tissue of the teeth. It originates from gingival inflammation and leads to resorption of bone that surrounds the tooth roots. The evolution of this process can lead to tooth loss, depending on the level of bone loss reached. The primary etiologic factor is infection by periodontopathic bacteria as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia* and *Eikenella corrodens*. Besides these, other bacteria are also associated with periodontitis, but to a lesser degree. The microbiological factors may be aggravated by poor oral hygiene and habits harmful to health as smoking. Factors and systemic diseases such as diabetes, HIV, immune disorders, and pregnancy

¹ Parte da dissertação de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

² Professora do Curso de Odontologia - Escola Superior de Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, UEA, Av. Carvalho Leal, 1.777, Cachoeirinha, Edifício Adriano Jorge, Manaus, Amazonas, Brasil.

³ Pesquisadora do Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane, FIOCRUZ Amazônia, Rua Teresina, 476, Adrianópolis, Manaus, Amazonas, Brasil.

⁴ Professora Associada, Laboratório de Imunologia, Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas, UFAM, Av. Gal. Rodrigo Octávio, 3.000, Coroado II, Manaus, Amazonas, Brasil. e-mail: mcsantos@ufam.edu.br.

can also affect the periodontal condition and vice versa. The periodontopathogenic bacterias secrete products such as enzymes, endo-and exotoxins that depending on the susceptibility and host immune response will cause major or minor damage to the periodontium. To date, diagnosis of periodontitis is clinical, a fact which only allows the evaluation of previous disease. Recent studies suggest the development of techniques for the diagnosis of active phases of periodontitis in addition to identifying the risk to their development. This paper aims to review in the dental research database (1979-2012), the immunology of chronic periodontitis tying to its microbiological profile, because it is one of the major prevalent periodontal diseases that lead to edentulism in many civilizations

Key-words: chronic periodontitis, biofilm; inflammatory cells, cytokines, immunoglobulins.

1. Introdução

A periodontite crônica é uma das doenças periodontais mais frequentes. Esta enfermidade acomete principalmente indivíduos adultos com má higiene bucal e sua prevenção evita a perda dentária futura além do agravo de doenças sistêmicas que podem estar associadas à periodontopatias.

Até o presente, a periodontite tem seu diagnóstico basicamente direcionado por parâmetros clínicos e história da doença. Frequentemente, esse diagnóstico só é estabelecido a partir do momento em que já há dano e perda tecidual instalada.

Os micro-organismos associados à periodontite podem variar dependendo de diferentes fatores, por exemplo, classificação e gravidade da doença periodontal.

A identificação da microbiota responsável pela manifestação das periodontopatias é de extrema importância, pois precede a adoção de medidas eficazes na prevenção e tratamento das doenças periodontais. Além disso, a associação desta microbiota a biomarcadores imunológicos como citocinas, leucócitos, linfócitos, anticorpos, dentre outros, encontrados em pacientes com e sem periodontite constitui forma eficaz de se avaliar o risco individual, diagnosticar, traçar prognóstico mais fidedigno e auxiliar no tratamento das diversas formas da doença, além de avaliar o resultado da terapia periodontal.

Com bases nessas evidências, o presente trabalho teve por objetivo revisar artigos da literatura dos últimos trinta e três anos (1979-2012) relacionados com periodontite crônica.

2. Metodologia da revisão de literatura

A revisão da literatura sobre a Imunologia da periodontite crônica foi realizada com base nos bancos de dados eletrônicos que disponibilizam publicações de pesquisas odontológicas (LILACS, MEDLINE, Periódicos da CAPES). O período destas publicações foi de janeiro de 1979 a março de 2012, utilizando as seguintes palavras-chave: Português - periodontite crônica, biofilme, células inflamatórias, citocinas, imunoglobulinas, ou em Inglês - chronic periodontitis, biofilm, inflammatory cells, cytokines, immunoglobulins.

Vale ressaltar que não foram encontradas referências nos meses de janeiro a março de 2012 sobre imunologia da periodontite crônica.

3. Revisão de literatura

O epitélio bucal é uma barreira física que interage com micro-organismos periodontais e promove mecanismos de defesa iniciais por meio de peptídeos antimicrobianos (CHUNG et al., 2004; SHELBURNE et al., 2005). Os patógenos que conseguem ultrapassar esta barreira, em condições normais de imunocompetência do organismo, são extensamente combatidos pelo sistema imune por meio de diferentes estratégias de defesa, como aquela mediada por células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) (DEAS, MACKAY e MCDONNELL, 2003; KANTARCI, OYAIZU e VAN-DYKE, 2003).

De acordo com Socransky e colaboradores (1998) as bactérias que geralmente estão associadas à doença periodontal são, em sua maioria, gram-negativas anaeróbias estritas ou facultativas:

Aggregatibacter actinomycetemcomitans,
Porphyromonas gingivalis,
Tannerella forsythia,
Prevotella intermedia,
Prevotella nigrescens,
Fusobacterium



nucleatum, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Parvimonas micra*, *Treponema denticola*, *Selenomonas sputigea*, *Eubacterium* sp., e algumas espécies de espiroquetas.

Em 2002, Mombelli, Casagni e Madianos fizeram uma revisão sistemática onde avaliaram 33 estudos que forneciam dados microbiológicos tanto de indivíduos portadores de periodontite agressiva como de periodontite crônica. Os autores concluíram que a presença ou não dos patógenos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e *Campylobacter rectus* não poderiam servir como forma de distinção entre indivíduos com periodontite crônica ou agressiva.

A resposta imunológica primária na periodontite ocorre após a colonização do sulco gengival por patógenos periodontais. Os periodontopatógenos estimulam, dentre outros mediadores inflamatórios, a produção de citocinas (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α) e quimiocinas (CXCL-1, CXCL-8, CCL-5) pelo epitélio gengival, que resulta na expressão de moléculas de adesão, aumento na permeabilidade dos capilares gengivais e quimiotaxia de neutrófilos do epitélio juncional para o sulco gengival. Esta resposta inicial, com a produção de citocinas e quimiocinas específicas, promove a migração de um infiltrado inflamatório composto por células T perivasculares e monócitos para o tecido conjuntivo (FORD, GAMONAL e SEYMOUR, 2010).

Caso a resposta imunológica celular não consiga controlar a infecção, ocorre o recrutamento de células B que se diferenciam em plasmócitos. Os plasmócitos produzem imunoglobulinas (anticorpos) que podem conferir proteção aos tecidos periodontais, controlando o processo infeccioso, ou ainda, induzir efeitos deletérios, que levam à destruição do tecido conjuntivo, promovendo reabsorção do osso alveolar. A efetividade dessa resposta varia entre indivíduos e demonstra importância na determinação da susceptibilidade à doença (FORD, GAMONAL e SEYMOUR, 2010).

Atualmente está bem estabelecida a relação entre a progressão da periodontite e diversos fatores, como: a presença do patógeno periodontal, altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ e TNF- α), MMP e PGE2,

além de baixos níveis de citocinas inibitórias do processo inflamatório (IL-10), TGF- β e inibidores teciduais das MMP (TIMP) (FORD, GAMONAL e SEYMOUR, 2010; ANDRUKHOV et al., 2011).

A rede de citocinas na periodontite ainda não está completamente estabelecida. Numerosas citocinas estão envolvidas nessa rede e participam da fisiopatologia dessa doença. A evidência mais consistente de rede de citocinas na periodontite é a da existência daquela formada pela IL-1 β , TNF- α , IL-6 e RANK-L. Estudos mais recentes elucidam a participação da citocina anti-inflamatória IL-10, na periodontite (PRESHAW e TAYLOR, 2011). Há evidências de que citocinas como IL-32, 33 e 37 também atuam no processo da doença (ANDRUKHOV et al., 2011).

A susceptibilidade e extensão da destruição tissular parecem ser determinadas pelo complexo equilíbrio das citocinas produzidas pela presença de inúmeras associações entre micro-organismos periodontais (FORD, GAMONAL e SEYMOUR, 2010).

Quando a resposta do hospedeiro se exagera, pode levar ao dano tecidual, causando perda de suporte periodontal. O estudo dos mediadores inflamatórios associados à doença periodontal, pelos métodos imunológicos ou bioquímicos, permite a avaliação da resposta do hospedeiro frente a essa doença (KINNEY, RAMSEIER e GIANNOBILE, 2007).

Fontes de amostras potenciais incluem saliva, fluido crevicular gengival (FCG), células do sulco gengival, soro sanguíneo e células sanguíneas. Geralmente a fonte mais utilizada é o fluido gengival e, em menor grau, a saliva. No fluido gengival é possível caracterizar os mediadores de inflamação de forma localizada (por sítio) e na saliva de forma generalizada (PAGE, 1992).

3.1. Participação das diferentes linhagens de células da Imunidade Inata na Periodontite

As células epiteliais participam do início das respostas imunológicas adaptativas pela produção de citocinas e quimiocinas, induzindo a ativação e diferenciação das células dendríticas (DC) e dos linfócitos B e T (SCHLEIMER et. al., 2007). As células de Langerhans são as células dendríticas imaturas melhor caracterizadas, localizadas acima da camada basal das células epiteliais na mucosa

bucal (GIROLOMONI et. al., 2002). No seu estado imaturo, as células dendríticas são eficientes células capturadoras de antígenos, porém, quando migram para órgãos linfoides secundários, tornam-se maduras e passam a expressar moléculas coestimuladoras e de MHC de classe II as quais propiciam a apresentação de peptídeos, oriundos desses antígenos, às células T-naive (T_H0) diferenciando-as em células efetoras (STEINMAN, PACK e INABA, 1997).

Jotwani e colaboradores (2001) demonstraram que o número de células dendríticas imaturas ($CD1a^+$) ou células captadoras de antígenos aumenta significativamente no epitélio com periodontite quando comparado ao epitélio sem inflamação e, o número de células dendríticas maduras ($CD83^+$) ou células apresentadoras de antígenos aumenta na lâmina própria do tecido gengival, de pacientes com periodontite em relação à pacientes periodontalmente saudáveis.

O número de neutrófilos e a concentração de mediadores da inflamação também são maiores em sítios de periodontite, quando comparado aos sítios saudáveis. A relação entre o número de neutrófilos no fluido crevicular gengival e o diagnóstico de doença periodontal ativa foi reconhecida desde meados da década de 80 do século XX (MILLER, LAMSTER e CHASENS, 1984). No sulco gengival os neutrófilos formam uma barreira entre o epitélio e o biofilme (ATTSTRÖM e SCHROEDER, 1979) protegendo da invasão bacteriana o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente (HEMMERLE e FRANK, 1991).

Os neutrófilos são conhecidos como células de proteção ao periodonto. Desordens genéticas que levam a defeitos de adesão dos neutrófilos estão associadas à destruição periodontal localizada, rápida e progressiva (PAGE, 1992). Segundo Nussbaum e Shapira (2011) a neutropenia e deficiências relacionadas à quimiotaxia e fagocitose por neutrófilos (PMN), geralmente resultam em aumento no índice e gravidade de destruição periodontal. Deficiências quantitativas em geral são acompanhadas por destruição periodontal generalizada, enquanto os defeitos qualitativos frequentemente associam-se a periodontite localizada. Por outro lado, os neutrófilos também liberam produtos tóxicos (como colagenase ou citocinas pró-inflamatórias) que contribuem para a destruição dos tecidos de

suporte dos dentes (KANTARCI, OYAIZU e VAN-DYKE, 2003). O conhecimento e a compreensão da atividade dos neutrófilos no processo inflamatório e destruição tecidual na periodontite é essencial no reconhecimento de pacientes que apresentam números aumentados de PMN, demonstrando a correlação deste perfil celular com a presença e gravidade de doença periodontal ativa (BENDER, THANG e GLOGAUER, 2006).

A lesão periodontal precoce ou estável é constituída, principalmente, por macrófagos e células T, sugerindo que as citocinas T_H1 (principalmente $INF-\gamma$) são importantes no desenvolvimento dessa resposta, enquanto, a lesão periodontal avançada ou progressiva é caracterizada por células B e plasmócitos e dependentes de citocinas T_H2 (principalmente IL-4). O $INF-\gamma$ produzido pelas células T_H1 na lesão inicial pode participar da limitação da infecção, aumentando a atividade fagocítica dos neutrófilos e macrófagos. Quando há persistência do patógeno ou de seus antígenos no biofilme dental, a lesão não é contida (GEMMELL e SEYMOUR, 1994).

Os monócitos e macrófagos podem ser ativados por bactérias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, estimulando a secreção de mediadores pró-inflamatórios e de destruição tecidual (ZADEH, NICHOLS e MIYASAKI, 1999). Ao mesmo tempo, outro estudo propõe que *P. gingivalis* pode afetar a quimiotaxia e ativação de macrófagos pela inibição da proteína 1 (MCP-1, atualmente denominada de quimiocina CCL-2) (GEMMELL, MARSHALL e SEYMOUR, 1997). Isto sugere que os macrófagos promovem efeito protetor na lesão estável que acaba na lesão destrutiva avançada. *Porphyromonas gingivalis*, também demonstrou induzir a produção de IL-1 β preferencialmente pelas células B que por monócitos de pacientes com doença periodontal, sugerindo que a maior parte de IL-1 produzida na doença periodontal é de origem linfocítica e não macrófagica (GEMMELL et al., 1998).

3.2 Participação das diferentes linhagens de células da Imunidade Inata na Periodontite

Após o início da lesão periodontal, com o predomínio de células da imunidade inata como neutrófilos e fagócitos mononucleares, a doença

torna-se caracterizada por lesões compostas por células da imunidade adaptativa como linfócitos B e plasmócitos nos tecidos gengivais. Enquanto as células T são normalmente consideradas células T reguladoras na doença periodontal, está claro que as células B são responsáveis por funções além da produção de anticorpos. As células B também são células apresentadoras de antígenos que expressam antígenos em moléculas de MHC classe II e secretam uma variedade de citocinas (VAN DYKE, 2007). Berglundh, Donati e Zitzmann (2007) demonstraram evidências que subtipos de células B, incluindo as células B-1a (produtoras de imunoglobulinas naturais e ou autorreativas) e B-2 são encontradas na forma funcional nas lesões periodontais.

As células T reguladoras (T_{reg}) têm importante função imunorregulatória na patogênese da doença periodontal. Gemmell, Yamazaki e Seymour (2007) sugerem que essas células possuem relevante papel na homeostasia dos tecidos periodontais e estão envolvidas tanto nos processos de destruição quanto de reparo nos tecidos gengivais durante a periodontite crônica.

Alguns estudos indicam que a resposta imunológica celular mediada por células T, também tem importante papel na progressão da doença periodontal e destruição tecidual. As células T e seus produtos têm demonstrado ocasionar perda do tecido de suporte dentário durante diferentes estágios da progressão do processo inflamatório, em diversos estudos utilizando animais (GEMMELL, YAMAZAKI e SEYMOUR, 2002; GAFFEN e HAJISHENGALLIS, 2008).

Acreditava-se que a resposta imunológica na doença periodontal era controlada pelo efeito em rede das células T auxiliares (T_H1 e T_H2). As citocinas T_H1 (IL-2 e IFN- γ) promovem a imunidade mediada por células, enquanto, a citocina T_H2 (IL-4) suprime as respostas mediadas por células e aumenta a imunidade humoral. Recentemente, um novo subtipo de célula T auxiliar, a célula T_H17 , caracterizada pela produção de IL-17 (IL-17A e IL-17F), foi descrita. As células T_H17 podem ter efeito destrutivo ou protetor nos tecidos com doença periodontal (FORD, GAMONAL e SEYMOUR, 2010). Segundo Cardoso e colaboradores (2009) e Ford, Gamonal e Seymour (2010), a doença periodontal é causada por uma resposta imunológica exagerada do hospedeiro contra

bactérias peridontopatogênicas. Estas bactérias são capazes de ativar, em análises de fluido crevicular gengival além de biópsias ósseas e gengivais, populações de células T_H1 , e principalmente, T_H17 , produzindo IL-17 (que parece estar relacionada com o receptor ativador de NF κ B ligante, RANK-L, que promove a reabsorção óssea). As T_H17 são populações celulares com potencial extremamente inflamatório. A diferenciação das células T_H17 ainda gera dúvidas no meio científico, mas sugere-se que há presença de TGF- β , em conjunção com citocinas inflamatórias como a IL-6, gerando este padrão celular. Além disso, as células T_H17 expressam em suas superfícies o receptor para IL-23 (citocina produzida pelos monócitos) que, ao se ligar a seu receptor, também auxilia na proliferação, manutenção e expansão das células T_H17 . Essas células podem ser estimuladas a produzir IL-17A, IL-17F, TNF, IL-6, dentre outras citocinas inflamatórias.

Foi recentemente demonstrado que as células T_H17 podem ser convertidas em células T_H1 ou T_H2 sob influência de IL-12 ou IL-4, respectivamente (LEXBERG et al., 2008).

As células T_{reg} são capazes de regular a resposta imunológica por produzirem e secretarem IL-10 e TGF- β , citocinas anti-inflamatórias. Tais células podem controlar o aparecimento de doenças inflamatórias e também a resposta imunológica antipatógenos. As células T_{reg} ($CD4^+$, $CD25^+$, $Foxp3^+$) podem ser convertidas em células produtoras de IL-17 quando cocultivadas com células dendríticas seletivamente ativadas via dectina-1 (OSORIO et al., 2008).

Quando células T_{reg} (in vitro) surgem antes da diferenciação das células T_H0 em T_H17 , há inibição da diferenciação em T_H17 frente às bactérias da periodontite, sugerindo que o momento de chegada das células T_{reg} nos diferentes estágios da doença periodontal pode interferir na gravidade e controle da doença (ROSSOMANDO; KENNEDY et al., 1990; WEAVER; HARRINGTON et al., 2006).

3.3 Citocinas na Periodontite

As citocinas são potentes mediadores locais de inflamação que são produzidas por diversas células. As citocinas encontradas no FCG como potenciais marcadores de diagnóstico incluem

fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que atua na reabsorção óssea, interleucina-1 alfa (IL-1 α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) que agem na destruição e reparo da matriz extracelular, e a quimiocina CXCL-8 (anteriormente IL-8) que promove o recrutamento de leucócitos (ROSSOMANDO, KENNEDY e HADJIMICHAEL, 1990; STASHENKO, FUJIYOSHI e OBERNESSER, 1991; NUSSBAUM e SHAPIRA, 2011).

A evolução de uma lesão de periodontite estável para progressiva é caracterizada por mudança na natureza do infiltrado inflamatório e no aumento do número de células B e plasmócitos. Isto provavelmente se deve à contínua presença dos patógenos e à resposta T_H1 ineficiente. A produção de IL-4, possivelmente como resultado da estimulação de mastócitos e liberação de IL-4, dá origem à resposta T_H2, com a ativação de células B e a produção de imunoglobulinas. Anticorpos protetores são efetivos em conter a infecção, mas anticorpos não protetores ou autoanticorpos (anticolágeno) secretados por B1a podem levar à persistência da doença e a altos níveis de IL-1 como resultado da destruição tecidual (GEMMELL e SEYMOUR, 1994; GEMMELL, MARSHALL e SEYMOUR, 1997).

A expressão de IL-17 é maior na periodontite crônica do que em tecidos sem evidência de doença periodontal (OHYAMA et al., 2009) e, em associação com a IL-1 β e TNF- α , a IL-17 tem induzido a produção das MMP 1 e 3 por fibroblastos gengivais (BEKLEN et al., 2007).

A IL-10 tem sido associada à patogênese da periodontite crônica. A função da IL-10 nas infecções crônicas humanas é complexa e crítica. Presume-se que a IL-10 está associada ao estímulo de células B e, ao mesmo tempo, à supressão da imunidade inata e respostas de células T antígeno-específicas, em particular, as respostas mediadas por células T_H1. Além disso, a IL-10 pode ser crítica para o controle do balanço entre células T_H1 e T_H2 na periodontite crônica, onde o excesso desta citocina pode levar à inibição da resposta T_H1 o que pode favorecer o desenvolvimento da resposta T_H2 com menor destruição tecidual (FORD; GAMONAL e SEYMOUR, 2010).

Os estudos a respeito das citocinas dosadas na saliva são contraditórios em relação à

periodontite. Alguns autores observaram um aumento nas concentrações de algumas citocinas (IL-1 β e MMP-8) (MILLER et al., 2006), na saliva de indivíduos com periodontite em relação a pacientes periodontalmente saudáveis, e também a redução significativa nos níveis destas mesmas citocinas em resposta à terapia periodontal, em pacientes com periodontite crônica (SEXTON et al., 2011). Teles e colaboradores (2009) não encontraram associação entre os níveis de citocinas salivares e os parâmetros clínicos de doença periodontal.

3.4 Imunoglobulinas na Periodontite

Em se tratando de imunidade humoral e periodontia, as imunoglobulinas (Ig) são importantes fatores de defesa presentes na saliva e, conseqüentemente, promovem proteção ao periodonto.

Das diferentes classes de imunoglobulinas, três influenciam na microbiota bucal interferindo na aderência microbiana ou inibindo o metabolismo celular do patógeno. Essas classes são as imunoglobulinas A, G e M (IgA, IgG e IgM). A IgA secretora é a imunoglobulina mais predominante na saliva. Os pacientes com doenças periodontais demonstram altas concentrações dessas imunoglobulinas quando comparados a indivíduos com o periodonto saudável (SEEMANN et al., 2004). As concentrações salivares de imunoglobulinas reduzem consideravelmente após a terapia periodontal (REIFF, 1984).

Como em outras doenças infecciosas, a imunidade humoral no periodonto mediada por IgA, IgM e IgG é primariamente protetora (EBERSOLE e TAUBMAN, 1994; KINANE, MOONEY e EBERSOLE, 1999; EBERSOLE, CAPPELLI e HOLT, 2001; EBERSOLE, 2003). No entanto, nem todas as respostas imunes humorais geradas são protetoras e podem até mesmo ter efeitos deletérios ao periodonto. Além do efeito clássico de ligação à toxina bacteriana para neutralização, os anticorpos podem dar início a atividades indiretas como internalização mediada por FcR (opsonização) e ativação da via Clássica do Sistema Complemento (SAITO et al., 1999).

O sistema imunológico humoral, controlado primariamente por plasmócitos, é considerado por



alguns autores como fator predominante na progressão da doença periodontal (KINANE, MOONEY e EBERSOLE, 1999). Foi demonstrado que a concentração sérica de IgG surge como uma reação à presença específica de bactérias periodontais como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* (EBERSOLE; CAPPELLI e HOLT, 2001). Além disso, também foi evidenciado que o nível sérico de IgG está diretamente relacionado à gravidade da doença medida por meio de parâmetros clínicos como profundidade de sondagem e a extensão e gravidade do sangramento à sondagem (OFFENBACHER et al., 2007).

4. Conclusões

A saliva, embora pouco investigada, e o fluido crevicular gengival constituem eficientes fontes de avaliação não invasiva da saúde periodontal, pois são constituídos de biomarcadores que refletem o estado de saúde bucal. Mesmo que se tenha uma definição dos principais micro-organismos desencadeadores das periodontites, não é incomum observamos mudanças do perfil microbiológico nas doenças periodontais, em diferentes regiões geográficas. Apesar do consenso de que a resposta T_H2 é predominante na periodontite crônica, o papel das respostas T_H1 , T_H17 , T_{reg} ou de outra linhagem de linfócitos T, permanece confuso e mais estudos precisam ser conduzidos para elucidar o perfil celular envolvido na doença. As imunoglobulinas são proteínas capazes de promover proteção ou induzir a destruição dos tecidos periodontais dependendo do patógeno e da resposta do hospedeiro envolvidos. Além da pesquisa microbiana, o conhecimento das células de defesa, citocinas, as classes e subclasses de imunoglobulinas e outros marcadores presentes na saliva e no fluido crevicular gengival, de pacientes na fase ativa de infecção periodontal, poderão contribuir para diagnóstico mais preciso, bem como prever o prognóstico da doença e identificar indivíduos com maior propensão ao desenvolvimento dessas enfermidades. Além disso, seria possível avaliar a efetividade da terapia periodontal, não somente por aspectos clínicos, mas também laboratoriais e de maior exatidão.

5. Agradecimentos

As autoras são gratas às Professoras Doutoras: Luciana Leomil, Maria do Carmo Machado Guimarães e Tatiana Nayara Libório dos Santos, que compuseram a Banca de Dissertação de Mestrado de Priscilla Farias Naiff, por suas sugestões à forma final deste texto. Ao CNPq pela concessão da Bolsa de Produtividade (No. 302615/2010-5) à Maria Cristina dos Santos.

Divulgação

Este artigo é inédito e, portanto, não está sendo considerado para qualquer outra publicação. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

- ANDRUKHOV, O; ULM, C; REISCHL, H; NGUYEN, P; MATEJKA, M; RAUSCH-FAN, X. **Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load.** J Periodontol. v. 82, p. 885-892, 2011.
- ATTSTRÖM, R; SCHROEDER, H.E. **Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs.** Scand J Dent Res. v. 87, p.7-23, 1979.
- BEKLEN, A; AINOLA, M; HUKKANEN, M; GURGAN, C; SORSA, T; KONTTINEN, Y.T. **MMPs, IL-1, and tumor necrosis factor are regulated by IL-17 in periodontitis.** J Dent Res. v. 86, p. 347-351, 2007.
- BENDER, J.S; THANG, H; GLOGAUER, M. **Novel rinse assay for the quantification of oral neutrophils and the monitoring of chronic periodontal disease.** J Periodontal Res. v. 3, p. 214-220, 2006.
- BERGLUNGH, T; DONATI, M; ZITZMANN, N. **B cells in periodontitis - friends or enemies?** Periodontology 2000. v. 45, p. 51-66, 2007.
- CARDOSO, C.R; GARLET, G.P; GRIPPA, G.E; ROSA, A.L; JÚNIOR, W.M; ROSSI, M.A. et al. **Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease.** Bucal Microbiol Immunol. v. 24, p. 1-6, 2009.
- CHUNG, W.O; HANSEN, S.R; RAO, D; DALE, B.A. **Protease-activated receptor signaling increases epithelial antimicrobial peptide expression.** J Immunol. v. 173, p. 5165-5170, 2004.
- DEAS D,E; MACKAY, S.A; MCDONNELL, H.T. **Systemic disease and periodontitis: manifestations**



of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2000. v. 32, p. 82-104, 2003.

EBERSOLE, J.L. **Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications.** *Periodontology* 2000. v. 31, p. 135-166, 2003.

EBERSOLE, J.L.; CAPPELLI, D.; HOLT, S.C. **Periodontal diseases: to protect or not to protect is the question?** *Acta Odontol Scand.* v. 59, p. 161-166, 2001.

EBERSOLE, J.L.; TAUBMAN, M.A. **The protective nature of host responses in periodontal diseases.** *Periodontology* 2000. v. 5, p. 112-141, 1994.

FORD, P.J.; GAMONAL, J.; SEYMOUR, G. **Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis.** *Periodontology* 2000. v. 53, p.111-123, 2010.

GAFFEN, S.L.; HAJISHENGALLIS, G. **A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17.** *J Dent Res.* v. 87, p. 817–828, 2008.

GEMMELL, E; WINNING, T.A; BIRD, P.S; SEYMOUR, G.J. **Cytokine profiles of lesional and splenic T cells in *Porphyromonas gingivalis* infection in a murine model.** *J Periodontol.* v. 69, p. 1131-1138, 1998.

GEMMELL, E; MARSHALL, R; SEYMOUR, G.J. **Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction.** *Periodontology* 2000. v. 14, p. 112–143, 1997.

GEMMELL, E; SEYMOUR, G.J. **Modulation of immune responses to periodontal bacteria.** *Curr Opin Periodont.* v. 94, p. 28–38, 1994.

GEMMELL, E; YAMAZAKI, K; SEYMOUR, G.J. **Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response.** *Crit Rev Oral Biol Med.* v. 13, p. 17–34, 2002.

GEMMELL, E; YAMAZAKI, K; SEYMOUR, G.J. **The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity.** *Periodontology* 2000. v. 43, p. 14–40, 2007.

GIROLOMONI, G; CAUX, C; LEBECQUE, S; DEZUTTER-DAMBUYANT, C; RICCIARDI-CASTAGNOLI, P. **Langerhans cells: still a fundamental paradigm for studying the immunobiology of dendritic cells.** *Trends Immunol.* v. 23, p. 6–8, 2002.

HEMMERLE, J; FRANK, R.M. **Bacterial invasion of periodontal tissues after experimental immunosuppression in rats.** *J Biol Buccale.* v. 19, p. 271-282, 1991.

JOTWANI R; PALUCKA, A.K, AL-QUOTUB, M; NOURI-SHIRAZI, M; KIM, J; BELL, D. et al. **Mature dendritic cells infiltrate the T cell-rich region of oral mucosa in chronic periodontitis: In situ, in vivo and in vitro studies.** *J Immunol.* v. 167, p. 4693–4700, 2001.

KANTARCI, A; OYAIZU, K; VAN-DYKE, T.E. **Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis.** *J Periodontol.* v. 74, p. 66-75, 2003.

KINANE, D.F; MOONEY, J; EBERSOLE, J.L. **Humoral immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease.** *Periodontology* 2000. v. 20, p. 289-340, 1999.

KINNEY, J; RAMSEIER, C; GIANNOBILE, W. **Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis.** *Annals of New York Academy of Sciences.* v. 1098, p. 230–251, 2007.

LEXBERG, M.H; TAUBNER, A; FORSTER, A; ALBRECHT, I; RICHTER, A; KAMRADT, T. et al. **Th memory for interleukin-17 expression is stable in vivo.** *Eur J Immunol.* v. 38, p. 2654–2664, 2008.

MILLER, C.S; KING, C.P; JR, LANGUB, M.C; KRYSCIO, R.J; THOMAS, M.V. **Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study.** *J Am Dent Assoc.* v. 137, p. 322–329, 2006.

MILLER, D.R; LAMSTER, I.B; CHASENS, A.I. **Role of the polymorphonuclear leukocyte in periodontal health and disease.** *J Clin Periodontol.* v. 11, p. 1–15, 1984.

MOMBELLI, A; CASAGNI, F; MADIANOS, P.N. **Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review.** *J Clin Periodontol.* v. 29, p. 10-21, 2002.

NUSSBAUM, G; SHAPIRA, L. **How has neutrophil research improved our understandig of periodontal pathogenesis.** *J. Clin. Periodontol.,* v. 38, p. 49-59, 2011.

OFFENBACHER, S; BARROS, S.P; SINGER, R.E; MOSS, K; WILLIAMS, R.C; BECK, J.D. **Periodontal disease at the biofilm-gingival interface.** *J Periodontol.* v. 78, p. 1911–1925, 2007.

OHYAMA, H; KATO-KOGOE, N; KUHARA, A; NISHIMURA, F; AKASHI, K; YAMANEGI, K. et al. **The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis.** *J Dent Res.* v. 88, p. 633–638, 2009.

OSORIO, F; LEIBUNDGUT-LANDMANN, S; LOCHNER, M; LAHL, K; SPARWASSER, T; EBERL, G. et al. **DC activated via dectin-1 convert**



Treg into IL-17 producers. Eur J Immunol. v. 38, p. 3274–3281, 2008.

PAGE, R.C: **Host response tests for diagnosing periodontal diseases.** J Periodontol. p. 356-366, 1992.

PRESHAW, P; TAYLOR, J. **How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?** J Clin Periodontol. v. 38, p. 60–84, 2011.

REIFF, R.L. **Serum and salivary IgG and IgA response to initial preparation therapy.** J Periodontol. v. 55, p. 299–305, 1984.

ROSSOMANDO, E.F; KENNEDY, J.E; HADJIMICHAEL, J. **Tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans.** Arch Oral Biol. v. 35, p. 431-434, 1990.

SAITO, S; HAYAKAWA, M; TAKIGUCHI, H; ABIKO, Y. **Opsonophagocytic effect of antibody against recombinant conserved 40-kDa outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis*.** J Periodontol. v. 70, p. 610- 617, 1999.

SCHLEIMER, R.P; KATO, A; KERN, R; KUPERMAN, D; AVILA, P.C. **Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses.** J Allergy Clin Immunol. v. 120, p.1279-1284, 2007.

SEEMANN, R; HAGEWALD, S.J; SZTANKAY, V; DREWS, J; BIZHANG, M; KAGE, A. **Levels of parotid and submandibular / sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans.** Clin Oral Investig. v. 8, p. 233–237, 2004.

SEXTON, W.M; LIN, Y; KRYSCIO, R.J; DAWSON, III D.R; EBERSOLE, J.L; MILLER, C.S. **Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment.** J Clin Periodontol. v. 38, p. 434–441, 2011.

SHELBURNE, C.E; COULTER, W.A; OLGUIN, D; LANTZ, M.S; LOPATIN, D.E. **Induction of {beta} - defensin resistance in the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*.** Antimicrob Agents Chemother. v. 49, p. 183-187, 2005.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D.; CUGINI, M.A.; SMITH, C.; KENT JR, R.L. **Microbial complex in sugengival plaque.** J. Clin. Periodontol., v. 25, p. 134-144, 1998.

STASHENKO, P; FUJIYOSHI, P; OBERNESSER, M.S. **Levels of interleukin 1 beta in tissues from sites of active periodontal disease.** J Clin Periodontol. v. 18, p. 548-554, 1991.

STEINMAN, R.M; PACK, M; INABA, K. **Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs.** Immunol Rev. v. 156, p. 25–37, 1997.

TELES, R.P; LIKHARI, V; SOCRANSKY, S.S; HAFFAJEE, A.D. **Salivary Cytokine Levels in Chronic Periodontitis and Periodontally Healthy Subjects. A cross-sectional Study.** J Periodontal Res. v. 44(3), p. 411–417, 2009.

VAN DYKE, T.E. **Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis.** Periodontology 2000. v. 45, p. 10–13, 2007.

WEAVER, C.T; HARRINGTON, L.E; MANGAN, P.R; GAVRIELI, M; MURPHY, K.M. **Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties.** Immunity. v. 24, p. 677–688, 2006.

ZADEH, H.H; NICHOLS, F.C; MIYASAKI, K.T. **The role of the cellmediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis.** Periodontology 2000. v. 20, p. 239-288, 1999.