



04/27-05/195

Rev. bras. alerg. imunopatol.

Copyright © 2004 by SBAI

---

## ARTIGO DE REVISÃO

---

# Alterações imunológicas na doença periodontal: Revisão de literatura

## *Immunologic changes in periodontal disease: Review of the literature*

Pérsio Roxo Júnior<sup>1</sup>, Mário F. R. Gabrielli<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Apresentar revisão da literatura sobre a participação do sistema imunológico na progressão da doença periodontal inflamatória crônica e discutir as correlações clínicas e microbiológicas com a resposta do hospedeiro.

**Métodos:** Os autores realizaram extensa revisão da literatura, a respeito das relações existentes entre o sistema imunológico e a doença periodontal, utilizando, como fonte, as bases de dados Medline e Lilacs.

**Resultados:** A pesquisa realizada mostra que a doença periodontal crônica é decorrente da complexa interação entre a flora microbiana subgingival e o sistema imunológico do hospedeiro, acarretando hiperativação da imunidade humoral, distúrbios imunorreguladores de células T e comprometimento de funções fagocíticas, como quimiotaxia, fagocitose e capacidade de produção de ânions superóxido por neutrófilos.

**Conclusões:** Pacientes com doença periodontal crônica recorrente devem ser submetidos à avaliação da competência imunológica, com ênfase na imunidade celular e fagocítica. São necessários mais estudos sobre a utilização de drogas imunorreguladoras nestes pacientes, com o objetivo de se obter controle mais efetivo da doença periodontal.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(5):195-198  
periodontite, sistema imunológico, inflamação.

### Abstract

**Objective:** To present the immunologic system influence upon the progression of chronic inflammatory periodontal disease and to discuss clinical and microbiological correlations with host's immune response.

**Methods:** The authors have done an extensive review of the literature regarding the correlation between immune system and periodontal disease, using as a source the Medline and Lilacs data base.

**Results:** The search performed showed that chronic periodontal disease takes place in a complex interaction between subgum microbe flora and the host's immune system, leading up to hyperactive humoral immunity, T cells immunoregulatory disturbances and phagocytic functions alterations, as chemotaxis, phagocytosis and super oxide anion production by neutrophils.

**Conclusion:** Patients with recurrent chronic periodontal disease have to be submitted for immunologic competence evaluation, with emphasis on cellular and phagocytic immunity. More studies about the using of immunoregulatory drugs on these patients are necessary to obtain effective control of the periodontal disease.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(5):195-198  
periodontitis, immune system, inflammation.

---

1 – Professor Assistente da Divisão de Imunologia, Alergia e Reumatologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP;  
2 – Professor Titular da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial – Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

## Introdução

A doença periodontal compreende um sistema ecológico complexo que envolve hospedeiro, microrganismos e seu meio ambiente<sup>1</sup>. A periodontite (PO) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por perda de suporte dos dentes afetados, especialmente de fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar, no qual estão inseridos. Embora produtos da placa bacteriana estejam envolvidos na progressão das PO, conhecer a reação do hospedeiro à atuação desses agentes é de fundamental importância para o melhor entendimento da própria natureza multifatorial daqueles processos inflamatórios. A inflamação local altera a flora bacteriana normal, sendo que a presença de exsudato e sangue favorece o crescimento de bactérias gram-negativas, com maior potencial patogênico<sup>2</sup>.

O conhecimento atual sobre a patogênese da PO sugere que ela decorra de interações complexas entre a ação de microrganismos subgingivais e a resposta imunológica do hospedeiro. Desta forma, caso a alteração na microflora não seja contida de forma eficaz, a persistência de bactérias, como o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, induzirá o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, tais como interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), resultando na seqüência de eventos que provocará destruição do tecido conjuntivo e do osso alveolar, com conseqüente aumento da gravidade da doença<sup>3-5</sup>. A IL-1  $\beta$  é potente indutora da reabsorção óssea, sendo responsável pela maior parte da ação do fator de atividade osteoclástica<sup>6</sup>. Exerce, ainda, outras atividades biológicas, como inibição da formação óssea, estimulação da síntese de prostaglandinas, tromboxanas, colagenases e proteases, potencialização da degranulação de neutrófilos, aumento da adesão leucocitária ao endotélio vascular e estimulação de fibroblastos e ceratócitos. Várias dessas ações podem tornar-se deletérias para o tecido periodontal<sup>7</sup>. Outro efeito pró-inflamatório significativo da IL-1  $\beta$  é a indução da síntese de PGE<sub>2</sub> por macrófagos e fibroblastos gengivais, a qual tem ação vasodilatadora, aumentando a permeabilidade vascular e atuando como mediadora da desmineralização óssea, acar-

retando agravo e perpetuação da reação inflamatória<sup>8</sup>.

Há uma ampla faixa de pacientes com diferentes níveis de suscetibilidade ao desenvolvimento das PO. Estudos demonstraram que fatores locais ou sistêmicos, ligados ao hospedeiro, são capazes de modificar o curso da doença. O controle clínico do processo inflamatório periodontal somente será possível com a caracterização de toda a microflora microbiana presente nessa entidade. Embora esses objetivos ainda estejam longe de serem alcançados, o entendimento do papel do sistema imunológico nas PO representa um passo importante para o esclarecimento de sua fisiopatologia.

As alterações imunorreguladoras, locais ou sistêmicas, são importantes determinantes no desenvolvimento da doença periodontal, sendo responsáveis, em parte, pelas formas clínicas variáveis dessa entidade. Contudo, o mecanismo preciso de sua imunopatogênese não está completamente esclarecido.

Spindler *et al*<sup>9</sup> demonstraram aumento da síntese local de IgG em tecidos periodontais de indivíduos com PO juvenil localizada, assim como níveis elevados de anticorpos específicos contra *Bacteroides gingivalis* na PO do adulto. Também foram verificados títulos elevados de anticorpos séricos específicos contra *Bacteroides gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* em pacientes portadores de PO de progressão rápida e PO juvenil, quando comparados com pacientes que apresentavam tecido periodontal saudável, indicando haver grande estimulação da imunidade humoral por esses patógenos periodontais<sup>10</sup>. Importante perda óssea alveolar em ratos deficientes em linfócitos B foi, também, observada, demonstrando papel protetor dessas células contra a destruição óssea secundária à doença periodontal<sup>11</sup>. Por outro lado, outro estudo demonstrou que pacientes portadores de gengivite e PO apresentavam linfócitos B mais reativos à ação de mitógenos inespecíficos que indivíduos com periodonto saudável<sup>12</sup>. Tew *et al*<sup>13</sup> aventaram a possibilidade de que mitógenos para linfócitos B, já identificados na placa bacteriana, estimulariam a proliferação de inúmeros clones destas células, justificando o predomínio das mesmas na lesão periodontal avançada.

Seymour *et al*<sup>14</sup> verificaram diminuição da resposta linfocitária autóloga mista em pacientes com todos os tipos de PO, o que poderia ser explicado por alterações imunorreguladoras associadas às células T. Yoshie *et al*<sup>15</sup> avaliaram a importância da resposta imunológica celular na evolução da doença periodontal inflamatória crônica em ratos atímicos, nos quais a progressão ocorre e de forma mais intensa. Nesse estudo, a reconstituição imunológica com células tímicas acarretou redução da destruição óssea alveolar, permitindo concluir que os linfócitos T podem apresentar importantes funções imunorreguladoras, capazes de evitar a exagerada resposta proliferativa dos linfócitos B. Dessa forma, as atividades reguladoras mediadas pelas células T atuariam como elementos protetores na doença periodontal em ratos, evitando tanto a ativação induzida por antígenos, como a ativação policlonal dos linfócitos B.

Stashenko *et al*<sup>16</sup> observaram diminuição numérica de linfócitos CD4+ no sangue de pacientes portadores de PO do adulto, além de baixa resposta proliferativa dessas células, *in vitro*, quando estimuladas por microorganismos orais. Estes pacientes apresentaram reação inflamatória periodontal mais grave do que pacientes que não possuíam alterações numéricas de linfócitos T. Por outro lado, Engel *et al*<sup>17</sup> e Taubman *et al*<sup>18</sup> não detectaram diminuição numérica de linfócitos CD4+ no sangue de pacientes com doença periodontal e concluíram que os distúrbios da imunorregulação nessa doença ocorreriam localmente, contudo, como os linfócitos T são células de ampla recirculação, com capacidade de sair e retornar aos vasos sanguíneos, alterações locais dessas células poderiam, teoricamente, ser identificadas em amostras colhidas em sangue periférico. A diminuição da resposta blastogênica de linfócitos T circulantes observada nos pacientes portadores de PO do adulto sugere a hipótese de uma imunodepressão celular nesta doença. Ainda nesta linha de pesquisa, Shenker *et al*<sup>19</sup> também observaram inibição da resposta proliferativa de linfócitos T em pacientes portadores de infecção por *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, sugerindo que estas bactérias desempenhem papel importante na imunopatogênese da doença periodontal.

Taubman *et al*<sup>20</sup> avaliaram a resposta mediada por fagócitos em um grupo de pacientes portadores de PO juvenil, demonstrando alterações na

resposta quimiotática, na atividade fagocitária e na capacidade de produção e liberação de ânions superóxido em neutrófilos. É possível que estas alterações sejam decorrentes da inadequada imunorregulação das células T, descritas anteriormente. Ademais, pacientes portadores de deficiências quantitativas ou qualitativas de fagócitos são mais propensos ao desenvolvimento de doença periodontal crônica.

A apresentação mais comum da doença periodontal é aquela associada à irritação local, iniciando, geralmente, por uma gengivite marginal que, quando não tratada, evolui para doença periodontal inflamatória crônica destrutiva. No adulto, esta doença corresponde a mais de 90% dos casos de alterações periodontais. O tratamento depende do controle dos fatores etiológicos, tanto locais quanto sistêmicos<sup>21</sup>. Alterações imunorreguladoras podem facilitar a evolução da gengivite para PO, ocasionando modificações no perfil da resposta que o hospedeiro passa a desenvolver, a partir de sua interação com os microrganismos periodontais. Dessa forma, a depressão da resposta celular e a ativação descontrolada da imunidade humoral possivelmente estão envolvidas na etiopatogenia da PO<sup>15-17</sup>. Há evidências que fatores hormonais, genéticos e emocionais poderiam facilitar a indução de tais alterações imunomoduladoras, ou através de modificações no tipo de resposta do hospedeiro ou por meio de alterações na própria flora bacteriana presente no local<sup>22</sup>. Isto explica porque alguns pacientes são mais suscetíveis à doença periodontal inflamatória que outros. Desta forma, recomenda-se que estes indivíduos sejam avaliados de forma separada daqueles, cujos fatores locais, a exemplo de restaurações dentárias mal adaptadas, representam o principal componente etiológico da doença<sup>21</sup>.

Citocinas imunorreguladoras, tais como IL-4 e IL-10<sup>23</sup> ou antiinflamatórios não esteroidais podem ser utilizados nos pacientes mais susceptíveis, visando o controle mais efetivo da PO. Desta forma, o objetivo da abordagem terapêutica na doença periodontal inflamatória crônica não deve ser, simplesmente, a modificação da flora bacteriana presente no sítio periodontal, mas o restabelecimento da resposta imunológica local, perfeitamente regulada e compatível com o estado de saúde de todas as estruturas envolvidas na prote-

ção e sustentação dos elementos dentários presentes na cavidade bucal.

### Referências bibliográficas

- Smulow JB, Tureski SS, Hill RG. The effect of supragingival plaque removal on anaerobic bacteria in deep periodontal pockets. *J Am Dental Assoc*, 1983;107:737-42.
- Lindhe J. Patogênese da doença periodontal. In: Lindhe, J. *Tratado de Periodontologia Clínica e Implantodontia*. São Paulo: Guanabara Koogan, 1997.
- O'Beirne G, Johnson RH, Persson GR, Spektor MD. Efficacy of sonic toothbrush on inflammation and probing depth in adult periodontitis. *J Periodontol*, 1996;67:900-08.
- Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycesetemcomitans*. *Periodontol*, 1999;20:136-137.
- Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *J Am Dental Assoc*, 2000;131:1580-92.
- Page R. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*, 1991;26:230-242.
- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostack L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 $\beta$  in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 1991;18:548-54.
- Vergani SA. Efeitos do controle de placa subgingival na doença periodontal crônica. Avaliação clínica, imunológica e microbiológica. (Tese de Doutorado). Araraquara (São Paulo): Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, 2003.
- Spindler SJ, Thompson JJ, Yukna RA, Costales AD. Juvenile periodontitis demonstration of local immunoglobulin synthesis. *J Periodontol*, 1996; 57:300-4.
- Vincent JW, Falkler WA Jr, Cornett WC, Suzuki JB. Effect of periodontal therapy on specific antibody responses to suspected periodontopathogens. *J Clin Periodontol*, 1987;14:412-7.
- Klausen B, Hougen HP, Fiehn NE. Increased periodontal bone loss in temporally B lymphocyte deficient rats. *J Periodontol Res*, 1989;24:398-90.
- Ivany L, Lehner T. Stimulation of human lymphocytes by B-cell mitogens. *Clin Exp Immunol*, 1974;18:347-56.
- Tew TG, Engel D, Mangen D. Polyclonal B-cell activation in periodontitis. *J Periodontol Res*, 1989;24:225-41.
- Seymour GL, Cole KL, Powell RN. Analysis of lymphocyte populations extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. *J Periodontol Res*, 1985;20:571-9.
- Yoshie H, Taubman MA, Ebersole JL, Smith DJ, Olson CL. Periodontal bone loss and immune characteristics of congenitally athymic and thymus cell-reconstituted athymic rats. *Infect Immun*, 1985;50:403-8.
- Stashenko P, Resmini LM, Haffajee AD, Socransky SS. Helper and suppressor T cells in periodontal disease. *J Periodontol Res*, 1985;20:515-21.
- Engel D, Clark EA, Held L, Kinball H, Chagett J. Immune responsiveness of SM/J mice. Cellular characteristics and genetic analysis of hyperresponsiveness to B cell mitogens. *J Exp Med*, 1981; 154:726-36.
- Taubman MA, Yoshie H, Ebersole JL, Smith DJ, Olson CL. Phenotypic studies of cells from periodontal disease tissues. *J Periodontol Res*, 1984;19: 587-90.
- Shenker RJ, Bruce J, Tsai C, Taichman NS. Suppression of lymphocyte response by *Actinobacillus actinomycesetemcomitans*. *J Periodontol Res*, 1982;17:462-5.
- Taubman MA, Stoufi ED, Seymour GJ, Smith DJ, Ebersole JL. Immunoregulatory aspects of periodontal disease. *Adv Dent Res*, 1988;2:328-33.
- Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Tratado de patologia bucal*, 4ª ed. São Paulo: Interamericana, 1985.
- Listgarte MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 1986;13:418-25.
- Gorska R, Gregorek K, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalonski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2003 Dec;30(12):1046-52.

### Endereço para correspondência

Pérsio Roxo Júnior  
 Rua Campos Sales, 920, apto 52  
 14015-110 - Ribeirão Preto - SP  
 Tel.: 0XX-16-635.0521  
 Fax.: 0XX-16-636.0392  
 E-mail: persiorj@hcrp.fmrp.usp.br