

A Participação das respostas imunológicas nas doenças periodontais

The Participation of immune responses in periodontal disease

Kevan Guilherme Nóbrega Barbosa¹, Ricardo Dias de Castro², Fabíola Galbiatti de Carvalho³, Yanna Nunes Cabral⁴

1. Aluno do Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba
2. Professor Assistente do Departamento de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba.
3. Professora Doutora do Curso de Odontologia do Centro Universitário de João Pessoa.
4. Professora Doutora do Curso de Enfermagem do Centro Universitário de João Pessoa.

DESCRITORES:

Doenças Periodontais; Sistema Imunológico; Imunidade Inata; Imunidade Adaptativa.

RESUMO

As Doenças Periodontais (DP) desencadeiam uma complexa estimulação do sistema imunológico do hospedeiro, tanto por parte da imunidade inata quanto da adquirida. Estudos verificados na literatura evidenciam a participação do sistema inato nas DP de diversas formas: ativação e sinalização dos Receptores Semelhantes a Toll (TLRs); produção de peptídeos antimicrobianos, como as defensinas e catelicidinas e a importante participação das células dendríticas na mediação entre as duas respostas imunológicas. A resposta imune adaptativa, por sua vez, embora com mecanismos de ação diferentes, guarda uma estreita relação com a resposta inata, de modo que sua ativação ocorre, principalmente, por células dendríticas participantes da imunidade natural. Estudos in vivo têm verificado o papel de citocinas, como: interleucina-10 (IL-10), interleucina-17 (IL-17) e INF- γ durante o desenvolvimento das DP bem como a influência dos anticorpos da imunidade humoral nos casos de DP. O presente artigo busca revisar como as respostas imunológicas do hospedeiro são expressas frente às DP.

Keywords:

Periodontal Diseases; Immune System; Immunity; Innate; Adaptive Immunity.

ABSTRACT

Periodontal Disease (PD) triggers a complex stimulation of the host immune system by both innate and the acquired immunity. Studies reported in the literature demonstrates the involvement of the innate immune system in PD in several ways: activation and signaling Toll Like Receptor (TLRs), production of antimicrobial peptides such as defensins and cathelicidins and the important role of dendritic cells in mediating between the two immunologic responses. The adaptive immune response, in turn, albeit with different mechanisms of action, is closely related to the innate response, so that their activation occurs mainly by dendritic cells participating in the natural immunity. In vivo studies have verified the role of cytokines such as interleukin-10 (IL-10), interleukin-17 (IL-17) and INF- γ during the development of PD, as well as the influence of humoral antibodies in cases of PD. This article aims to review how the host's immune responses are expressed against the PD.

7

Endereço para correspondência

Ricardo Dias de Castro
Campus Universitário I – Cidade Universitária. CEP 58059-900
Departamento de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba
E-mail: ricardodiasdecastro@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O entendimento das Doenças Periodontais (DP), enquanto doenças de caráter infeccioso, vai além da elucidação das bactérias periodontopatogênicas associadas com o biofilme supra e subgingival. A participação do sistema imune frente às agressões que os microrganismos podem causar representa um fator importante, uma vez que muitos dos fatores imunológicos, promovidos em resposta às bactérias, podem causar uma alteração na homeostasia do osso alveolar afetado¹.

O envolvimento do sistema imunológico vai depender da severidade e progressão da DP e pode ter a participação tan-

to da resposta imune inata ou natural quanto da adquirida ou adaptativa.

A resposta imune inata corresponde à primeira linha de defesa do organismo, em que os mecanismos efetores são ativados de forma rápida. A imunidade adquirida, por sua vez, é uma resposta mais demorada, por isso mais específica, sendo dividida em celular e humoral. Essa imunidade confere uma memória imunológica às células do seu sistema (linfócitos T e B) e permite a adaptação do corpo a determinados microrganismos. Os linfócitos T são os efetores da resposta mediada por células, enquanto que os anticorpos (imunoglobulinas) são os

responsáveis pela resposta humoral².

Nas DP, tanto a resposta inata quanto a adaptativa dispõem de células de defesa que respondem à agressão tecidual. Na imunidade inata, Teng³ cita as seguintes células: células epiteliais; células de Langerhans CD83+ da mucosa oral; macrófagos teciduais; neutrófilos; células dendríticas da lâmina própria gengival ou periodontal, como células do ligamento periodontal e células mesenquimais.

No caso de uma exposição longa aos patógenos periodontais, o sistema imune é ativado. Na imunidade celular, ocorre a apresentação de antígenos, principalmente por células dendríticas, aos linfócitos T CD4+. Esse mecanismo torna-se destrutivo aos tecidos periodontais, pois os linfócitos ativados induzem à destruição do osso alveolar⁴.

Na imunidade humoral, existe a participação das imunoglobulinas. Verifica-se um aumento na produção de imunoglobulinas da classe G (IgG), que está relacionado com a presença de antígenos bacterianos⁵. Outras imunoglobulinas, como IgA e IgM, não mostraram níveis muito elevados, como a IgG5.

O presente artigo tem como escopo revisar os principais estudos relacionados com o envolvimento das respostas imunológicas nas DP, sendo esse um assunto importante na área da Periodontia. Somente com base no entendimento das respostas do hospedeiro nas DP é que se poderá ter uma melhor compreensão da doença em si.

Nessa perspectiva, a seguinte revisão, para fins didáticos, irá abordar o tema na seguinte ordem: a) Resposta Inata nas Doenças Periodontais, b) Resposta Imune Adquirida nas Doenças Periodontais: participação das respostas, mediada por células e humoral.

REVISÃO DE LITERATURA RESPOSTA INATA NAS DOENÇAS PERIODONTAIS

8

Receptores Semelhantes a Toll (TLR)

Com relação à resposta imune inata, atenção importante tem sido dada aos receptores de reconhecimento padrão do tipo: Receptores Semelhantes a Toll (TLRs). Esses TLRs podem ser expressos em dois locais distintos das diversas células do sistema imune: na superfície celular ou em compartimentos intracelulares⁶.

A identificação dos TLRs em mamíferos tem revolucionado o campo da Microbiologia e Imunologia, em que, com base no entendimento da indução dos TLRs e de suas sinalizações, novas terapias futuras poderão ser desenvolvidas⁷.

A literatura evidencia que foram identificados 11 TLRs expressos nos seres humanos. Os estudos com esses receptores têm focado basicamente três áreas: identificação de novos ligantes dos TLRs, como proteínas que se ligam aos TLRs para participar da sinalização intracelular; elucidação de componentes individuais dos TLRs e sua participação nas vias de sinalização e estudos in vivo, evidenciando a participação dos TLRs e sua resistência às infecções⁸.

Os patógenos associados com as DP interagem com os TLRs, estes, por sua vez, induzem citocinas, que irão causar o agravamento da doença⁹. Um dos principais produtos microbianos capaz de estimular os TLRs das células de defesa é o lipopolissacarídeo das bactérias Gram-Negativas. Grande parte das bactérias associadas com as DP estimula o receptor TLR4. No entanto, o patógeno *P. gingivalis* difere, pois o lipopolissacarídeo, que essa bactéria produz, estimula o receptor TLR2¹⁰.

As diferentes células participantes da resposta imune inata expressam diferentes TLRs. As células epiteliais gengivais expressam TLR2 e TLR4; monócitos, TLR1, 2, 4 e 5; células endoteliais, principalmente TLR4; fibroblastos gengivais, TLR2

e 4, enquanto as células dendríticas expressam alguns TLRs específicos¹⁰.

Schröder et al.⁹ estudaram os TLR2 e 4 para verificarem se indivíduos com DP apresentavam algum polimorfismo na sequência dos nucleotídeos desses receptores, o que poderia explicar se a variação genética nesses receptores representa um fator de risco para as DP. Para o estudo, os pesquisadores selecionaram 197 indivíduos com DP (116 com periodontite agressiva e 81 com periodontite crônica). Eles coletaram saliva dos pacientes com swabs e depois fizeram extração do DNA. Eles puderam verificar que algumas variações comuns no TLR4 (polimorfismo) estiveram associadas com a periodontite crônica, mas não, com a periodontite agressiva. Por outro lado, a análise dos TLR2 constatou que não houve associação significativa de polimorfismo nesse receptor com as DP.

Hajishengallis et al.¹⁰ também estudaram os TLR2. Realizaram um estudo em camundongos infectados com *P. gingivalis* no pulmão, com o objetivo de verificar o papel do receptor TLR2 nesse tipo de infecção. Eles puderam verificar que os TLR2 estiveram envolvidos na sinalização de eventos importantes para a morte das bactérias, como a estimulação de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos alveolares.

Diferentemente de outras doenças também desencadeadas pela *P. gingivalis*, a exemplo das DP e arteriosclerose, em que a estimulação dos TLR2 confere uma futura destruição tecidual, a estimulação dos TLR2 de células da defesa localizadas nos tecidos pulmonares oferece proteção contra a bactéria *P. gingivalis*¹⁰.

Revisando vários estudos a respeito do envolvimento dos TLRs, Teng¹¹ verificou que esses receptores, ao interagirem com determinado produto microbiano (PAMPs), têm a capacidade de sinalizar diversas vias intracelulares responsáveis por mecanismos inflamatórios, como a ativação de citocinas e quimiocinas, que são produzidas durante a fase efetora da imunidade. O autor observou que, no caso de o produto bacteriano ser o lipopolissacarídeo e a interação aconteça com o TLR4, esse receptor, por sua vez, sinaliza algumas proteínas adaptadoras, como MyD88 e Proteínas Associadas ao TIR (TIRAP) para a produção de Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), interleucina 12 (IL-12) e interleucina 6 (IL-6).

Essa adaptadora MyD88 possui domínios de homologia ao receptor Toll/IL-1 (TIR), sendo recrutada durante a sinalização para ligar-se ao domínio TIR dos TLRs, via interação homotípica TIR-TIR. Essa ligação permite a formação de complexos de sinalização, como a Cinase Associada ao Receptor da Interleucina-1 (IRAK) e o Fator Associado ao Receptor do TNF (TRAF)⁸.

Após a sinalização dessas proteínas supracitadas, haverá ativação de fatores de transcrição, correspondendo um desses fatores cruciais ao fator de transcrição NF- κ B. Este é responsável pela transcrição de uma grande variedade de genes⁷. Os autores ainda explicam que esse fator é um regulador potente da resposta pró-inflamatória e que os genes ativados por ele podem ativar outros NF- κ B, ampliando, dessa forma, a resposta imune do hospedeiro.

Segundo Teng¹⁰, diferentes vias de sinalização por parte dos TLRs essenciais são essenciais ao controle da inflamação tecidual, homeostasia local, apresentação de antígenos e ainda ativação de células da imunidade mediada por células.

Os estudos desses receptores continuam sendo alvo das pesquisas na área. Estudos têm mostrado que a ativação da cascata de sinalização pelos TLRs, ou ainda, um defeito na expressão desses receptores resulta em diferentes níveis de resposta imunológica frente aos microrganismos, o que pode levar a uma maior suscetibilidade ou resistência do hospedeiro às infecções microbianas¹⁰.

O entendimento das vias de sinalização dos TLRs surge como uma área interessante no campo da Imunologia das DP.

A partir da compreensão das reais funções exercidas por esses receptores, existe a possibilidade do desenvolvimento de vacinas terapêuticas adjuvantes ao tratamento das DP. Para isso, alguns aspectos seriam necessários a essa nova terapia: 1) a manipulação dos TLRs deveria ser de tal forma que ampliasse os mecanismos protetores da resposta imune; 2) produção das respostas antimicrobianas (memória) por meio das vacinas e 3) estimulação das células T apropriadas. A continuação dos estudos com os TLRs e suas vias de sinalização pode surgir como uma nova forma de lidar com as DP¹².

Peptídeos Antimicrobianos

A diversa gama de células participantes da resposta imune inata tem a capacidade de interagir com os componentes dos patógenos microbianos, e, além da sinalização de citocinas e quimiocinas, também existe sinalização dos chamados peptídeos antimicrobianos¹³. Esses peptídeos são produzidos em diferentes localidades do corpo: na cavidade oral, nas vias aéreas, ao longo do trato digestivo, e, devido a características próprias desses ambientes, sugere-se um envolvimento mais complexo do sistema imune inato¹⁴. No caso da cavidade oral, existe uma grande variedade de microrganismos presentes, em contraste com as vias aéreas inferiores, que são praticamente livres de microrganismos. Isso indica haver diferentes maneiras de atuação dos peptídeos antimicrobianos¹⁴.

Os peptídeos antimicrobianos são produzidos por uma grande variedade de células e podem ter participação tanto na resposta imune inata quanto na resposta imune adaptativa. No homem, a grande parte desses peptídeos pertence a duas classes: defensinas e catelicidinas^{13,16}. As células que produzem tais peptídeos estão presentes no epitélio da pele, no trato gastrointestinal e bronquial¹⁷. Oppenheim et al.¹³ acrescentam que células presentes no trato genitourinário também produzem peptídeos antimicrobianos.

De acordo com Lehrer e Ganz¹⁶, os peptídeos produzidos por células circulantes ou por células do tecido epitelial representam um largo espectro de atividade contra bactérias, fungos e vírus.

Existem duas grandes famílias de peptídeos antimicrobianos: as defensinas (α e β) e as catelicidinas. Importantes estudos têm evidenciado o papel das β -defensinas e catelicidinas em condições de DP.

Na cavidade oral, esses peptídeos expressam um importante papel para a proteção dos tecidos, sobretudo na condição de DP, em que há uma constante exposição a um biofilme patogênico. Os peptídeos identificados na cavidade oral são as β -defensinas, expressas pelo epitélio, α -defensinas, pelos neutrófilos e o fragmento LL-37 (catelicidina), expresso tanto pelo epitélio quanto pelos neutrófilos, que, juntamente com a saliva, mantêm a saúde bucal¹⁸.

Estudando a expressão das β -defensinas no epitélio gengival de ratos, Kurland et al.¹⁹ induziram periodontite a partir da infecção por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, porém, antes da infecção, eles causaram uma depressão na flora microbiana com o uso de antibióticos. Eles puderam identificar que, em ratos com gengiva saudável, houve a expressão de três β -defensinas (1, 2 e 5) e dois TLRs (3 e 4). Depois da indução por *A. Actinomycetemcomitans*, houve um aumento de β -defensinas 1 e 2 já na primeira semana, mas, após certo tempo, houve retorno aos níveis normais, enquanto que os TLRs não sofreram alterações dos níveis. Dessa forma, os autores puderam observar que a resposta inata foi eficiente para controlar a infecção nos momentos iniciais, mas que, em casos de colonização persistente desses microrganismos, o sistema inato não será capaz de conter a agressão aos tecidos¹⁹.

Mathews et al.²⁰ também estudaram o papel das

β -defensinas (1 e 2) na cavidade bucal. Os autores tinham a hipótese de que esses peptídeos deveriam ser expressos nas diversas glândulas salivares presentes na boca e na mucosa bucal. A identificação das β -defensinas ocorreu por meio da análise do RNAm desses peptídeos. No estudo, observou-se a expressão de β -defensina 1 em glândulas salivares da língua, na parótida, na gengiva e na mucosa bucal. Por outro lado, a expressão de β -defensinas 2 esteve associada a condições de inflamação tecidual. Para verificar como ocorria a indução desses peptídeos, os autores cultivaram queratinócitos gengivais e trataram com interleucina 1 (IL-1) ou lipopolissacarídeo. A expressão de β -defensinas 1 não mudou significativamente com IL-1 ou com o lipopolissacarídeo, embora tenha havido marcante expressão de β -defensinas 2 pela indução desses produtos. O epitélio periodontal humano, assim como o de ratos, camundongos e dos mamíferos em geral, possui papéis semelhantes quanto à expressão de peptídeos antimicrobianos. Dale²¹ explica que o epitélio dos tecidos periodontais, além de fornecer uma barreira física, também fornece uma barreira química através da ativação de peptídeos antimicrobianos e da expressão de citocinas e quimiocinas, que, em situação de estímulos ambientais, são requisitadas para o local.

Além das β -defensinas, outra classe de peptídeo antimicrobiano relacionado na proteção contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas são as catelicidinas. Guthmiller et al.²² testaram a suscetibilidade de várias bactérias associadas ao biofilme periodontopatogênico (como o *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*) quanto a diferentes catelicidinas. Das três catelicidinas testadas (FALL39, SMAP29 e CAP18), apenas a FALL39 não mostrou propriedade antimicrobiana.

Murakami et al.²³ também verificaram o papel protetor das catelicidinas frente a bactérias da cavidade oral. A partir da expressão de RNAm e proteínas desses peptídeos em camundongos e humanos, eles puderam verificar a presença desses peptídeos na saliva humana. Primeiramente eles identificaram catelicidinas nas glândulas salivares e, no decorrer do estudo, eles confirmaram a presença de catelicidina na boca humana, uma vez que foi identificado o fragmento LL-37 das catelicidinas.

As catelicidinas atuam basicamente de duas formas: limitando o dano causado pelos produtos bacterianos durante a infecção e por meio da atração de células da imunidade para o local da infecção²⁴.

Os mecanismos de ação dos peptídeos antimicrobianos ainda não são perfeitamente conhecidos; o mecanismo mais bem conhecido deles é a formação de poros transmembranas. Mais recentemente, outros mecanismos têm sido descritos: alterações na membrana citoplasmática por meio de translocação de peptídeos, inibição da síntese de parede celular, inibição da síntese de ácido nucleico, inibição da síntese proteica e inibição da atividade enzimática²⁵.

É bem provável que, num futuro próximo, os estudos com os peptídeos antimicrobianos possam melhor explicar seus mecanismos de ação contra os patógenos do biofilme periodontal.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

As células dendríticas são extremamente importantes para a iniciação da resposta imune adaptativa, pois correspondem às mais potentes iniciadoras células apresentadoras de antígeno. Diferentemente dos anticorpos produzidos pelos linfócitos B, os linfócitos T não possuem capacidade de se ligarem diretamente a um antígeno e precisam que estes sejam a eles apresentados. A apresentação dos antígenos é dada pela codificação de proteínas por parte do Complexo Principal de

Histocompatibilidade (MHC), existindo duas classes, o MHC I e o MHC II. Os antígenos intracelulares são apresentados pelo complexo MHC I aos linfócitos citotóxicos para a morte direta da célula-alvo; por outro lado, os extracelulares são apresentados pelo MHC II aos linfócitos T-auxiliares para modulação da resposta imune²⁶.

Na cavidade bucal, as células dendríticas representam uma importante interface entre a resposta inata e adaptativa. Cutler e Jotwani²⁷ revisaram os estudos com ênfase nos mecanismos de captura de microrganismo por parte das células dendríticas. Os autores verificaram que, em casos de periodontite agressiva, a presença do *A. actinomycetemcomitans* estimulava *in vitro* a ativação e maturação das células dendríticas, ocorrendo posterior indução da linhagem de células Th1. No caso de periodontite crônica, estudos mais recentes têm encontrado células dendríticas epiteliais e plasmocitoides na mucosa oral, em que as células dendríticas epiteliais estão envolvidas na maturação de células dendríticas CD83+, na lâmina própria. Essas células CD83+, por sua vez, irão formar conjugados com as células T CD4+.

Além da função conhecida de célula apresentadora de antígenos, as células dendríticas estão envolvidas em mecanismos de reabsorção alveolar em casos de DP. Isso foi constatado no estudo de Alnaeeli et al.⁴. Os autores verificaram tanto *in vitro* como em camundongos que as células dendríticas CD11c+, na presença do *A. actinomycetemcomitans*, podem induzir à osteoclastogênese no osso alveolar a partir da interação com linfócitos T CD4+.

Em outro estudo, o *A. actinomycetemcomitans* teve a capacidade de estimular uma rápida resposta de INF- γ pelas células natural killer (NK). Isso ocorreu porque as células dendríticas, estimuladas pela bactéria, passaram a produzir IL-12, um marcante estimulador de INF- γ . A interação entre *A. actinomycetemcomitans* e células dendríticas ocorreu pela estimulação de TLR-4. Os autores concluem que essa via de sinalização, envolvendo INF- γ , esteve associada com casos mais leves de periodontite, embora seja bem provável que a exposição contínua a citocinas no local da inflamação possa induzir à destruição tecidual pela resposta imune adaptativa²⁸.

Ainda não se tem clareza quanto aos mecanismos das células dendríticas na mucosa oral; algumas questões precisam continuar sendo mais analisadas, por exemplo, como as citocinas e os fatores de crescimento regulam as células apresentadoras de antígenos e a resposta das células T27.

RESPOSTA ADQUIRIDA NAS DOENÇAS PERIODONTAIS

Participação da Resposta Celular

Com relação à imunidade mediada por células nas DP, o sistema imune, além do papel de defender o hospedeiro contra os mecanismos de virulência das bactérias, fornece meios de evitar uma progressão da injúria tecidual. A imunidade mediada por célula T CD4+ é um fator crucial para o controle da infecção.

As pesquisas nessa área têm enfatizado os seguintes pontos: estudo da osteoimunologia das DP no desenvolvimento de técnicas para identificar os fatores de virulência dos microrganismos e antígenos associados com infecções por *A. Actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*¹⁰.

No estudo de Baker et al.²⁹, a partir da utilização de camundongos experimentais infectados por *P. gingivalis*, puderam observar o envolvimento da resposta imune adquirida frente à periodontite instalada. Os autores utilizaram o modelo de camundongos com imunodeficiência severa (SCID), e alguns

resultados interessantes do trabalho puderam ser achados: os camundongos SCID para linfócitos B e T apresentaram perda de osso alveolar; foram as células T CD4+ e não as T CD8+ ou NK1+ que estiveram envolvidas na perda de osso alveolar; camundongos com deficiência de INF- γ e IL-6 mostraram uma redução na perda de osso alveolar, evidenciando que as citocinas estiveram associadas com a indução de perda óssea.

Nem todas as citocinas estão envolvidas com a destruição tecidual. No estudo de Sasaki et al.³⁰, por exemplo, o papel da interleucina 10 (IL-10) esteve relacionado com a proteção do hospedeiro frente à periodontite. Primeiramente, eles verificaram que camundongos com imunodeficiências de IL-10 exibiram alta suscetibilidade de DP. Depois, para estudarem o mecanismo de proteção por parte da IL-10, eles condicionaram alguns camundongos para exibir deficiência de uma molécula extremamente envolvida na sinalização da IL-10, a STAT3. Camundongos com deficiência nessa molécula específica apresentaram maior suscetibilidade de perda óssea alveolar com o estímulo da *P. gingivalis*.

Mais recentemente, outra citocina tem sido identificada como participante da resposta imunológica adquirida nas DP: corresponde à interleucina 17 (IL-17). Essa interleucina é produzida pela linhagem Th17, uma linhagem diferente das células Th1e Th2. Camundongos knockout para o receptor IL-17A (principal receptor da IL-17) estiveram relacionados com maior suscetibilidade de DP quando infectados por *P. gingivalis*. Esse resultado não surpreendeu os pesquisadores, pois já era bem esperado. No entanto, nesse mesmo estudo, as fêmeas de camundongos estiveram mais susceptíveis à perda de osso alveolar em casos de DP do que os machos. Os autores explicam que, em humanos, ocorre o inverso, uma vez que outros fatores levam o homem a um maior risco de DP: consumo de álcool, tabagismo, cuidados com a higiene bucal e menor frequência de visita ao dentista³¹.

O entendimento da resposta imune mediada por células e de como esta se relaciona com a resposta inata requer mais pesquisas nessa área, principalmente no que diz respeito às vias de sinalização entre essas duas respostas imunológicas. Apenas dessa forma haverá possibilidade de haver o desenvolvimento futuro de imunoterapias ou vacinas terapêuticas, que, além de melhorarem a saúde periodontal de indivíduos com a doença, também proporcionarão benefícios à saúde sistêmica das pessoas¹⁰.

Participação da Resposta Humoral

Os trabalhos relativos à participação da resposta humoral nas DP são esparsos na literatura. Teng¹⁰, revisando alguns dos principais artigos na área, encontrou que a resposta mediada por anticorpos esteve associada primeiramente a uma resposta protetora, podendo, em alguns casos, ser ela destrutiva ou deletéria.

Nardin et al.⁵ estavam interessados em verificar a resposta imune humoral num grupo de pacientes mais idosos (55 – 74 anos) e mais jovens (25 – 54) com DP, em comparação a um grupo de pessoas mais idosas e mais jovens que apresentavam tecido periodontal saudável. Os autores verificaram que pessoas mais idosas com DP têm capacidade de produzir anticorpos de forma semelhante aos mais jovens com DP. Os níveis de IgG, IgA e IgM produzidos frente a duas proteínas da *P. gingivalis* não se mostraram muito diferentes entre os dois grupos com a doença e entre os dois grupos saudáveis. Os pacientes mais idosos com DP apresentaram uma elevação nos níveis totais de IgG que não foi observada no grupo jovem saudável, o que para alguns autores possa ser um fator predisponente para a DP ou uma consequência da doença nesse grupo mais idoso. Para os níveis totais de IgA em jovens com DP, eles veri-

ficaram que foi significativamente maior em relação ao grupo jovem sem a doença, embora os dois grupos idosos tenham mostrado níveis elevados dessa imunoglobulina. Para a IgM, não houve mudanças marcantes nos grupos.

A resposta imune humoral primariamente é protetora, em que a imunidade mediada por células B não causa danos teciduais ao periodonto, mas essa resposta humoral interage com as células CD4+ Th da imunidade mediada por células, que, por sua vez, leva à produção de NF- κ B, e outras citocinas responsáveis pela modulação de osteoclastos e seus precursores, resultando na destruição óssea¹⁷.

Alguns autores levantam a hipótese de que os antígenos envolvidos nas DP possam ser imunodominantes, mas que, devido à complexa trama de microrganismos envolvidos nas DP e suas diversas formas de interação com os microrganismos da ecologia normal, torna-se difícil afirmar que haja algum tipo de imunodominância. Apenas com mais estudos na área e com um maior entendimento de como os diversos anticorpos atuam nas DP e da interação entre a resposta humoral e sua indução da imunidade mediada por células T, poderá haver a substituição das antigas imunoterapias passivas, tendo espaço para o novo campo das vacinas¹⁰.

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos avaliados nessa revisão de literatura, pode-se concluir que a resposta imune inata participa, ativamente, do desenvolvimento das DP e que a resposta imune adquirida está relacionada ao desenvolvimento da DP devido às células T CD4+ associadas à destruição do osso alveolar. Por outro lado, a resposta imune humoral parece estar relacionada com a proteção dos tecidos periodontais, embora possa ocorrer interação com as células T CD4+.

Os estudos seguintes na área da Imunologia das DP provavelmente irão dar continuidade em relação à busca dos reais mecanismos imunológicos envolvidos na doença, sobretudo nas pesquisas relativas ao envolvimento da imunidade inata (TLRs e os peptídeos antimicrobianos). Entendendo os mecanismos desencadeadores do início da DP e sua progressão, é bem mais provável que, no futuro, possam ser desenvolvidas novas terapias imunológicas e vacinas para auxiliarem no tratamento de pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

1. Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microb Infect.* 2000; 2:1181-92.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
3. Teng Y-T A. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 1- Innate and humoral immunity and the periodontium. *J Dent Res.* 2006; 85: 198-208.
4. Alnaeeli M, Penninger JM, Teng Y-TA. Immune interactions with CD4+ T Cells promote the development of functional Osteoclasts from Murine CD11c+ Dendritic Cells. *J Immunol.* 2006;177:3314-3326.
5. Nardin AMD, Sojar HT, Grossi SG, Christersson LA, Genco RJ. Humoral Immunity of Older Adults with Periodontal Disease to *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 1991;59:4363-4370.
6. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Microbiol.* 2001;1:135-145.
7. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-Like Receptors in Pathogen Recognition. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:637-646.
8. Koop E, Medzhitov R. Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2003;15:396-40.
9. Schröder NWJ, Meister D, Wolff V, Christan C, Kaner D, Haban

- V, Purucker P, Hermann C, Moter A, Göbel UB, Schumann RR. Chronic periodontal disease is associated with single-nucleotide polymorphisms of the human TLR-4 gene. *Genes Immun.* 2005;6:448-51.
10. Hajishengallis G, Wang M, Bagby GJ, Nelson S. Importance of TLR2 in early innate response to acute pulmonary infection with *Porphyromonas gingivalis* in mice. *J Immunol.* 2008;181:4141-49.
11. Teng Y-T A. Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 2- T-cell-mediated Immunity in the periodontium. *J Dent Res.* 2006;85:209-19.
12. Hajishengallis G, Wang M, Bagby GJ, Nelson S. Toll gates to periodontal host modulation and vaccine therapy. *Periodontol* 2000. 2009;51:181-207.
13. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:17-21.
14. Diamon G, Beckloff N, Ryan LK. Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences. *J Dent Res.* 2008;87:915-27.
15. Gennaro R, Zanetti M. Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides. *Biopolymers.* 2000;55:31-49.
16. Lehrer RI, Ganz T. Defensins of vertebrate animals. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:96-102.
17. Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:978-89.
18. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol.* 2005;7:119-34.
19. Kurland AR, Schreiner H, Diamond G. In vivo β -defensin gene expression in rat gingival epithelium in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection. *J Periodontol Res.* 2006;41:567-72.
20. Mathews M, JIA HP, Guthmiller JM, Losh G, Graham S, Johnson GK, Tack BF, McCray JR PB. Production of β -defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands. *Infect Immun.* 1999;67:2740-45.
21. Dale BA. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontol* 2000. 2002;30:70-8.
22. Guthmiller JM, Vargas KG, Srikantha R, Schomberg LL, Weistroffer PL, McCray Jr PB, Tack BF. Susceptibilities of oral bacteria and yeast to mammalian cathelicidins. *J Antimicrob Chemother.* 2001;45:3216-9.
23. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Gallo RL. Cathelicidin Antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J Dent Res.* 2002;81:845-50.
24. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, Bowdish D, Hancock REW. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol.* 2002;169:3883-91.
25. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:238-250.
26. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998;392:245-52.
27. Cutler CW, Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res.* 2006;85:678-89.
28. Kikuchi T, Hahn CL, Tanaka S, Barbour SE, Schenkein HA, Tew JG. Dendritic cells stimulated with *actinobacillus actinomycetemcomitans* elicit rapid gamma interferon responses by natural killer cells. *Infect Immun.* 2004;72:5089-96.
29. Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopeian DC. CD4+ T Cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar

A Participação das respostas imunológicas nas doenças periodontais
Barbosa KGN, et al.

bone loss in mice. *Infect Immun.* 1999;67:2804-09.

30. Sasaki H, Suzuki N, Kent Jr. R, Kawashima N, Takeda J, Stashenko P. T Cell response mediated by myeloid cell-derived IL-12 Is responsible for porphyromonas gingivalis-induced periodontitis in IL-10-deficient mice. *J Immun.* 2008;180:6193-98.

31. Yu JJ, Ruddy MJ, Conti HR, Boonnanantanasarn K, Gaffen SL. The interleukin-17 receptor plays a gender-dependent role in host protection against porphyromonas gingivalis-induced periodontal bone loss. *Infect Immun.* 2008;76:4206-13.

Recebido para publicação: 24/05/10
Encaminhado para reformulação: 24/08/10
Aceito para publicação: 23/09/10