

Imunologia das doenças periodontais

Por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD
cmfigueredo@hotmail.com
www.periodontiamedica.com





por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD

www.periodontiamedica.com



KAROLINSKA INSTITUTET

Faculty of Odontology
Huddinge, Sweden



por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD

www.periodontiamedica.com

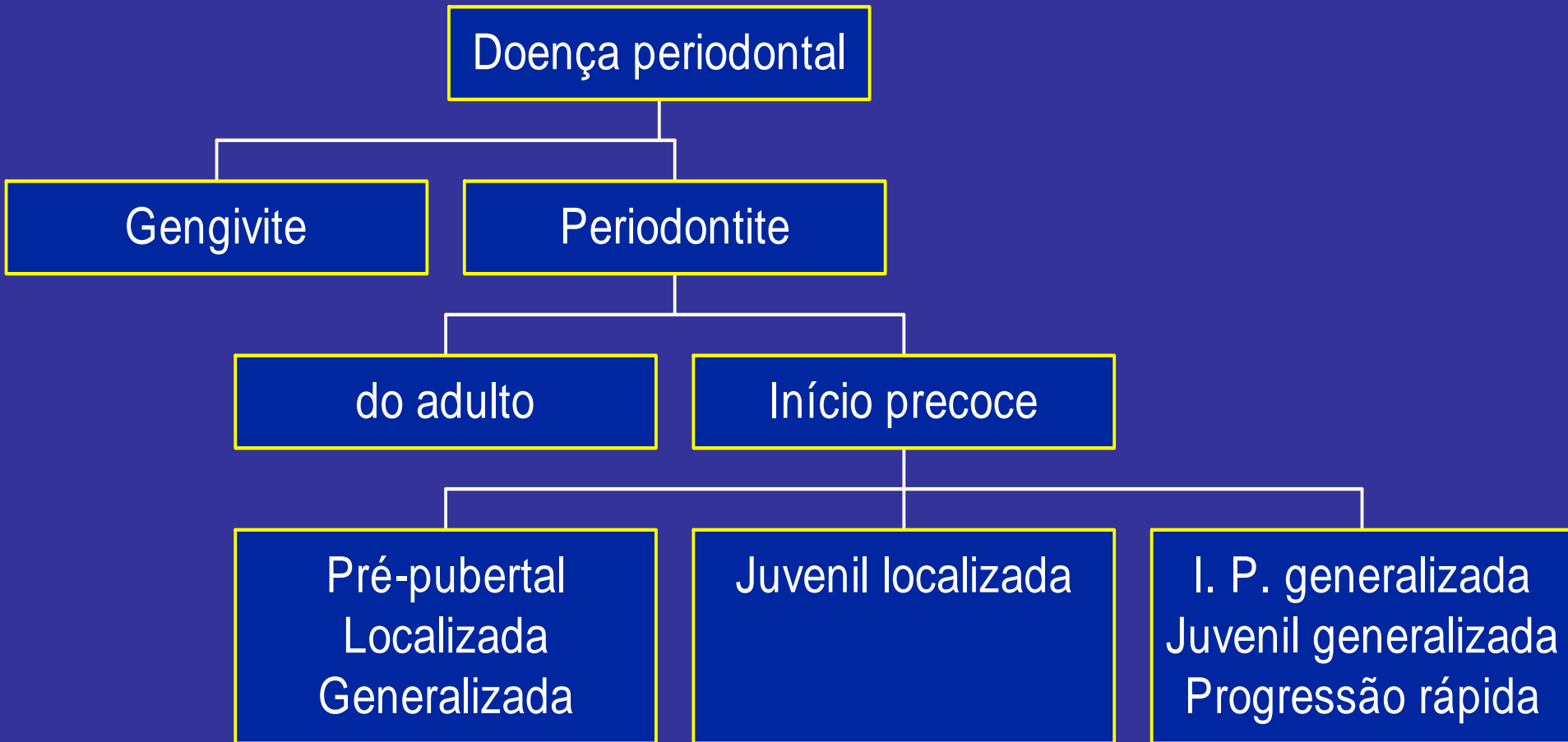


por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD

www.periodontiamedica.com



Classificação simplificada



Classificação nova

- **Periodontite agressiva: localizada ou generalizada**
- **Periodontite crônica: localizada ou generalizada**

Epidemiologia

Epidemiologia

- **Estudos epidemiológicos demonstram que a forma severa da periodontite do adulto se manifesta numa parcela muito pequena da população. Existe uma tendência para o aumento com a idade, atingindo um pico aos 50-60 anos (Lindhe 1997).**

Epidemiologia

Brown et al. (1989) EUA- até 1 sítio > 6 mm

↳ 3.4% (população 19-44 anos), 16.5% (45-64 anos) e 14% (65 anos ou mais)

Baelum et al. (1986) Tanzânia (30-69 anos)
com alto acúmulo de placa

↳ 10% com perda de insecção > 6mm.

↳ 75% dos dentes com > 7 mm foram encontrados em 31% dos indivíduos.

Hospedeiro

”Relativamente poucos indivíduos em cada faixa etária desenvolvem uma forma severa de periodontite e esses poucos indivíduos contam para a maioria dos sítios envolvidos com periodontite severa” (Revisão da literatura, Lindhe 1997).

Hospedeiro

”Poucos sítios desenvolvem extensa destruição periodontal dentro de um determinado período de tempo e esses são encontrados num pequeno subgrupo da população”
(Revisão da literatura, Lindhe 1997).

*Fatores de risco
para Periodontite
severa*

Diabetes

- **”Odds ratio”**: entre 2 e 3 para diabéticos, quando comparados com não-diabéticos (Salvi et al. 1997).
- **O aumento da susceptibilidade parece estar mais associado como uma resposta aberrante do hospedeiro (Salvi et al 1997) do que com diferenças na microbiota (Mandell et al. 1992).**

Diabetes

- Danos na quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos (McMullen et al. 1981).
- Aumento da produção de prostaglandina E₂, TNF- α e interleuquina-1 β após estimulação *in vitro* com lipopolissacarídeo (Salvi et al. 1997; Salvi et al. 1998).

Fumo

- "Odds ratio" - 2.8 (Papapanou 1996).

Gengivite - nenhuma diferença na flora ou no acúmulo de placa (Bergström & Preber 1994).

Periodontite

- Preber et al. (1992) - nenhuma diferença.
- Zambon et al. (1996) - aumento significante nos níveis de *B. forsythus*.

Fumo

Alterações na resposta inflamatória:

- ☞ Quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos (Kraal & Kenney 1979).
- ☞ Alterações no pico respiratório (Ryder et al. 1998).
- ☞ Numabe et al. (1998) - neutrófilos salivares estão mais reativos após fumar.

Fumo

Alterações na resposta inflamatória:

☞ Níveis de IgG2

☞ Inibidores de protease

☞ Circulação local

Síndrome de Down

- **Prevalência pode atingir 90% (Reuland-Bosma & van Dijk 1986).**
- **39% da crianças ente 10-19 anos apresentavam perda óssea (Suécia, Modéer et al. 1990)**
- **danos na síntese do colágeno, alterações na morfologia de capilares e defeitos funcionais em neutrófilos.**

Genética - Epidemiologia

Estudos em gêmeos mostram que mais de 50% da variação em várias análises clínicas e radiográficas podem ser explicadas por fatores genéticos (Michalowicz et al. 1991a; Michalowicz et al. 1991b; Corey et al. 1993).

Michalowicz et al. 1991, JDR

⇄ Variação genética para altura óssea

⇄ 62 pares homozigotos - próximos

⇄ 25 pares de heterozigotos - próximos

⇄ 33 pares de homozigotos - separados

Michalowicz et al. 1991, JDR

Resultados (correlações):

MZT - 0.70

DZT - 0.52

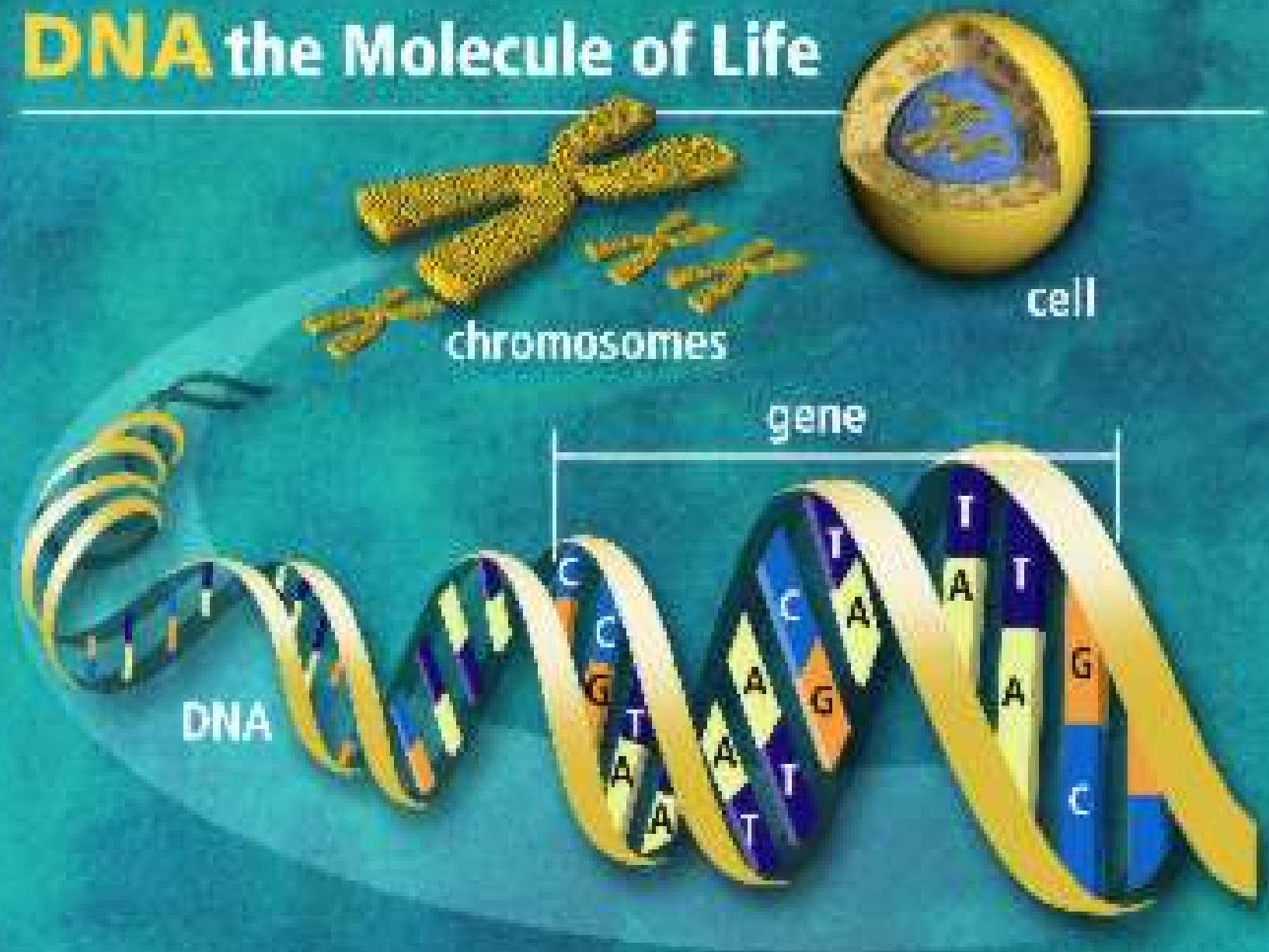
MZA - 0.55

***Conclusão: Variação genética
proporcional.***

Genética - Patogenia

- **Reação inflamatória desproporcional = danos no hospedeiro.**
- **Citoquinas inflamatórias - principais candidatos a gerar um desequilíbrio.**

DNA the Molecule of Life



Desordens genéticas

- Monogênicos - Quando causado por genes mutantes, podendo estar apenas em um par, acompanhado por um alelo normal, ou em ambos, e exibem padrões óbvios e típicos;
- Cromossômicos: Não advém de um erro isolado, mas de um excesso ou deficiência dos genes. Ex: Síndrome de Down;

Desordens genéticas

- Herança multifatorial – que pode ser caracterizada por distúrbios de desenvolvimento que resultam em malformações congênitas ou distúrbios na idade adulta. Nesse caso fatores ambientais podem estar envolvidos, tendem a ocorrer em famílias, mas não exibem padrões de heterograma.

Um gene pode ser considerado como candidato quando o processo fisiológico determinado pelo gene estiver associado com a severidade da doença (KORNMAN & di GIOVINE 1998)

Desordens pró-inflamatórias

1. Prostaglandina endoperoxidase sintetase 1:

Locus: 9q32-33. Responsável pela conversão do ácido aracdônico em prostaglandina. Influencia diretamente a função tecidual da prostaglandina.

2. Prostaglandina endoperoxidase sintetase 2: *Locus:*

1q25.2-33.3. Produção da prostaglandina, está envolvida no sinal de célula para célula e manutenção da homeostasia tecidual.

Desordens pró-inflamatórias

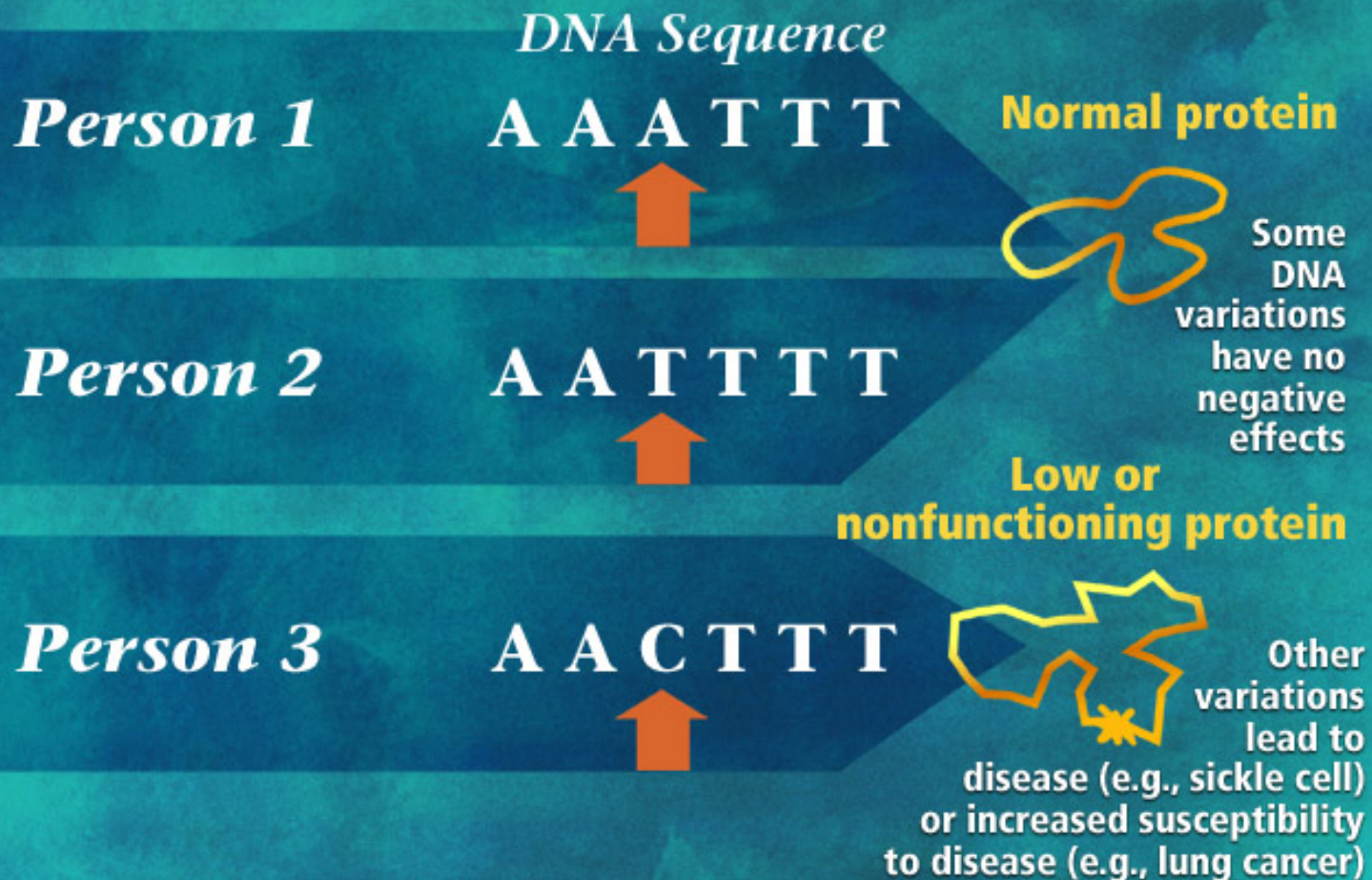
3. Receptor CD32: *Locus*: 1q21-q23. Variação alélica do receptor Fc gama, podendo gerar alteração na fagocitose e susceptibilidade para infecções microbianas.
4. Receptor CD16 (FcγRIII): *Locus*: 1q23. Formas A e B. Afeta fagocitose e infecções virais.

Desordens pró-inflamatórias

5. LPS- proteína de adesão: *Locus*: 20q11.23-q12.
Produzida durante a fase aguda da infecção, gera a resposta LPS-dependente de monócitos.
6. Fator de necrose tumoral α (TNF- α): *Locus*: 6p21.3. Polimorfismos podem afetar os resultados de uma infecção
7. Interleuquina-1 β . *Locus*: 2q13-q21.
Polimorfismos da interleuquina 1 têm sido associados ao aumento da severidade de doenças inflamatórias.

Polimorfismo

Health or Disease?



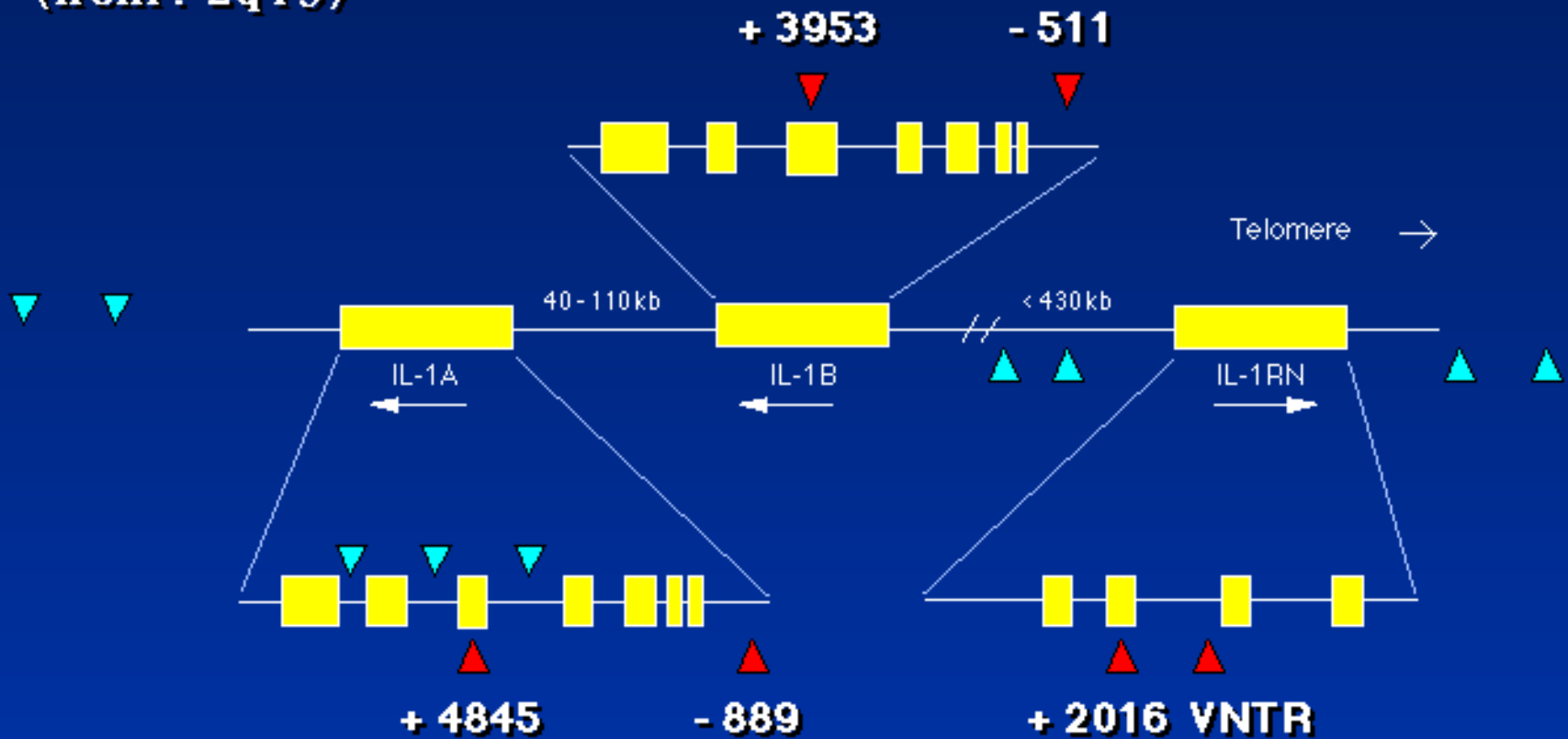
Polimorfismo x Periodontite

Citoquina	Locus do polimorfismo
IL-1 α	IL-1A - 889 (promoter)
IL-1 β	IL-1B - 511 (promoter)
IL-1 β	IL-1B +3953 (exon 5)
TNF- α	TNF-A - 238 (promoter)
TNF- α	TNF-A - 308 (promoter)

IL-1 locus


(hChr. 2q13)

▼ = di-trinucleotide repeat





FSdG, 1997 ©

Kornman et al. (1997)

 **67% dos pacientes com periodontite severa apresentam tanto o polimorfismo composto no grupo de genes para IL-1 (alelo 2 da IL-1B +3953 mais alelo 2 da IL-1A -889).**

Gore et al. (1998)

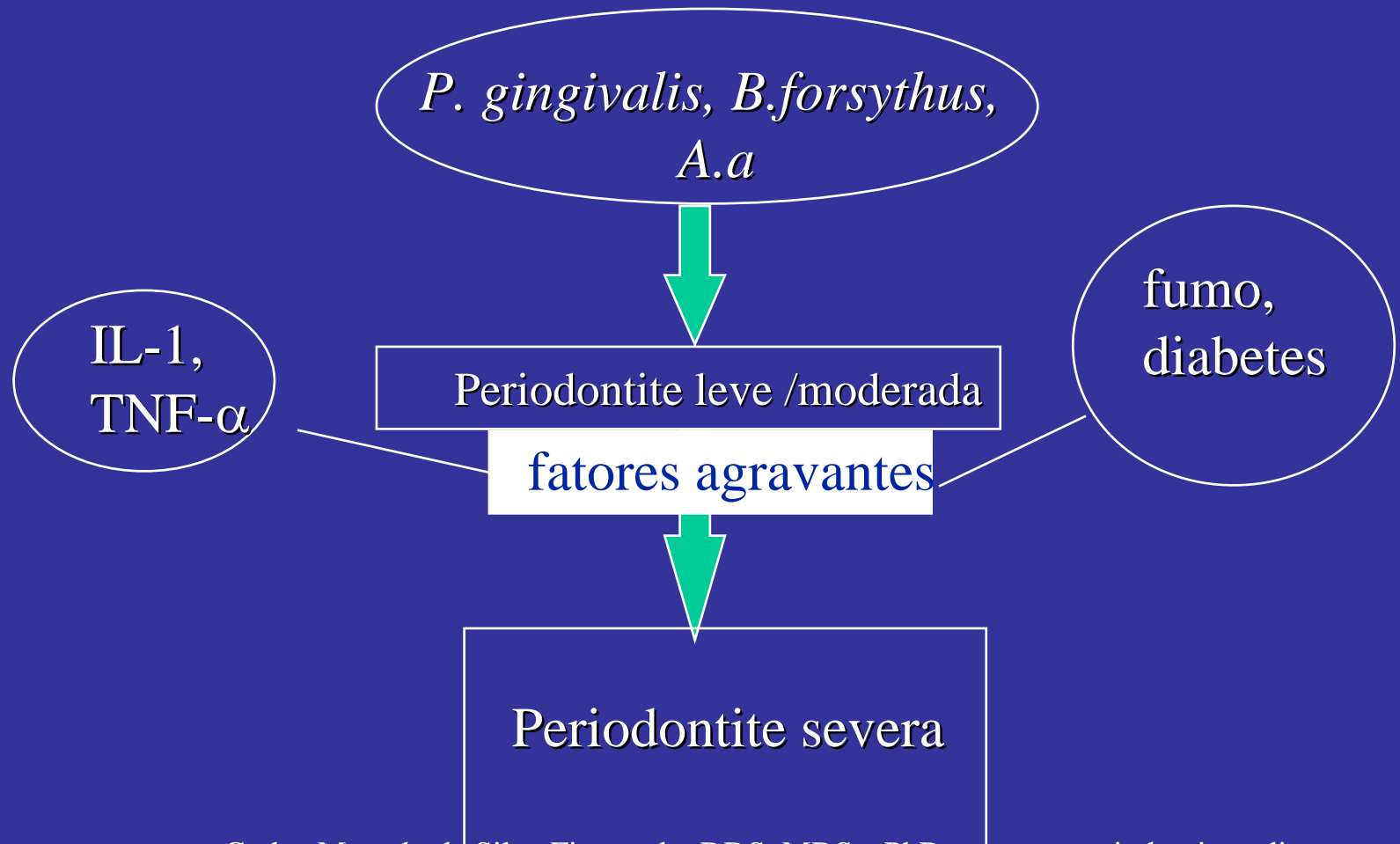
 A presença significativamente maior do alelo 2 IL-1 β + 3953 (IL-1 β + 3953 1/2 e IL-1 β + 3953 2/2) em pacientes com periodontite avançada comparado a leve e moderada.

 IL-1 β + 3953 - indivíduos positivos produzem significativamente mais IL-1 β .

Figueredo et al. 1999

<i>Site</i>	<i>GG</i>	<i>p1</i>	<i>GP</i>	<i>p2</i>	<i>PP</i>	<i>p3</i>
E activity (cell equiv/μl)	26600	NS	22400	NS	30000	NS
EA1AT (nmol/μl)	0.26	NS	0.23	NS	0.44	NS
A1AT (nmol/μl)	0.24	NS	0.17	NS	0.24	NS
A2MG (ng/μl)	458	NS	738	NS	621	NS
IL-1β (pg/μl)	2.0	0.009	5.0	NS	5.4	0.0036

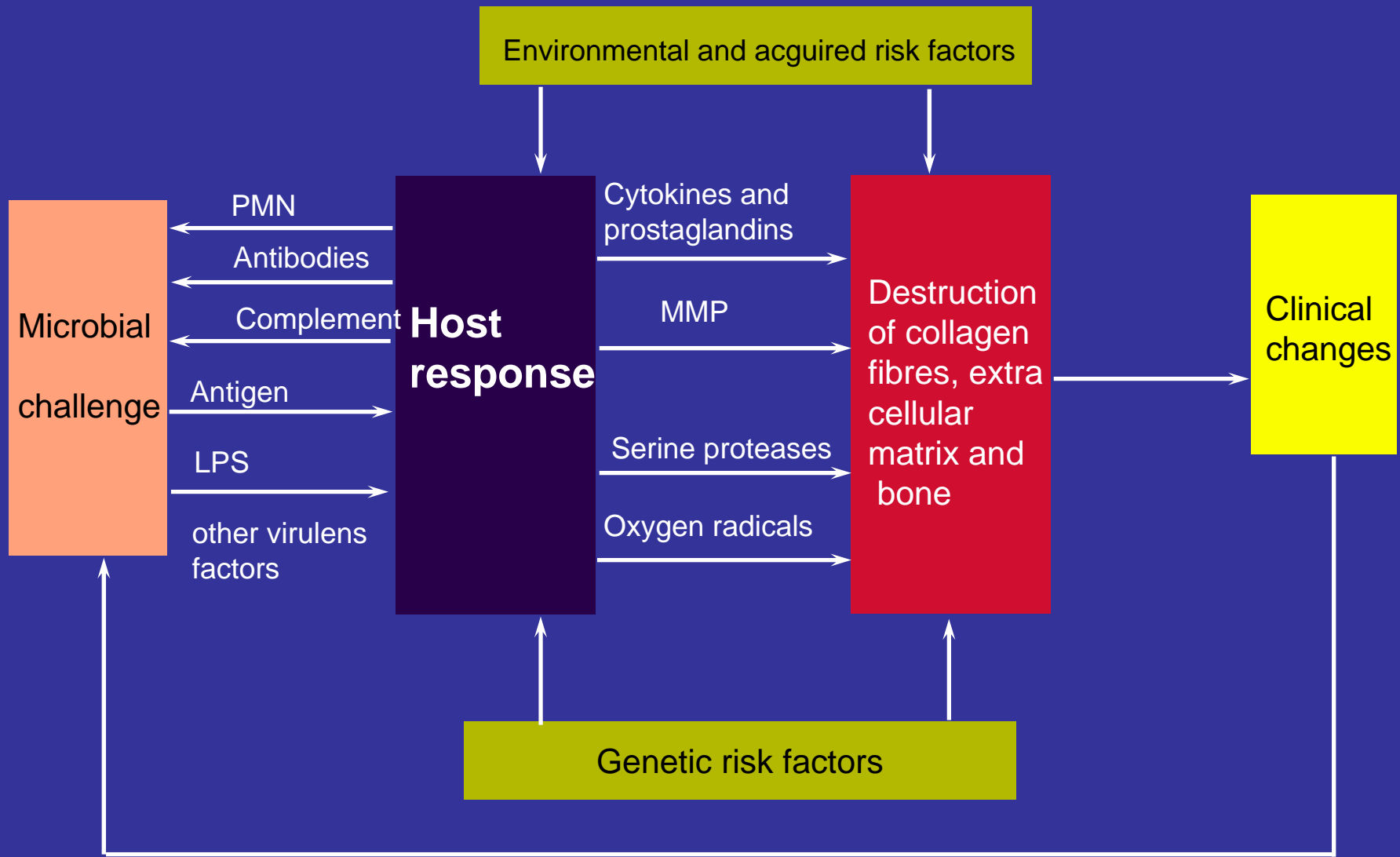
Doença multifatorial



Etiopatogenia

*Aspectos microbiológicos e
imunológicos*

Pathogenesis of Human Periodontitis



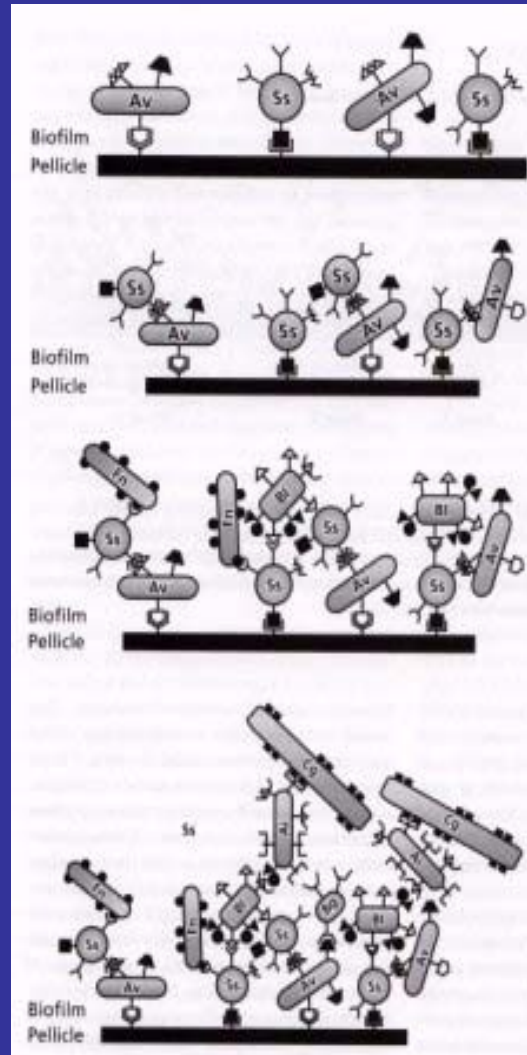
Microbiologia

- Mais de 300 espécies caracterizadas
- Acúmulo bacteriano = resposta inflamatória
- Hipóteses:
- Placa não-específica
- Placa específica

Microbiologia

- **Placa supragengival - espessura do biofilme x difusão de nutrientes e oxigênio.**
- **Placa subgengival - nutrição via periodonto, produção enzimática.**

Microbiologia



Microbiologia

Colonização por espécies patogênicas não necessariamente leva ao aparecimento da doença:

→ *Neisseria meningitidis* (Caugant et al. 1988)

→ *Mycobacterium tuberculosis* (Sudre et al. 1992)

→ HIV

Microbiologia

Patógenos eleitos:

A. actinomycetemcomitans, *B. forsythus*,
C. rectus, *E. nodatum*, *F. nucleatum*, *P.*
micros, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P.*
nigrescens, *S. intermedius*, **and**
treponema sp. (Haffajee & Socransky
1994).

Microbiologia

Características únicas da infecção periodontal:

- **Facilidade de acumulação bacteriana.**
- **Ambiente favorável para a bactéria e desfavorável para a destruição dos mesmos.**

Bactéria x etiologia

Dificuldades:

- ⇒ Entre 30 a 100 espécies
”patogênicas” podem ser coletadas
em um só sítio.
- ⇒ Dificuldade de identificação.
- ⇒ Atividade no sítio não é constante.
- ⇒ Causa x consequência ?
- ⇒ Presença em sítios e bocas não
doentes (“carrier state”).

Combinações sugeridas

S. mitis
S. intermedius
S. oralis
sanguis

V. pervula
A. odontolyticus

P. gingivalis
B. forsythus
T. denticola

E. corrodens
Aa serotipo a
C. concisus
C. gingivalis

P. intermedia
P. nigrescens
P. micros
C. rectus

Novos conceitos sobre o Biofilme

- Grupamento vermelho: fortemente relacionado com o aumento da profundidade de bolsa e sangramento.
- Grupamento laranja: Precede o grupamento vermelho. Apresenta um importante papel na patogenia.

Novos conceitos sobre o Biofilme


- Amarelo, verde e roxo: São compostos por bactérias considerada benéficas.
- Presença de patógenos do grupamento vermelho na placa supragengival.
Complexidade do biofilme ou restos bacterianos???????

Papapanou et al. 1997

Prevalência (%) de espécies por sítio e indivíduo

Espécie	Indivíduo	sítio	Indivíduo $\geq 10^6$	Sítio $\geq 10^6$
<i>P. gingivalis</i>	100	87.1	92.0	51.8
<i>P. intermedia</i>	100	89.0	98.7	52.0
<i>P. nigrescens</i>	100	86.2	92.8	37.0
<i>B. forsythus</i>	98.6	72.9	71.0	23.1
A.a	83.1	37.7	1.3	0.4
<i>F. nucleatum</i>	100	90.4	78.4	26.1
<i>T.denticola</i>	97.9	73.7	86.8	40.9
<i>E. corrodens</i>	95.9	57.7	30.0	5.7

Hipótese microbiana

 **Subgrupo + interação positiva +
hospedeiro susceptível =
progressão da doença**

Conclusão

A visão atual do papel dos microorganismos como principal fator etiológico pode ser resumido como "necessário, mas não suficiente para causar a doença" ou que "a doença periodontal é uma mistura específica de bactérias que causam destruição periodontal num indivíduo susceptível" (Offenbacher 1996).