

# ***Inter-relação entre a doença periodontal e a doença de Crohn***

***Fernanda Brito<sup>1</sup>***

***Roberta Rocha Pedreira<sup>2</sup>***

***Ricardo Guimarães Fischer<sup>3</sup>***

***Carlos Marcelo da Silva Figueredo<sup>4</sup>***

## ***Resumo***

O objetivo desta revisão foi avaliar os fatores envolvidos na possível relação entre a doença periodontal e a doença de Crohn. A destruição tecidual na periodontite, considerada uma reação específica do hospedeiro ao acúmulo do biofilme na margem gengival, é determinada pela natureza e pelo controle das respostas imune inata e adaptativa. Teorias têm sido postuladas a fim de explicar a progressão da gengivite para a periodontite no contexto do paradigma Th1/Th2. A doença de Crohn possui um perfil de suscetibilidade Th1 e vários mediadores inflamatórios estão induzidos na mucosa intestinal inflamada. Concluindo, é possível que haja uma maior prevalência de periodontite nos portadores de doença de Crohn, pelo fato de as duas doenças possuírem mecanismos patogênicos em comum, provavelmente, devido ao mesmo perfil linfocitário.

***Palavras-chave:*** doença periodontal, doença de Crohn, perfil de suscetibilidade.

## ***INTRODUÇÃO***

A periodontite crônica é uma doença destrutiva, que afeta as estruturas de suporte dos dentes, incluindo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar.

Clinicamente, há formação de bolsas e (ou) recessão gengival. Sua prevalência e severidade aumentam com a idade, podendo afetar um número variável de dentes e apresentar diferentes taxas de progressão (GENCO, 1996).

Apesar de a agressão bacteriana ser necessária para a ocorrência da doença periodontal (OFFENBACHER, 1996), o papel central na patogênese da doença periodontal é exercido pela resposta do hospedeiro através do controle das respostas imune inata e adaptativa. Esse con-

trole é, por sua vez, regulado pelas citocinas Th1/Th2, e teorias têm sido postuladas a fim de explicar a suscetibilidade à periodontite no contexto do paradigma Th1/Th2 (YAMAZAKI; YOSHIE; SEYMOUR, 2003). Várias citocinas estão envolvidas na destruição tecidual. A interleucina (IL) 1 beta (IL-1 $\beta$ ), por exemplo, é encontrada em níveis elevados no fluido gengival de pacientes com doença periodontal (FIGUEREDO et al., 1999). A periodontite caracteriza-se pela hiperatividade de neutrófilos, com liberação excessiva de proteases, em especial a elastase, e radicais livres de oxigênio (GUSTAFSSON; ÅSMAN, 1996).

<sup>1</sup> Mestre. Programa de Pós-graduação em Periodontia. Faculdade de Odontologia – UERJ. Rio de Janeiro – RJ <sup>2</sup> Especialista.

Programa de Pós-graduação - PUC-RJ. Rio de Janeiro - RJ

<sup>3</sup> Professor Titular de Periodontia. Faculdade de Odontologia – UERJ. Rio de Janeiro - RJ

<sup>4</sup> Professor Adjunto de Periodontia. Faculdade de Odontologia – UERJ. Rio de Janeiro - RJ

### ***Correspondência para / Correspondence to:***

Fernanda Brito

Rua 5 de Julho 273/501 - Icaraí

24220 -110 Niterói - RJ - Brasil.

Tel.: (21) 2714-7694; 9861-7234

***E-mail:*** febrsil@aol.com

Os mecanismos de destruição tecidual, semelhantes entre a periodontite e outras doenças inflamatórias crônico-destrutivas, como a artrite reumatóide, têm estimulado o estudo de possíveis associações entre essas condições (MIRANDA et al., 2003). Nossa hipótese é que pode haver uma maior prevalência de periodontite nos portadores de doença de Crohn, pelo fato de as duas doenças possuírem mecanismos patogênicos em comum, possivelmente dividindo o mesmo perfil linfocitário.

A doença de Crohn é uma enfermidade sistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada por um processo inflamatório crônico, que pode acometer todo o trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. A doença de Crohn possui um perfil de suscetibilidade Th1 e vários mediadores inflamatórios estão induzidos na mucosa dos pacientes com a doença. Entre os mediadores inflamatórios, podemos destacar: prostaglandina E2 (PGE2), leucotrieno B4, fator ativador de plaquetas (PAF), IL-8, RANTES, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-10, IL-12, interferon gama (INF- $\gamma$ ), óxido nítrico e produtos reativos do oxigênio (FIOCCHI, 1998; VAN DEVENTER, 1999).

As publicações sobre as condições orais em portadores de doença de Crohn limitam-se a descrever suas manifestações orais (LISCIANDRANO et al., 1996; SCHEPER; BRAND, 2002; KATZ et al., 2003). Não há, na literatura, dados consistentes sobre as condições periodontais de pacientes com doença de Crohn. O objetivo deste estudo é avaliar a possível relação entre a periodontite e a doença de Crohn.

### **PERFIL TH1/TH2 E DOENÇAS CRONICO-INFLAMATÓRIAS**

Mosmann e Coffman (1989) demonstraram, pela primeira vez, que clones de células TCD4+ de ratos podiam ser classificados em subpopulações funcionais distintas, baseado nos perfis de citocinas sintetizadas por essas células. O isolamento de clones Th1 e Th2 humanos por Romagnani (1994) desencadeou um

grande número de estudos sobre os efeitos do paradigma Th1/Th2 em humanos. Mais recentemente, tem sido demonstrado que outras células, além das células TCD4+, são capazes de produzir citocinas Th1 e Th2. São elas: TCD8+, monócitos, células NK, células B, eosinófilos, mastócitos, basófilos, entre outras células (YAMAZAKI; YOSHIE; SEYMOUR, 2003).

As citocinas Th1 incluem a IL-2, INF $\gamma$ , IL-12 e o fator de necrose tumoral beta (TNF $\beta$ ), enquanto as citocinas Th2 incluem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Em geral, as citocinas Th1 favorecem o desenvolvimento de uma resposta imune celular forte, enquanto citocinas Th2 favorecem uma forte resposta imune humoral. Algumas dessas citocinas Th1 /Th2 exercem uma regulação cruzada. Por exemplo, o INF $\gamma$  e a IL-12 diminuem os níveis de citocinas Th2, enquanto a IL-4 e a IL-10 diminuem os níveis de citocinas Th1 (GEMMELL; SEYMOUR, 2004).

As citocinas são utilizadas para o exame de doenças humanas, incluindo infecções causadas por vírus, bactérias, parasitas e fungos assim como condições auto-imunes, reumatológicas e condições inflamatórias idiopáticas (SINGH; MEHROTRA; AGARWAL, 1999). Vários autores sugerem que, em condições inflamatórias auto-imunes, como diabetes, esclerose múltipla e artrite reumatóide, as células Th1 são patogênicas, e as células Th2 protetoras (LAFAILLE, 1998). Entretanto, os dados ainda não são conclusivos. O conceito Th1/Th2 sugere que as citocinas Th1/Th2 regulam o equilíbrio entre proteção e imunopatologia, assim como o desenvolvimento e (ou) a severidade de algumas desordens imunológicas (SINGH; MEHROTRA; AGARWAL, 1999).

### **PERFIL TH1/TH2 E DOENÇA PERIODONTAL**

Na última década, várias teorias têm sido postuladas a fim de explicar a progressão da gengivite para a periodontite, no contexto do paradigma Th1/Th2. No modelo proposto por Seymour e colaboradores (1993), as células Th1 estão associadas à gengivite, enquanto as célu-

las Th2 estão associadas à periodontite (GEMMELL; SEYMOUR, 2004).

Esse modelo está baseado na classificação histológica da doença periodontal proposto por Page e Schroeder (1976), no qual as células predominantes na periodontite são os plasmócitos. Como a resposta Th2 favorece uma resposta imune humoral, os autores inferiram que a periodontite possui um perfil Th2.

No modelo proposto por Ebersole e Taubman (1994), as células Th1 são consideradas como o resultado da destruição tecidual, e as células Th2 são consideradas protetoras. Nesse modelo, INF- $\gamma$  estimula principalmente monócitos e macrófagos a produzirem citocinas pró-inflamatórias e PGE<sub>2</sub>, resultando em uma condição local hiper-reativa que leva à destruição do tecido conjuntivo e à reabsorção do osso alveolar em pacientes suscetíveis (YAMAZAKI; YOSHIE; SEYMOUR, 2003).

As evidências acumuladas têm sugerido que a análise de células T é de extrema importância tanto na compreensão da patogênese da doença periodontal quanto no desenvolvimento de novas imunoterapias. Entretanto, as duas hipóteses têm sido enfraquecidas por achados contraditórios, e a interpretação dos resultados dos estudos é prejudicada devido às diferenças metodológicas, como utilização de diferentes tipos de células, incluindo células extraídas dos tecidos gengivais, células mononucleares periféricas do sangue, diferentes clones de células T e a utilização *in vitro* de componentes de diferentes cepas bacterianas (GEMMELL; SEYMOUR, 2004).

## **DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA**

A doença intestinal inflamatória (DII) é uma denominação geral para um grupo de distúrbios inflamatórios crônicos que envolvem o trato gastrointestinal, de causa desconhecida, embora aspectos familiares ou genéticos, infecciosos, imunológicos e psicológicos têm sido sugeridos. A doença intestinal inflamatória pode ser dividida em duas doenças principais: a colite ulcerativa (UC) e a doença de Crohn (DC) (GLICKMAN, 1998).

Ambas as doenças são mais comuns em indivíduos brancos, e os sexos são igualmente afetados. Na Europa Ocidental e nos EUA, a colite ulcerativa apresenta a prevalência de, aproximadamente, 70 a 150 casos por 100.000 habitantes, e a incidência de 6 a 8 casos por 100.000 habitantes. A prevalência da doença de Crohn é de, aproximadamente 20 a 40 casos para 100.000 habitantes, e a incidência de 2 casos por 100.000 habitantes (LOGAN, 1998). No Brasil, esses dados são desconhecidos. A doença mostra um pico entre os 13 e 35 anos de idade, mas já foi descrita em todas as faixas etárias. Há uma incidência familiar de DII com transmissão vertical e horizontal, na qual 2 % a 5% das pessoas terão um ou mais parentes afetados (GLICKMAN, 1998).

O diagnóstico da DII é baseado, inicialmente, na história clínica e confirmado através de endoscopia, radiografia, colonoscopia e achados patológicos. Os achados estão relacionados à localização anatômica das lesões, suas repercussões no estado geral do doente e à presença de complicações. Os principais sintomas da DII são diarreia e dor abdominal e, nos casos mais graves, emagrecimento e febre. As características extra-intestinais associadas podem incluir inflamação dos olhos, lesões de pele, artrite e úlceras aftosas (FIOCCHI, 1998; GLICKMAN, 1998; HANAUER; SANDBORN, 2001).

A atividade da DII é definida de acordo com os parâmetros clínicos, manifestações sistêmicas e o impacto global da doença na qualidade de vida do indivíduo. O tratamento bem sucedido de pacientes com DII inclui três componentes essenciais: (1) indução e manutenção da remissão da doença, (2) promoção da cicatrização do epitélio da mucosa e (3) prevenção de complicações pós-operatórias (estenose, fistulas e má-nutrição) associadas à doença. O tratamento medicamentoso inclui antiinflamatórios, antibióticos, imunossuppressores e, mais recentemente, um anticorpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  tem sido utilizado em pacientes com doença de Crohn. O tratamento cirúrgico está indicado nas complicações (perfuração, obstrução), ausência de resposta ao tratamento clínico e comprometimento grave de

crescimento em crianças (FIOCCHI, 1998). No caso da doença de Crohn, mais de 2/3 dos pacientes terão complicações que necessitarão de cirurgia (HANAUER; SAND-BORN, 2001).

### **PERFIL TH1/TH2 E DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA**

Reinecker e colaboradores (1993) quantificaram a capacidade de liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  por células mononucleares da lâmina própria (LPMNC) isoladas de biópsias colonoscópicas da mucosa intestinal de pacientes com DII. Os autores mostraram que LPMNC derivadas da mucosa com colite ulcerativa e doença de Crohn produzem espontaneamente níveis elevados de TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . As LPMNC de mucosas UC e CD não-envolvidas mostraram uma secreção espontânea aumentada IL-1 $\beta$  e uma capacidade aumentada de produção de TNF $\alpha$  após estimulação, o que pode indicar uma pré-ativação. Interessantemente, o padrão de secreção de IL-6 por LPMNC foi bem diferente entre UC e CD e pode indicar diferenças imunológicas importantes entre essas duas doenças. Esses resultados suportam a hipótese que, na UC e CD, a resposta inflamatória protetora está super-regulada, e que células efectoras altamente ativadas produzem grandes quantidades de moléculas pró-inflamatórias que podem contribuir para o dano celular no intestino.

Estudos com pacientes com doença de Crohn estabelecida têm corroborado o predomínio da resposta Th1. Na colite ulcerativa, no entanto, uma resposta imune humoral forte parece predominar, mas a evidência de um predomínio clássico Th2 não está tão caracterizada (VAN DEVENTER, 1999).

### **CONDIÇÕES PERIODONTAIS EM PACIENTES COM DII**

A maior parte das publicações sobre odontologia em pacientes com doença de Crohn limita-se a descrever as manifestações orais da CD como, por exemplo, a frequência e o tipo

das lesões mucosas (BASU et al., 1975; HALME et al., 1993).

Meurman e colaboradores. (1994) investigaram aspectos gengivais, dentários e salivares em 53 pacientes com CD, divididos em pacientes com doença ativa (n=32) e pacientes com doença inativa (n=21). O exame oral não revelou diferença estatística nos índices dental ou gengival, mas os pacientes com doença ativa tenderam a apresentar escores mais altos de gengivite.

Flemming, Shanahan e Miyasaki (1991) avaliaram a doença periodontal em 107 pacientes com DII, sendo 46 com DC e 61 com UC. Os autores realizaram o exame periodontal nas faces mesial e méso-vestibular de um quadrante e no quadrante contralateral da arcada oposta. Os resultados mostraram que 93.5% dos pacientes DC e 95.1% dos pacientes UC possuíam, pelo menos, 1 sítio com nível de inserção  $\geq$  2mm e que 28.3% dos pacientes DC e 29.5% dos pacientes UC possuíam pelo menos 1 sítio com profundidade de bolsa  $\geq$  4mm. Os autores concluíram que os pacientes com DII eram mais suscetíveis à doença periodontal leve e menos suscetíveis à doença periodontal severa.

### **DISCUSSÃO**

Tanto no periodonto quanto no intestino, mesmo no estado de saúde, há um íntimo contato entre a flora local e os tecidos do hospedeiro, ou seja, os tecidos gengivais, na doença periodontal, e a mucosa intestinal da DII (GENCO, 1996; FIOCCHI, 1998). Na doença periodontal, embora a função dos microorganismos já tenha sido determinada, eles não são suficientes para causar doença (GENCO, 1996; OFFENBACHER, 1996). Na DII, até o momento, nenhum microorganismo foi isolado. Alguns autores sugerem que o rompimento da integridade da mucosa possa ser o estímulo inicial. Nesse caso, qualquer desequilíbrio local funciona como um gatilho para o desenvolvimento da doença em indivíduos suscetíveis (DIGNASS; BAUMGART; STURM, 2004). A resposta imuno-in-

flamatória é o fator-chave nessas duas doenças, caracterizadas pela produção local de vários mediadores inflamatórios (FIGUEREDO et al., 1999; VAN DEVENTER, 1999).

Na DII, a reação inflamatória é mais agressiva na doença de Crohn do que na colite ulcerativa. A gengivite se assemelha à colite ulcerativa, enquanto a periodontite à doença de Crohn. Na resposta Th1, o INF $\gamma$  atua nas células fagocíticas, levando a uma resposta hiperreativa. As evidências de uma resposta imune celular forte nos fazem acreditar que a periodontite se comporta de forma similar à doença de Crohn e a outras doenças imunoinflamatórias nas quais o perfil Th1 é patogênico.

Os estudos indicam uma hiperreatividade de neutrófilos na periodontite (FIGUEREDO et al., 1999), constatada pela liberação aumentada de enzimas proteolíticas e radicais de oxigênio (GUSTAFSSON; ÅSMAN, 1996). Gustafsson, Åsman e Bergstrom (1994) mostraram que, em sítios com gengivite e periodontite, o número de neutrófilos no fluido gengival parece ser similar, sugerindo que a hiperatividade dessas células, e não a quantidade, seja o fator decisivo no processo destrutivo periodontal.

Essa hiperreatividade de neutrófilos em pacientes com periodontite pode ser uma característica constitucional dos neutrófilos, ou ser devida à pré-ativação de células circulantes (HALLETT; LLOYDS, 1995). Na DII, parece provável que os mediadores inflamatórios presentes na corrente sanguínea pré-ativem os neutrófilos. Sendo assim, quando presentes no tecido gengival, os neutrófilos apresentariam um fenótipo hiperreativo, levando a uma maior destruição periodontal.

Na doença de Crohn, apesar de inúmeras questões relacionadas à patogenia da doença não terem sido elucidadas, a determinação do perfil de suscetibilidade permite, recentemente,

que pacientes com doença severa sejam tratados com um anticorpo quimérico monoclonal anti-TNF $\alpha$ . Através dessa medicação, há uma sub-regulação da resposta inflamatória, e os pacientes entram em remissão, sem que haja necessidade de cirurgia de remoção de parte do intestino.

Pelo fato de possuírem os mesmos mecanismos patogênicos e, possivelmente, possuírem o mesmo perfil linfocitário, é provável que pacientes com doença de Crohn tenham uma maior prevalência de periodontite, ou que a periodontite seja mais severa. A possibilidade de estudar o comportamento da periodontite nesses pacientes é entusiasmante. Além da ausência de dados periodontais concretos em pacientes com DII, há a possibilidade de se estudar o comportamento da periodontite em pacientes que fazem uso de uma medicação nova, atuante na resposta imunológica.

Ainda estamos distantes da descoberta dos fatores que causam a doença periodontal e da identificação dos indivíduos que provavelmente irão desenvolvê-la. Nesse contexto, a importância da determinação do perfil de suscetibilidade da periodontite é ressaltada, porque, assim como na doença de Crohn, se ainda somos incapazes de atuar na causa, talvez possamos modular a resposta do hospedeiro. A determinação do perfil de suscetibilidade pode permitir, futuramente, a utilização de drogas que restitua o equilíbrio imunológico, o que, conseqüentemente, auxiliará no controle da periodontite tão logo esta seja identificada.

## **CONCLUSÃO**

É possível que haja uma maior prevalência de periodontite nos portadores de doença de Crohn, pelo fato de as duas doenças possuírem mecanismos patogênicos em comum, provavelmente devido ao mesmo perfil linfocitário.

## ***Interrelationship between periodontal disease and Crohn's disease***

### ***Abstract***

***The aim of this review was to assess the possible relationship between periodontal disease and Crohn's disease. The tissue destruction in periodontitis, a specific host reaction against the local accumulation***

*of bacteria, is determined by the nature and the balance of cellular and humoral immune responses. Theories have been postulated to explain the progression of gingivitis to periodontitis in the context of the Th1/Th2 paradigm. Crohn's disease has a Th1 profile and a number of inflammatory mediators are present in the inflamed intestinal mucosa. In conclusion, it is possible periodontitis is more prevalent in patients with Crohn's disease because these two diseases share pathogenic pathways, probably, due to the same T cells profile.*

**Keywords:** *Periodontal disease- Crohn's disease - T cells profile*

## REFERÊNCIAS

- BASU, M.K. et al. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut*, London, v.16, p.249-254, 1975.
- DIGNASS, A.U.; BAUMGART, D.C.; STURM, A. Review article: the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease-immunology and repair mechanisms. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.20, p.9-17, 2004. Suppl. 4.
- EBERSOLE, J.L.; TAUBMAN, M.A. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v.5, p.112-114, 1994.
- FIGUEREDO, C.M. et al. Increased interleukin-1 beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.23, p.432-436, 1999.
- FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.115, p.182-205, 1998.
- FLEMMING, T.F.; SHANAHAN, F.; MIYASAKI, K.T. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.18, p.690-697, 1991.
- GEMMEL, E.; SEYMOUR, J.G. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v.35, p.21-41, 2004.
- GENCO, R.J. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J. Periodontol.*, Chicago, v.67, p.1041-1049, 1996.
- GLICKMAN, R.M. Doença intestinal inflamatória: colite ulcerativa e doença de Crohn. In: HARRISON, T.R. *Medicina interna*. 14.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1998. v.2, cap.286, p.1739-1752.
- GUSTAFSSON, A.; ÅSMAN, B. Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fc delta-receptor stimulation. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.23, p.38-44, 1996.
- GUSTAFSSON, A.; ÅSMAN, B.; BERGSTROM, K. Elastase and lactoferrin in gingival crevicular fluid: possible indicators of a granulocyte-associated specific host response. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.29, n.4, p.276-282, 1994.
- HALLETT, M.B.; LLOYDS, D. Neutrophil priming: the cellular signals that say "amber" but not "green". *Immunol. Today*, Barking, v.16, p.264-268, 1995.
- HALME, L. et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.76, p.175-181, 1993.
- HANAUER, S.B.; SANDBORN, W. Management of Crohn's disease in adults. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.96, p.635-643, 2001.

- KATZ, J. et al. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis.*, Copenhagen, v.9, p.34-40, 2003.
- LAFAILLE, J.J. The role of helper T cell subset in autoimmune diseases. *Cyt. Growth Fact. Rev.*, Oxford, v.9, n.2, p.139-151, 1998.
- LISCIANDRANO, D. et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.91, n.1, p.7-10, 1996.
- LOGAN, R.F. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut*, London, v.42, p.309-311, 1998.
- MEURMAN, J.H. et al. Gingival and dental status, salivary acidogenic bacteria and yeasts counts of patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.77, p.465-468, 1994.
- MIRANDA, L.A. et al. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.30, p.969-974, 2003.
- MOSMANN, T.R.; COFFMAN, R.L. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, Palo Alto, v.7, p.145-173, 1989.
- OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann. Periodontol.*, Chicago, v.1, p.821-878, 1996.
- PAGE, R.C.; SCHROEDER, H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. *Lab. Invest.*, Hagerstown, v.34, n.3, p.235-249, 1976.
- REINECKER, H.C. et al. Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL-6 and IL-1b by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.*, Oxford, v.94, p.174-181, 1993.
- ROMAGNANI, S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu. Rev. Immunol.*, Palo Alto, v.12, p.227-257, 1994.
- SCHEPER, H.J.; BRAND, H.S. Oral aspects of Crohn's disease. *Int. Dent. J.*, London, v.53, p.163-172, 2002.
- SEYMOUR, G.J. et al. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.28, p.478-486, 1993.
- SINGH, V.K.; MEHROTRA, S.; AGARWAL, S.S. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol. Res.*, Totawa, v.20, n.2, p.147-161, 1999.
- VAN DEVENTER, S.J.H. Review article: targeting TNF $\alpha$  as a key cytokine in the inflammatory process of Crohn's disease: the mechanisms of action of infliximab. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.13, p.3-8, 1999. Suppl.4.
- YAMAZAKI, K.; YOSHIE, H.; SEYMOUR, G.J. T cell regulation of the immune response to infection in periodontal diseases. *Histol. Histopathol.*, Murcia, v.18, p.889-896, 2003.

Recebido em / **Received**: 25/10/06

Aceito em / **Accepted**: 27/09/06