

O papel da IL-1 β em pacientes com comprometimento periodontal

*Fúlvio B. Miguel**

*Ana Karina Cardoso***

*Luciana R. Koser***

*Patrícia M. Alves***

*Rhyna C. Costa***

Resumo

As citocinas, em especial a interleucina-1 β , têm sido relacionadas com a imunopatogênese da doença periodontal. Vários estudos relatam o papel de mediadores que estas exercem na defesa do hospedeiro, bem como nas atividades biológicas que culminam com a destruição dos tecidos periodontais. O presente trabalho tem por objetivo fazer uma revisão da literatura a respeito do envolvimento das interleucinas no curso da doença periodontal.

Palavras-chave: Doença periodontal. Citocinas. Interleucina -1 β . Resposta inflamatória.

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Didaticamente, a doença periodontal é classificada, com base nas evidências clínicas e histopatológicas, em quatro fases: lesão inicial, precoce, estabelecida e avançada (PAGE; SCHROEDER, 1999), sendo caracterizada por uma resposta inflamatória resultante da interação dos mecanismos de defesa do hospedeiro com os microrganismos da placa bacteriana (ALEXANDER et al., 1996; GAMONAL et al., 2000).

O componente bacteriano, na patogenia da doença periodontal, caracteriza-se pelo estímulo, direto ou indireto, estabelecendo o processo de doença. Seus fatores de virulência, por sua vez, capacitam-no a colonizarem os sítios dentários, escapando, muitas vezes, dos meca-

nismos de defesa do hospedeiro. Assim, a liberação de endotoxinas pelas bactérias e a invasão bacteriana per si são importantes estimuladores e potencializadores do processo da doença periodontal.

A barreira epitelial intacta e a transmigração de neutrófilos se configuram como a primeira linha de defesa do hospedeiro contra esses agentes agressores (KJELDSEN et al., 1993). Os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) são células que também migram para os tecidos periodontais e sulco gengival, em resposta à invasão por periodontopatógenos. Estes últimos têm habilidade de sintetizar e secretar citocinas, a partir de um dado evento, muito embora esta capacidade ainda não tenha sido bem correlacionada com a destruição tecidual do periodonto (YOSHIMURA et al., 1997).

* Mestre em Clínica Odontológica. Faculdade de Odontologia. UFBA.

Rua Araújo Pinho, 62 Canela
40.110-150 Salvador Bahia Brasil
Tel.: (71) 336-4380

E-mail: fulvio@ufba.br; fulviomiguel@hotmail.com

** Mestre em Clínica Odontológica. Faculdade de Odontologia. UFBA.

A mudança do predomínio de linfócitos T para o predomínio de linfócitos B e o aumento da quantidade de mediadores da inflamação, tais como, interleucina-1 (IL-1) e prostaglandina (PGE_2), na lesão periodontal, estão correlacionados com o avanço da lesão estável para a lesão progressiva (KJELDSEN et al., 1993; MARTINS, 1997). Adicionalmente, o aumento na concentração do fator de necrose tumoral (TNF- α), o aumento da quantidade de anticorpos, e alterações de fibroblastos e osteoblastos estão relacionados com a progressão da doença. Grande parte dessa destruição tecidual é mediada pelas já mencionadas citocinas, como a interleucina-1 β , a qual intervém na destruição óssea e em outros processos imunopatológicos (MARTINS, 1997). Sua produção é cerca de 10 a 50 vezes maior do que a da IL-1 α . O TNF- α , por sua vez, possui um efeito biológico similar ao da IL-1, apresentando, no entanto, potencial de estimulação da reabsorção óssea inferior à mesma, de 100 a 1.000 vezes (FIGUEREDO; RIBEIRO, 2001).

DOENÇA PERIODONTAL E INTERLEUCINA 1- β

Uma das áreas mais férteis e intrigantes de pesquisa em Periodontia tem sido a de marcadores bioquímicos da progressão da doença periodontal no fluido gengival.

Descobertas recentes na imunopatogênese da doença periodontal têm centrado interesse no papel das citocinas, como mediadores capazes de governar a atividade biológica de destruição em tecidos inflamados. Muitos estudos têm sido realizados no intuito de elucidar o seu envolvimento no curso da doença periodontal, incluindo sua quantificação nos tecidos gengivais inflamados e no fluido gengival (KJELDSEN et al., 1993; ALEXANDER et al., 1996; MOGI et al., 1999; GAMONAL et al., 2000; FIGUEREDO; RIBEIRO, 2001; TUTER et al., 2001). As comumente presentes, no fluido gengival, e que são consideradas marcadores diagnósticos em potencial para doença periodontal são: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8,

TNF- α (ARMITAGE, 1996; GRAVES, 1998).

É importante ressaltar que o fluido gengival é um exsudato parecido com o plasma, e que, no transcorrer de sua passagem pelos tecidos até o sulco/a bolsa periodontal, são capturados mediadores envolvidos na resposta tecidual destrutiva, assim como produtos do metabolismo tecidual (FIGUEREDO; RIBEIRO, 2001). Daí a sua importância na fisiopatologia da doença periodontal.

Segundo Dinarello (1988) e Kjeldsen e colaboradores (1993), a IL-1 é secretada em duas formas moleculares, a e b (no fluido extracelular), por inúmeras células incluindo macrófagos, células β , neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais. Van Dyke e colaboradores (1993) relataram que ambas as formas possuem efeitos pró-inflamatórios e, dependendo de uma série de fatores, podem induzir reabsorção óssea, uma vez que tem sido demonstrado que a IL-1 é idêntica estruturalmente ao fator de ativação osteoclástica, sendo, também, potente inibidor de formação óssea. Apresenta, além disso, efeito pleiotrópico, incluindo ativação de leucócitos inflamatórios e modificação de permeabilidade vascular (YOSHIMURA et al., 1997; MOGI et al., 1999; KINANE et al., 2001; TUTER et al., 2001).

Já foi demonstrado que a IL-1 está presente em maior concentração nos tecidos periodontais e fluido gengival de sítios acometidos pela doença periodontal, quando comparados aos sítios hígidos, e foi sugerido que a sua quantidade total tem marcada redução quando da efetivação de terapia periodontal (YOSHIMURA et al., 1997; MOGI et al., 1999; GAMONAL et al., 2000). Assim sendo, não surpreende o fato de ter sido apontada como uma atraente candidata a marcador da progressão da doença periodontal. Contrariamente, Figueredo e colaboradores (1999) não encontraram diferença significativa na sua concentração em bolsas rasas de pacientes com periodontite, quando comparadas às profundas. Isto suporta a hipótese de que a IL-1 β é antes uma característica de um determinado paciente e não o resultado de um estado clínico de um sítio específico.

De acordo com os estudos de Jandinski e colaboradores (1991), a IL-1 β foi observada tanto em tecido sadio quanto patológico, limitada à lâmina própria. No entanto, constatou-se que sua presença foi três vezes maior em tecido periodontal comprometido do que em tecido normal. Este dado se contrapõe aos resultados obtidos por Gamonal e colaboradores (2000), que constataram sua presença apenas em tecidos acometidos pela doença periodontal. De forma geral, os níveis de IL-1 encontram-se elevados em sítios com periodontite, quando comparados a sítios saudáveis, o que pode ocorrer em consequência de uma maior severidade da inflamação ou por diferenças constitucionais na sua produção (FIGUEREDO et al., 1999; FIGUEREDO; RIBEIRO, 2001).

PRODUÇÃO DE CITOCINAS ESTIMULADAS POR PATÓGENOS ISOLADOS EM TECIDOS PERIODONTAIS INFLAMADOS E NÃO INFLAMADOS

A presença de fagócitos e linfócitos em tecidos afetados por periodontite está bem estabelecida. A migração de monócitos e neutrófilos dos vasos sanguíneos para o tecido conjuntivo foi demonstrada por Attström e Egelberg (1969). A quantidade relativa de fagócitos no fluido gengival tem sido mensurada em cerca de 18% do total do número de células, considerando-se que linfócitos T e B respondem por 24% e 58%, respectivamente, do quantitativo celular. Em tecidos cronicamente inflamados, tem-se a predominância de linfócitos T. Mais ainda, células mononucleares estão presentes em sítios com reabsorção óssea em periodontite experimental (RIFKIN; HEIJL, 1979).

Alguns dos microrganismos envolvidos na patogênese da doença periodontal têm sofrido investigação no que diz respeito à sua capacidade de induzir a produção de citocinas em fagócitos e fibroblastos (KJELDSSEN et al., 1993). A diferença de potencial, para o desencadeamento de eventos inflamatórios, de uma bactéria em relação a outra, na indução de produção de IL-1, pode estar relacionada com a

produção simultânea de inibidores para expressão dessa citocina, os quais, eventualmente, essa bactéria também seja capaz de estimular, como ocorre, por exemplo, com a *Fusobacterium nucleatum* e *P. gingivalis*. Talvez diferenças estruturais deponham a este favor (WALSH, 1989).

EFEITOS DA INTERLEUCINA-1 β NOS NÍVEIS DE METALOPROTEINASE NAS CÉLULAS DO LIGAMENTO PERIODONTAL

As metaloproteinases correspondem a um grupo de enzimas capazes de degradar os componentes da matriz extracelular dos tecidos periodontais (OKADA et al., 1986; GAMONAL et al., 2000). Um proeminente membro desta família de enzimas, a estreptolisina-1, é efetiva na degradação de numerosos substratos da matriz extracelular, incluindo gelatina, proteoglicana, laminina, fibronectina e tipos IV e IX de colágeno. Portanto, de forma significativa, participam na degeneração do tecido conjuntivo associado a várias doenças inflamatórias. Em adição a esta atividade de degradação, talvez as metaloproteinases atuem atuando a colagenase (OKADA et al., 1986).

Como certas colagenases têm desempenho crítico na iniciação da cascata de eventos colagenolíticos, a sua regulação por ativação das metaloproteinases talvez constitua um importante papel de regulação na degradação do tecido conjuntivo, tanto em condições fisiológicas, quanto patológicas. Níveis aumentados de metaloproteinases associados com certas patologias inflamatórias parecem ser o resultado de mecanismos específicos de indução. A expressão coordenada, por exemplo, de metaloproteinases 1 e 3 é regulada *in vitro* por vários tipos de mediadores inflamatórios. Um destes mediadores é a própria IL-1.

Como a periodontite é uma doença inflamatória, especificamente associada com a degradação de tecido conjuntivo, parece provável que tanto a IL-1 quanto as metaloproteinases desempenhem um importante papel no seu

curso. Embora estudos dêem suporte a esta correlação, há poucas evidências que diretamente identifiquem estas moléculas nas células do ligamento periodontal.

Esta consideração parece ser significativa nos distintos tecidos envolvidos com a gengivite e a periodontite, sugerindo que haja um único mecanismo de regulação que leve ao estabelecimento desses quadros patológicos.

Em um estudo com células fibroblásticas humanas derivadas do ligamento periodontal, foi demonstrado que estas células expressam metaloproteinase-1, e que este nível de expressão é regulado por IL-1. Parece que o mesmo ocorre com a metaloproteinase-3, o que sugere que o potencial de regulação das duas metaloproteinases, estimuladas pelos fibroblastos do ligamento periodontal, possibilita um provável mecanismo no processo patológico que leva à degradação tecidual, especificamente associada com a periodontite (NAKAYA et al., 1997).

Birkedal (1993) elaborou um esquema para elucidar por que a inflamação gengival pode ou não culminar em destruição periodontal tecidual. Vejamos:

- diferentes tipos celulares expressam diferentes complementos para metaloproteinase;
- diferentes citocinas levam a diferentes efeitos transcricionais dos genes para metaloproteinase;
- diferentes tipos celulares não respondem, necessariamente, de uma mesma maneira a uma dada citocina.

ASPECTOS GENÉTICOS RELACIONADOS COM A DOENÇA PERIODONTAL

A importância da genética na formação de grupos de risco para a doença periodontal advém, provavelmente, da herança multifatorial, que pode ser caracterizada por distúrbios de desenvolvimento resultantes de má formação

congenita ou por mutações na fase adulta. Estes distúrbios, por sua vez, são suficientes para causar a doença ou, ainda, manifestá-la de forma expressiva.

Dentre as desordens genéticas associadas à periodontite, estão aquelas relacionadas ao polimorfismo de algumas substâncias pró-inflamatórias, tais como: prostaglandinas endoperoxidase sintetase-1, prostaglandinas endoperoxidase sintetase-2, receptores CD32, receptores CD16, LPS-proteína de adesão, TNF- α e IL- β . De forma genérica, o polimorfismo genético do TNF- α pode estar ligado ao curso de uma infecção, afetando os seus resultados, enquanto o da IL- β pode estar vinculado ao aumento da severidade da doença periodontal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Parece provável que as citocinas desempenhem um papel importante na patogênese da doença periodontal, pois muitas delas exibem atividades biológicas envolvidas com o progresso da doença, incluindo ativação de osteoclastos e fibroblastos.

A IL-1 β , sobretudo, é a que mais se relaciona com a atividade da doença, uma vez que pacientes com periodontite apresentam uma frequência maior de um genótipo associado com o aumento de sua produção.

É possível que pacientes geneticamente susceptíveis produzam essas citocinas em excesso frente à agressão bacteriana, o que pode levar a um desequilíbrio do processo inflamatório e, conseqüentemente, à progressão da doença periodontal.

Atualmente, existe um reconhecimento de que há um forte componente genético na susceptibilidade à doença periodontal, sugerindo que a liberação excessiva dessas citocinas, após estímulo inflamatório, é, acima de tudo, uma característica do paciente portador de periodontite.

The role of interleukin-1b in patients with periodontal disease

Abstract

Cytokines, specially the IL-1b type, have been related to the immunopathogenesis of periodontal diseases. Recent researches have reported the mediating role they play in the host defense as well as in the biological activities, which result in the periodontal tissue destruction. This paper aims at reviewing the literature concerned with the interleukin participation in the periodontal disease process.

Keywords: *Periodontal disease. Cytokines. IL-1b. Inflammatory response.*

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, D. C. C. et al. Interleukin-1 beta, prostaglandina E₂, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. **J. Periodontol.**, Chicago, v.67, p.755-762, 1996.
- ARMITAGE, G. C. Periodontal diseases: diagnosis. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v.1, p.37-215, Nov. 1996.
- ATTSTRÖM, R.; EGELBERG, J. Emigration of blood neutrophil polymorphonuclear leukocytes and monocytes into the gingival crevice. **J. Periodont. Res.**, Copenhagen, v.4, p.160-161, 1969.
- BIRKEDAL-HANSEN, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. **J. Periodontol.**, Chicago, v.64, p.474-484, 1993. Suplemento 5.
- DINARELLO, C.A. Biology of Interleukin 1. **FASEB J.**, Bethesda, v.2, p.108-115, 1988.
- FIGUEREDO, C. M. et al. Increased interleukin-1b concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.70, p.1457-1463, 1999.
- FIGUEREDO, C. M.; RIBEIRO, M. M. Aspectos imunológicos e genéticos no diagnóstico periodontal. In: OPPERMANN, R. V.; RÖSING, C. K. (Coord.). **Periodontia: ciência e clínica**. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p.57-71.
- GAMONAL, J. et al. Levels of interleukin-1β, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. **J. Periodontol.**, Chicago, v.71, p.1535-1545, 2000.
- GRAVES, D. et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonist inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.69, p.1419-1425, 1998.
- JANDINSKI, J. J. et al. Localization of interleukin-1b in human periodontal tissue. **J. Periodontol.**, Chicago, v.62, p.36-43, 1991.
- KINANE, F. et al. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. **Periodontol.** 2000, Copenhagen, v.26, p.54-91, 2001.
- KJELDSSEN, M. et al. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. **J. Periodontol.**, Chicago, v.64, p.1013-1022, 1993.
- MARTINS, P. H. F. **Mecanismos patogênicos da doença periodontal: aspectos imunológicos**. 1997. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.
- MOGI, M. et al. Interleukin-1b, interleukin-6, -b₂ microglobulin, and transforming growth factor-a in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.44, p.535-539, 1999.
- NAKAYA, H. et al. Effects of interleukin-1b on matrix metalloproteinase-3 levels in human periodontal ligament cells. **J. Periodontol.**, Chicago, v.68, p.517-523, 1997.
- OKADA, Y. et al. A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v.261, p.14245-14255, 1986.
- PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. Patogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. In: LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.157-172.

RIFKIN, B. R.; HEIJL, L. The occurrence of mononuclear cells at sites of osteoclastic bone resorption in experimental periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.50, p.636-640, 1979.

TÜTER, G. et al. Interleucina-1b and Thiobarbituric Acid Reative Substance (TBARS): levels phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.72, p.883-888, 2001.

VAN DYKE, T. E. et al. The role of the host response in periodontal disease progression: implications for future

treatment strategies. **J. Periodontol.**, Chicago, v.64, p.792-806, 1993. Suplemento 8.

WALSH, L. J. et al. Interleukin-1 and interleukin-1 inhibitor production by human adherent cells stimulated with periodontopathic bacteria. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.34, p.679-683, 1989.

YOSHIMURA, A. et al. Secretion of IL-1b and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria. **J. Periodont. Res.**, Copenhagen, v.32, p.279-286, 1997.