

Trabalho de Conclusão de Curso

**O comportamento do Osso alveolar diante da
Doença Periodontal**

Paula Canever da Silva



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Paula Canever da Silva

**O COMPORTAMENTO DO OSSO ALVEOLAR DIANTE DA
DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Adair Roberto Soares dos Santos

Co-orientador: Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho

Florianópolis

2012

Paula Canever da Silva

O COMPORTAMENTO DO OSSO ALVEOLAR DIANTE DA DOENÇA PERIODONTAL

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 9 de abril de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Adair Roberto Soares dos Santos (orientador)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Márcio Corrêa (membro)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^{da}. Dr^a. Mabel Mariela Rodriguez Cordeiro (membro)
Universidade Federal de Santa Catarina

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que tem lutado diariamente ao meu lado, que me transmitem amor, fé, carinho, paciência, honestidade e que tornam meus dias mais felizes. São meus pais Maria e Valmir, meus irmãos Vânia, Luís Gustavo e Bruno e meu namorado Éder.

“É só o amor que conhece o que é verdade. O amor é bom, não quer o mal, não sente inveja ou se envaidece” (Renato Russo, 1989).

AGRADECIMENTOS

Em 2007 iniciei uma caminhada em minha vida que tomou um rumo pelo qual eu nunca havia imaginado tomar. A Odontologia a partir daí se tornou um sonho e com ele veio a vontade e a força para que a distância, os problemas familiares, as doenças e as perdas não fizessem com que este sonho se acabasse antes que fosse realmente o momento de encerrá-lo. E com a finalização deste chegou o Trabalho de Conclusão de Curso, que por sinal abriu meus caminhos para continuar sonhando.

Nada que tive e tenho hoje conquistei sozinha. E nada na vida é brilhantemente conquistado se não tiver o auxílio de outras pessoas que chamamos carinhosamente de amigos. Sendo assim, é difícil escrever aqui sem ter medo de não citar algum nome merecidamente importante.

Primeiramente gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Rubens Rodrigues Filho, meu co-orientador que me apresentou este tema e todas as oportunidades que tive a partir disto. Foi quem me orientou na maior parte deste um ano e meio de escrita do TCC e quem me deu a oportunidade de conhecer o meu orientador.

Agradeço ao meu orientador Prof. Doutor Adair Roberto Soares dos Santos, que me acolheu quando o professor Rubens já não podia mais me acolher como orientanda, mas que me abriu portas e que me concedeu a chance de conhecer a área da pesquisa, infelizmente não conseguimos desenvolver o que desejávamos, mas a experiência valeu muito. Você é um profissional espetacular e a oportunidade que você dá aos alunos desta Universidade é incomparável com qualquer outra experiência que a maioria já teve.

Agradeço aos mestrandos e doutorandos que me ensinaram a trabalhar no laboratório e que, infelizmente não usamos as pesquisas neste trabalho, mas foi o envolvimento nele que me fez ter mais forças para trabalhar com o assunto.

Especial aos meus amigos do curso de Odontologia, pela companhia, cumplicidade, pelas risadas, pelos incômodos e pela diversão. Às amigas Suhéllen, Martha, Patrícia, Roberta, Carolina, Ana Paula, Fernanda, Gabriella e Mariele: meus dias seriam imensamente tristes sem a presença de vocês.

Também às amigas ElysaMilioli, Danieli Elias, Caroline do Canto e Renata Vargas por entender meu afastamento e principalmente por sempre torcer por mim.

Aos meus familiares que sempre me apoiaram. Aos meus pais que me deram não somente a vida, mas que muitas vezes tiraram deles

para colocar na minha educação e conseguiram me dar condições de estudo. À minha irmã Vânia, pela companhia e por toda a sua ajuda e companheirismo; e aos irmãos Luís Gustavo e Bruno, por existirem em minha vida e me trazer tanta alegria.

À Dona Neide e toda a sua paciência me aturando por estes quase 5 anos todas as semanas em sua casa tomando café da manhã, almoçando, passando finais de semana inteiros enquanto eu tinha o meu apartamento pertinho da universidade. E à minha amiga Ediene de F. Margotti também por sua companhia e conselhos em todos estes anos. Às duas, por sempre cuidar de mim e se preocupar principalmente nos dias em que ficava doente ou precisava de ajuda e que me acolheram como se estivesse em casa (assim eu me sentia).

Um muito obrigado especial ao Éder de F. Margotti por sua extrema paciência, cumplicidade, companhia, carinho, amizade e por estar sempre disposto a me ajudar mesmo quando nem eu queria me ajudar. Obrigada pela força e pelo apoio que me deixa mais forte para lutar e superar os desafios.

E finalmente a Deus, por ter nos dado este mundo maravilhoso e nos iluminar em todos os nossos caminhos.

Um muito obrigado a todos!

A reabsorção do osso alveolar é uma característica patognomônica desta doença sendo a atividade dos osteoclastos também modulada tanto por fatores da microbiota quanto por mediadores inflamatórios.

(LINDHE et al, 2010).

RESUMO

A doença periodontal é uma condição multifatorial na qual ocorre o desequilíbrio entre os processos de reabsorção e reparo do osso alveolar e que resulta em perda do mesmo. As bactérias que desencadeiam tal destruição liberam produtos que atuam na desmineralização óssea além de estimular células do próprio hospedeiro, as quais secretam mediadores inflamatórios que regulam este processo patológico, sendo assim o sistema imunológico do hospedeiro tem grande influência na progressão da doença. Além disso, alguns dos mediadores que atuam no sistema imunológico agem também na regulação do sistema ósseo. Dentre os mediadores encontram-se as citocinas do tipo interleucina (IL-1, IL-6), fator de necrose tumoral e prostaglandinas. Diante disto, estudou-se o comportamento do osso alveolar diante da doença periodontal, como ocorre a osteoclasia, porque não é compensada pela osteogênese e comparou-se com a atividade fisiológica normal. Foi possível concluir que o controle da degradação dos tecidos periodontais depende principalmente do controle das citocinas presentes no tecido periodontal inflamado e da sua atuação sobre os osteoclastos.

Palavras-chave: Doença Periodontal, Reabsorção Óssea, Citocinas.

ABSTRACT

Periodontal disease is a multifactorial condition in which there is an imbalance between the resorption and repair processes of the alveolar bone, resulting in its loss. Bacteria triggering bone destruction release by products that act on bone demineralization and stimulate host's cells which, in turn, secrete inflammatory mediators that regulate this pathological process. As a result of it, host's immune system has a great influence on disease progression. Furthermore, some of the mediators that act on the immune system also play a role in bone system regulation. Cytokines such as interleukines (IL-1, IL-6), tumor necrosis factor and prostaglandins are some of these mediators. Therefore, we studied alveolar bone's behavior on periodontal disease, how osteoclasia occurs, why it is not compensated by osteogenesis and compared this pathological situation with normal physiological activity. It was concluded that control the degradation of periodontal tissues depends mainly on the control of cytokines present in inflamed periodontal tissue and its effect on osteoclasts.

Keywords: Periodontal Disease, Bone Resorption, Cytokines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática dos sistemas que mantem a massa óssea em níveis estacionários.....	26
Figura 2 – Papel das citocinas inflamatórias na reabsorção óssea periodontal.....	29
Figura 3 – Citocinas que atuam na estimulação da formação dos osteoclastos	30
Figura 4 – Indutores da Osteoclastogênese	33
Figura 5 – Reparação Óssea.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP – Proteína Óssea morfogenética
FAOs – Fatores Ativadores de Osteoclastos
IFN – Interferon
IL-1 – Interleucina1
IL-10 – Interleucina10
IL-11 – Interleucina 11
IL-15 – Interleucina 15
IL-17 – Interleucina 17
IL-18 – Interleucina 18
IL-3 – Interleucina3
IL-4 – Interleucina4
IL-5 – Interleucina5
IL-6 – Interleucina6
IL-7 – Interleucina7
LIF – Fator inibidor de Leucemia
LRP5 – Receptor para Lipoproteína5 de baixa densidade (LDL)
M-CSF – Fator Estimulante de Colônias de macrófagos
OPG – Osteoprotegerina
OSM – Oncostatina M
PGE₂ – Prostaglandina E₂
PTH - Hormônio da Paratireóide
RANKL – Receptor ativador do fator nuclear Kappa-B
SERM - Receptor Seletivo modulador de estrogênio
TGF- β – Fator transformador de crescimento beta
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
SOST - Esclerostina
cFMS – Receptor para M-CSF

SUMÁRIO

<u>1.</u>	<u>INTRODUÇÃO.....</u>	<u>21</u>
<u>2.</u>	<u>REVISÃO DE LITERATURA.....</u>	<u>23</u>
<u>3.</u>	<u>DISCUSSÃO</u>	<u>27</u>
	3.1 A DOENÇA PERIODONTAL.....	27
	3.2 A REABSORÇÃO ÓSSEA NA DOENÇA PERIODONTAL.....	28
	3.3 OSTEOIMUNOLOGIA.....	29
	3.4 REPARAÇÃO ÓSSEA.....	34
<u>4.</u>	<u>CONCLUSÃO.....</u>	<u>37</u>
	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>39</u>

1. INTRODUÇÃO

O osso é um órgão rígido que é reabsorvido e reparado constantemente. Esse processo ocorre em todo o esqueleto devido às necessidades fisiológicas do organismo de fornecer força máxima com o mínimo de massa e é denominado remodelação óssea (BOYLE et al., 2003).

O processo de remodelação óssea ocorre devido à atividade de reabsorção do osso “velho” pelos osteoclastos e formação de novo osso pelos osteoblastos. Em condições fisiológicas, as duas atividades são equilibradas, ou seja, a quantidade de osso reabsorvido é compensada igualmente pela quantidade de osso formado pelos osteoblastos. Nos processos patológicos, em contrapartida, os dois processos estão em desequilíbrio. Quando a quantidade de osso reabsorvido é maior que a formada, caracteriza uma perda óssea, por outro lado, há aumento da massa óssea quando a atividade dos osteoblastos supera a atividade dos osteoclastos (LERNER, 2005).

O osso alveolar é a parte da maxila e mandíbula que dá suporte aos alvéolos dos dentes. Ele se desenvolve até a erupção dos dentes e é reabsorvido quando os mesmos são perdidos. Como os ossos do esqueleto, tal osso é constantemente remodelado em resposta às forças mecânicas do dente e à inflamação. Em conjunto com o cimento radicular e as fibras periodontais forma o ligamento periodontal (LINDHE et al., 2010). Tal ligamento possui em sua composição tecido conjuntivo protegido por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado na superfície mastigatória e epitélio não queratinizado nas superfícies juncional e do sulco (ALMEIDA et al., 2007). Estes tecidos podem ser destruídos por microorganismos e fatores predisponentes locais, além de agentes sistêmicos e, nestas condições caracterizam a chamada doença periodontal (AUKHIL, 2000).

A doença periodontal, ou periodontite, é definida como uma condição patológica multifatorial, na qual o acúmulo de placa e a microbiota nela existente e as condições imunológicas do hospedeiro contribuem para a destruição do periodonto. A periodontite pode ser ainda classificada em crônica e agressiva. A última refere-se a um quadro menos comum que afeta pacientes jovens, sendo mais agressiva e inconsistente com a quantidade de placa. A primeira é induzida por placa bacteriana com progressão condizente com a resposta do

hospedeiro a esta placa, é mais comum no mundo e acomete principalmente a população adulta (LINDHE et al., 2010).

As bactérias presentes podem desencadear a destruição nos tecidos de suporte dentário de duas formas: (1) por meio da ação de seus componentes (geralmente lipossacarídeos presentes na parede celular das bactérias Gram negativas) ou (2) por estimulação das células do hospedeiro, as quais irão secretar mediadores inflamatórios que guiam e regulam a atividade destrutiva (LINS et al., 2007). A reabsorção do osso alveolar é uma característica patognomônica desta doença, sendo a atividade dos osteoclastos também modulada tanto por fatores da microbiota quanto por mediadores inflamatórios (LINDHE et al., 2010). Os principais mediadores inflamatórios são as citocinas do tipo interleucina, em especial a IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF- α) e a prostaglandina E₂ (PGE₂) (LINS et al., 2007).

Com base no acima exposto, o presente trabalho teve como objetivo estudar o comportamento do osso alveolar diante da doença periodontal, como ocorre a osteoclasia, porque não é compensada pela osteogênese, e comparar com a atividade fisiológica normal por meio de uma revisão na literatura relacionada.

2. REVISÃO DE LITERATURA

“As doenças periodontais são doenças inflamatórias crônicas que resultam na degradação dos tecidos de suporte dos dentes, incluindo a reabsorção do osso alveolar da mandíbula e maxila” (BAKER et al., 2000). A etiopatogênese das doenças periodontais é bastante complexa. Os tecidos podem ser destruídos pela ação de microrganismos, mas fatores predisponentes locais e sistêmicos, têm grande influência na progressão da doença (ALMEIDA et al., 2007).

Segundo Lins et al. (2007), a destruição dos tecidos ocorre por meio da ação de componentes das bactérias ou por ativação de enzimas e toxinas que estimulam as células do hospedeiro a secretarem mediadores inflamatórios que regulam a atividade destrutiva. Lerner (2005) afirma que não há provas concretas de que a perda óssea que ocorre próximo a processos inflamatórios é decorrente somente do aumento da reabsorção óssea. Segundo Bartold et al. (2010), a destruição dos tecidos periodontais é resultado do grande número de citocinas presentes e da atuação prolongada de moléculas liberadas pelas células residentes e migratórias.

Li e Messina (2010) afirmam que independente de como os mediadores inflamatórios provocam a perda óssea na doença periodontal, há um desequilíbrio no processo de remodelação óssea onde a perda óssea é mais acentuada do que a reposição. Bartold et al. (2010) dizem que a principal característica da perda óssea na periodontite é o aumento da atividade dos osteoclastos sem uma compensação adequada na formação óssea pelos osteoblastos.

Os osteoclastos são células multinucleadas formadas pela fusão dos precursores da linhagem dos monócitos/macrófagos que chegam ao local da reabsorção via corrente sanguínea. São induzidos principalmente pelas citocinas ósteo-reabsorptivas e recrutados ao local da inflamação pelos Fatores Ativadores de Osteoclastos (FAOs), que são citocinas associadas ao recrutamento e à diferenciação dos osteoclastos como a Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 3 (IL-3), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) (LINS et al., 2007).

Citocinas como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e as interleucinas IL-6 e IL-1 também têm a capacidade de estimular a reabsorção óssea. Também fazem parte desse grupo as citocinas IL-11 e IL-17, bem como o fator inibidor de leucemia (LIF) e a oncostatina M (OSM) (LERNER, 2005; LINS et al., 2007). Segundo estes mesmos autores, estas citocinas foram encontradas abundantemente em gengiva

inflamada e no líquido crevicular de pacientes com periodontite, assim como em outras doenças onde ocorre a reabsorção óssea induzida por inflamação como a artrite reumatóide.

A interleucina-3 está também envolvida com a regulação de produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α . Níveis significantes de IL-6 foram encontrados em sítios de tecido periodontal inflamado, onde ela estimula o recrutamento e a formação dos osteoclastos além de ativar essas células no processo ósteo-reabsortivo (LINS et al., 2007).

A interleucina 1 (IL-1) é uma citocina multifuncional que, além da estimulação dos osteoclastos, é quimiotática para neutrófilos e macrófagos. LINS et al. (2007) afirmam que há uma proporcionalidade entre os níveis de IL-1 presentes nos tecidos inflamados e a quantidade de osso perdido. Esta interleucina não age sobre osteoclastos maduros, somente sobre seus precursores.

Assim como outras citocinas, o fator de necrose tumoral α (TNF- α) também desempenha um papel na ativação dos osteoclastos. Além disso, promove a produção de prostaglandinas e secreção de metaloproteinases. Estas últimas fazem a dissolução da matriz orgânica secretada pelos osteoblastos, o que também resulta em perda óssea. No estudo de Lerner em 2005, comentou-se que o tratamento com antagonistas de TNF- α reduz os sintomas clínicos bem como a perda de osso alveolar em pacientes com periodontite, tendo-se assim mais uma prova de que este está envolvido na reabsorção óssea. Não se sabe ainda se estes medicamentos diminuem a sintomatologia agindo sobre os osteoclastos ou somente sobre a inflamação (DI PAOLA et al., 2007).

Ainda segundo Lerner (2005), as prostaglandinas também podem induzir a formação óssea. Quando ela está eventualmente em contato com osteoblastos provoca maior reabsorção óssea, mas quando de forma intermitente, pode levar ao aumento da atividade de formação óssea. O mesmo autor comenta ainda que a perda óssea desacoplada devido à deficiência de estrogênio também afeta a maxila e a mandíbula e é importante para a progressão da periodontite.

O controle da degradação dos tecidos periodontais depende principalmente do controle das citocinas presentes no tecido periodontal inflamado e da sua atuação sobre os osteoclastos. A osteoprotegerina é um inibidor natural para RANKL, mas encontra-se reduzida nos tecidos adjacentes à perda óssea, isso sugere que há um equilíbrio entre as duas moléculas, o que regula os níveis de perda óssea na periodontite. (BARTOLD et al., 2010). Segundo Chambers (2000), a osteoprotegerina

é uma proteína secretada pelos osteoblastos que inibe fortemente a formação dos osteoclastos.

As funções dos ossos incluem manter os níveis de cálcio no sangue, fornecer suporte mecânico aos tecidos moles e servir como alavanca para a ação muscular, suportando hematopoiese e habitação ao cérebro e medula espinhal. Essas funções são desempenhadas pela renovação contínua deste tecido, fenômeno chamado remodelação, e que ocorre ao longo da vida em aproximadamente dois milhões de sítios no esqueleto adulto (HARADA et al., 2003).

Por causa da remodelação, a massa óssea é mantida pelo equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea. O aumento das cargas mecânicas estimula a formação óssea local, enquanto a descarga tem um efeito oposto. Os principais mediadores para estes processos são os que atuam sobre os canais de cálcio e mediadores parácrinos como a prostaglandina E₂ (PGE₂), a prostaciclina e óxido nítrico. Além disso, a manutenção de alguns hormônios sexuais como o estrogênio em mulheres, está altamente relacionado com a remodelação óssea (fig. 1) (HARADA et al., 2003). Segundo Boyle et al. (2003), certos hormônios, citocinas e fatores humorais produzidos em órgãos distantes podem influenciar na densidade óssea e homeostase do cálcio a nível local através da expressão de RANKL (receptor ativador do fator nuclear kappa-B) no interior das células ósseas.

O controle central da formação óssea ocorre através do Sistema Nervoso Central (SNC) (HARADA et al., 2003). Segundo Lopes et al. (2008), o osso é constantemente reabsorvido e formado em um processo muito dinâmico, cujo desequilíbrio leva a doenças metabólicas ósseas, como osteoporose. Na verdade, cerca de 10% do esqueleto humano adulto é remodelado a cada ano. Este equilíbrio é regulado por dois sistemas: o sistema imunológico e o sistema endócrino.

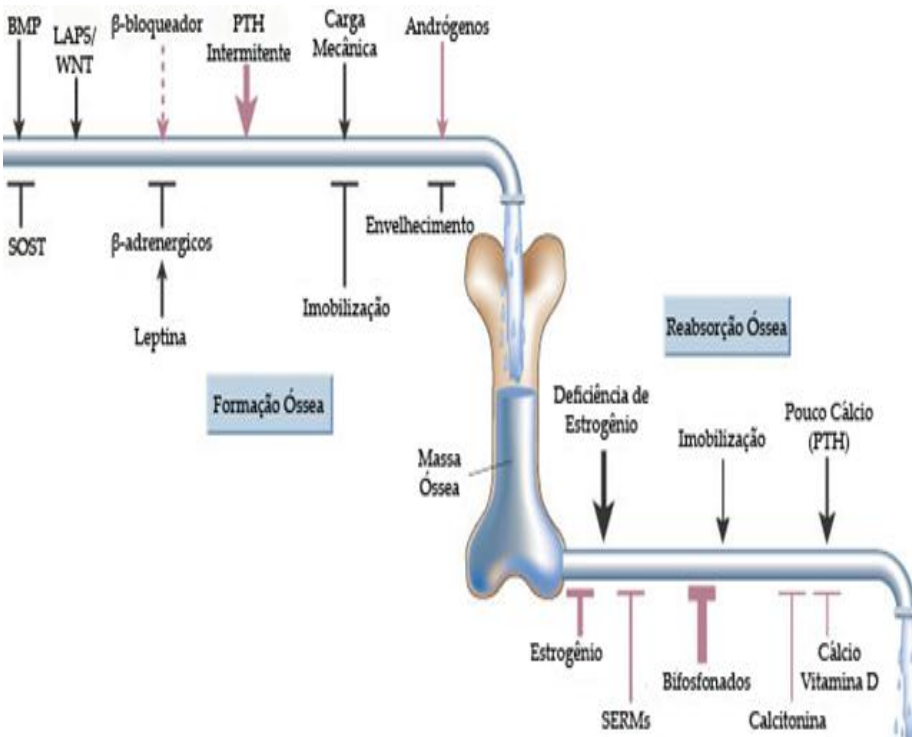


Figura 1 – Representação esquemática dos sistemas que mantêm a massa óssea em níveis estacionários. Estimuladores e inibidores de formação e reabsorção óssea estão listados em azul (fisiológicos) ou laranja (farmacológicos). Abreviações: BMP, Proteína óssea morfogenética; SOST, esclerostina; LRP5, Receptor para Lipoproteína5 de baixa densidade (LDL); PTH, Hormônio da Paratireóide; SERM, Receptor Seletivo modulador de estrogênio.

Fonte: Adaptado de HARADA et al. (2003).

3. DISCUSSÃO

3.1 DOENÇA PERIODONTAL

“As doenças periodontais são doenças inflamatórias crônicas que resultam na degradação dos tecidos de suporte dos dentes, incluindo a reabsorção do osso alveolar presente na mandíbula e maxila” (BAKER et al., 2000). Tal doença manifesta-se na sua forma moderada entre 44% a 57% dos adultos, sendo que 10% deles, em países desenvolvidos, têm periodontite avançada, a qual é, na maioria das vezes, assintomática. Segundo Bartold et al. (2010), até 90% da população adulta sofre com gengivites, 60% com periodontite crônica e 5-15% com periodontite agressiva.

A doença periodontal instala-se a partir da colonização por bactérias Gram (-) e anaeróbias, como *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (BAKER et al., 2000; ACCARINI, GODOY, 2006; ALMEIDA et al., 2007). A revisão da literatura demonstrou que etiopatogênese das doenças periodontais é bastante complexa, porque a destruição tecidual não é causada apenas pela ação de microorganismos, mas também por fatores predisponentes locais e sistêmicos que influenciam decisivamente na progressão da doença.

Baker et al. (2000) estudaram o controle genético da susceptibilidade à perda óssea em ratos induzida pela *Porphyromonas gingivalis* e os resultados mostraram que esta susceptibilidade é uma característica determinada geneticamente, ou seja, é possível que determinadas diferenças genéticas na regulação imune ou na remodelação óssea homeostática também sejam importantes para o desfecho da doença periodontal, tanto a induzida experimentalmente como aquela que acomete os humanos.

O desenvolvimento da infecção periodontal é favorecido pelo comprometimento do estado de saúde e bioemocional dos indivíduos, podendo esta situação de saúde determinar a quebra da homeostase dos tecidos, favorecendo a instalação da doença. Nos últimos anos, um grande número de evidências científicas sugeriu uma importante associação entre as doenças periodontais e alterações sistêmicas, dentre as quais é possível citar: infecções pulmonares, aterosclerose e doença coronária isquêmica (BAKER et al., 2000; ALBANDAR 2002; OFFENBACHER et al., 2007; LI e MESSINA, 2010).

3.2 REABSORÇÃO ÓSSEA NA DOENÇA PERIODONTAL

“A destruição dos tecidos moles e duros vista na periodontite é resultado não só de um grande número de citocinas, mas também da presença prolongada de outras moléculas efetoras liberadas por células residentes e migratórias” (BARTOLD et al., 2010). Segundo Lins et al. (2007), a destruição dos tecidos ocorre por meio da ação de componentes das bactérias ou por ativação de enzimas e toxinas que estimulam as células do hospedeiro a secretarem mediadores inflamatórios que regulam a atividade destrutiva (fig. 2).

Ku et al. (2011) descreveram que a presença de bactérias nos dentes desempenha um papel importante na patogênese da periodontite, muito provavelmente, iniciando uma reação inflamatória local. Estas respostas inflamatórias levam ao edema, infiltração de leucócitos e liberação de mediadores inflamatórios, que por sua vez, causam a formação da bolsa periodontal. O deslocamento de tecido conjuntivo e a reabsorção do osso alveolar resultam na perda do dente. Lindhe et al. (2010) afirmam que independente de como os mediadores inflamatórios provocam a perda óssea na doença periodontal, há um desacoplamento no processo de remodelação óssea onde a perda óssea é mais acentuada. Concordando com isso, Bartold et al. (2010) citam que a principal característica da perda óssea na periodontite é o aumento da atividade dos osteoclastos sem uma compensação adequada na formação óssea pelos osteoblastos.

O tecido ósseo só pode ser reabsorvido pelos osteoclastos. Portanto, se a perda óssea ocorrer na periodontite, é necessário que se tenha uma estimulação local para formar e ativar estas células. O tecido gengival inflamado contém vários tipos de mediadores inflamatórios, alguns dos quais são capazes de estimular a reabsorção óssea e/ou degradação de matriz extracelular (HOLMLUND et al., 2004). Segundo Bartold et al.(2010), a formação dos osteoclastos é impulsionada por citocinas presentes nos tecidos periodontais inflamados (fig.2).

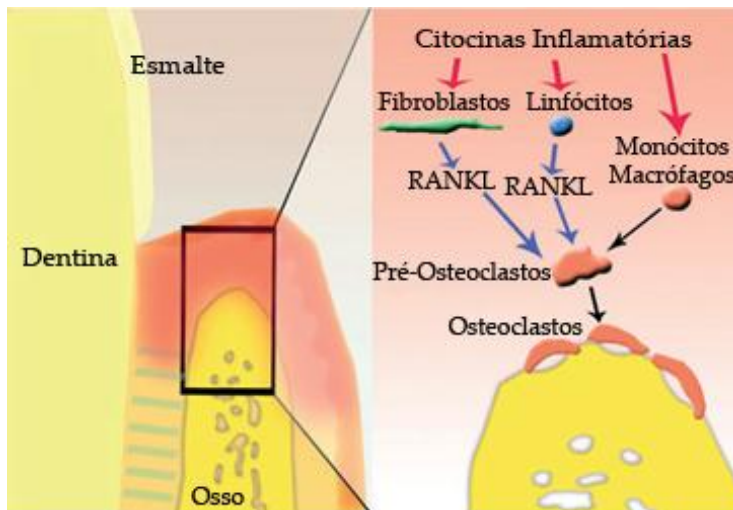


Figura 2 – Papel das citocinas inflamatórias na reabsorção óssea periodontal. A formação de osteoclastos ocorre localmente e na superfície externa do osso através de vários mecanismos.

Fonte: Adaptado de BARTOLD et al. (2010).

3.3 OSTEOIMUNOLOGIA

Está bem estabelecido que os sistemas imunológico e inflamatório desempenham papel central no desenvolvimento da doença periodontal, além disso, tanto o sistema imunológico quanto o sistema ósseo compartilham de um grande número de citocinas regulatórias e outras moléculas em comum (BARTOLD et al., 2010). As principais citocinas que participam das atividades na doença periodontal são a Interleucina-1, Interleucina-6, Interleucina-3 e o Fator de Necrose Tumoral, genericamente chamadas de Fatores Ativadores de Osteoclastos (FAOs) (LINS et al., 2007). Afirmando o mesmo, Lerner (2005) incluiu no grupo atual as citocinas IL-11 e IL-17, bem como o fator inibidor de leucemia (LIF) e a oncostatina M (OSM). Segundo Lopes et al. (2008), as citocinas TNF- α e as interleucinas (-1, -3, -6, -7, -11, -15 e -17) potencializam a perda óssea seja pelo aumento do número de osteoclastos ou induzindo a expressão de RANKL pelos osteoblastos. Por outro lado, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18 e interferon- α , - β e - γ são inibidores da osteoclastogênese, bloqueando a sinalização de RANKL direta ou indiretamente, e desta

forma inibindo a reabsorção óssea. Segundo Takayanagi (2007), citocinas inflamatórias que são produzidas principalmente por macrófagos, tais como IL-1, TNF e IL-6, promovem a osteoclastogênese, e também são chamadas citocinas osteolíticas (fig. 3).

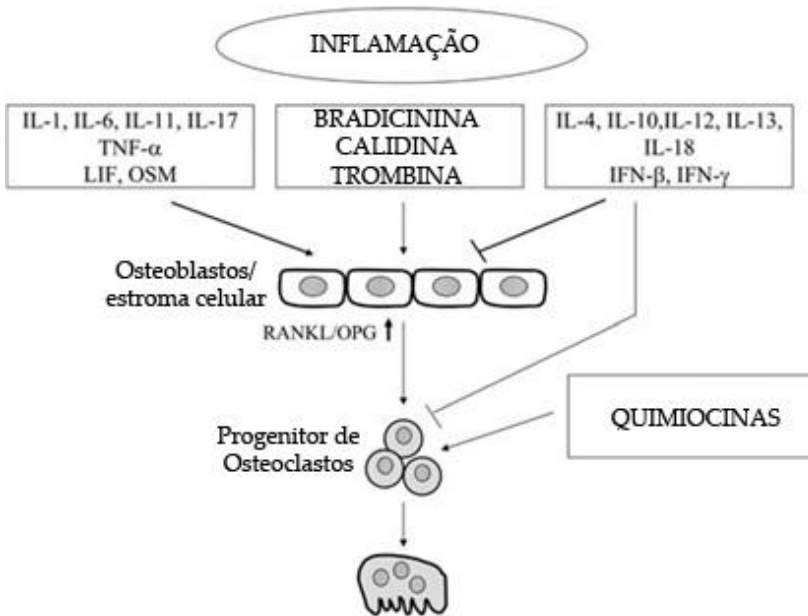


Figura 3 – Citocinas que atuam na estimulação da formação dos osteoclastos. Diversas citocinas têm se mostrado capazes de estimular a formação dos osteoclastos e, por isso, estão envolvidas também na patogênese da reabsorção óssea induzida por inflamação.

Fonte: Adaptado de (LERNER, 2005)

Os principais elementos deste sistema (osteoinmunológico) são descritos abaixo.

Inteleucina-1 (IL-1): É secretada pelos monócitos/macrófagos, células B, fibroblastos, neutrófilos, células epiteliais e muitos outros tipos celulares (LINS et al., 2007). É uma citocina com muitas atividades biológicas, incluindo a estimulação do recrutamento e atividade dos osteoclastos. Leucócitos mononucleares são as principais células responsáveis pela produção de IL-1 em processos inflamatórios e é esta substância que permite aos mesmos de se ligarem e penetrarem na

parede vascular para chegar à área da inflamação (HOLMLUND et al., 2004). Pacientes com periodontite apresentam uma concentração de IL-1 no soro e no tecido gengival significativamente maior quando comparados com pacientes saudáveis, demonstrando a participação e a importância desta citocina na reabsorção óssea (GORSKA et al., 2003; HOLMLUND et al., 2004). É importante destacar que IL-1 não atua na reabsorção óssea agindo sobre osteoclastos maduros e sim, sobre seus precursores.

Interleucina-6 (IL-6): Segundo Lins et al. (2007), esta citocina estimula a produção de imunoglobulina pelos plasmócitos e é secretada pelas células T helper (Th), monócitos-macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Apesar de ser encontrada nos tecidos gengivais saudáveis, sua secreção é aumentada em sítios de inflamação periodontal. Acredita-se que esta citocina atue sinergicamente com IL-1 estimulando o recrutamento e a formação de osteoclastos, assim como ativando essas células no processo ósteo-reabsortivo.

Inteleucina-3 (IL-3): Lins et al. (2007) afirmam que esta citocina é secretada pelas células T helper ativadas e células Natural Killer. Juntamente com a IL-4 e IL-10, é responsável pela regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF), que estão diretamente ligadas com a atividade de reabsorção óssea. A IL-3 atua ainda na diferenciação, proliferação e controle de sobrevivência celular (fig3 e 4).

Fator de Necrose Tumoral (TNF- α): Esta citocina está envolvida na ativação dos osteoclastos e assim, estimula a reabsorção óssea. Assim como a IL-1, auxilia os leucócitos na capacidade de adesão às células endoteliais, aumenta a capacidade de fagocitose e sua quimiotaxia (LINS et al., 2007). Segundo Bartold et al. (2010), o TNF- α é produzido por macrófagos ativados, bem como por diversas células do tecido conjuntivo. Age tanto diretamente sobre os osteoclastos quanto indiretamente, atuando nos osteoblastos através da estimulação da produção de RANKL (fig3 e 4).

Fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF): É uma molécula produzida por osteoblastos e células do estroma da medula óssea e se liga a um receptor do pré-osteoclasto conhecido como CFMS (BARTOLD et al., 2010). Esta ligação resulta na ativação de fatores de transcrição que levam ao início da osteoclastogênese. Segundo Takayanagi (2007), a proliferação dos osteoclastos também depende da presença de macrófagos com fator estimulante de colônia (M-CSF), produzido por vários tipos de células, incluindo os osteoblastos, que ao

se ligar ao seu receptor, C-FMS, na superfície de células pré-osteoclastos, ativa uma cascata intracelular que, em última análise leva à proliferação e sobrevivência dos osteoclastos

RANK/RANKL: RANKL é um mediador do processo de formação dos osteoclastos por estar ligado à proteína de membrana de uma variedade de células como os osteoblastos, fibroblastos e células T. Seu receptor é RANK e a ligação dos dois em pré-osteoclastos ativa o fator nuclear Kappa B, que leva à formação de osteoclastos (BARTOLD et al., 2010). Segundo Lerner (2004, 2005), a estimulação do receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANK), presente nas células progenitoras de osteoclastos, por ligante RANKL, expressa pelas células do estroma e osteoblastos é o sinal que determina a diferenciação de células progenitoras de osteoclastos em osteoclastos totalmente diferenciados. Segundo Chambers (2000), RANK é o receptor nos osteoclastos e seus precursores, que interage com RANKL. Na verdade, é o equilíbrio entre a expressão do estimulador de osteoclastogênese, RANKL, e do inibidor OPG (Osteoprotegerina), que determina a quantidade de osso reabsorvido (TEITELBAUM, 2000). Bostanci et al. (2007) confirmaram os resultados obtidos no estudo anterior onde os níveis de RANKL presentes em fluido crevicular gengival de tecidos com periodontite foram maiores e, contrastando com isso, a concentração de osteoprotegerina estava diminuída significativamente em todos os grupos com a doença periodontal. Segundo Lopes et al. (2008), RANKL é um membro da superfamília de proteínas fator de necrose tumoral (TNF) e os osteoblastos o sintetizam como uma proteína transmembrana. No osso, a expressão de RANKL pelos osteoblastos permite a diferenciação, maturação e ativação dos osteoclastos por ligação ao seu receptor, RANK, presente na superfície de pré-osteoclastos. Em contrapartida, os osteoblastos secretam um fator que exerce um efeito protetor no osso, osteoprotegerina (OPG). OPG é um membro da superfamília de receptores TNF e, embora expressa em vários tecidos, tem um papel muito importante no sistema esquelético, atuando como um receptor solúvel que se liga ao RANKL com alta especificidade indisponibilizando-o para RANK e, assim, impede a diferenciação e ativação de osteoclastos. Deste modo, estas células sofrem apoptose (fig. 3).

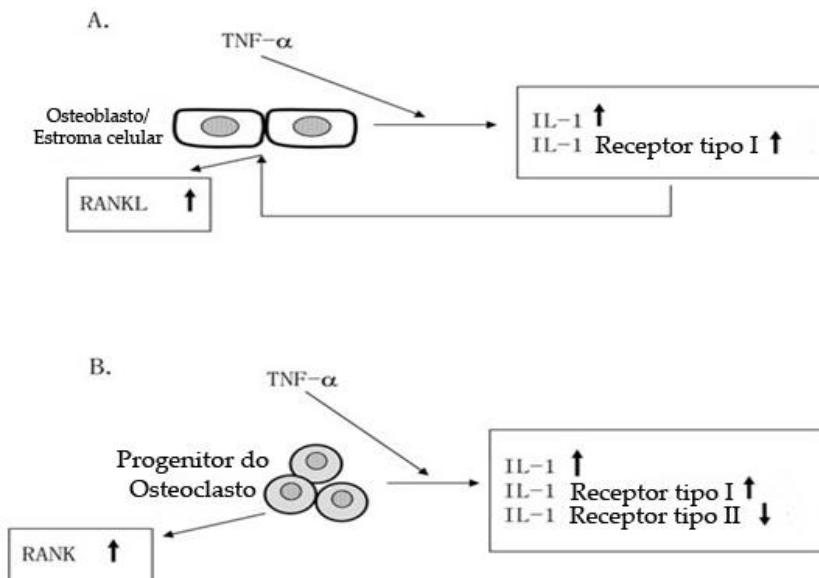


Figura 4 – Osteoclastogênese pode ser induzida não apenas pelo RANKL, mas também pelo TNF- α . O pré-requisito para o TNF- α induzir a formação de osteoclastos é a presença de quantidades permissivas de RANKL. Os mecanismos envolvidos no efeito do TNF- α sobre a formação de osteoclastos envolve o aumento da expressão de IL-1 em osteoblastos ou células do estroma (A) e células progenitoras de osteoclastos (B), bem como aumento da expressão de RANK nas células progenitoras de osteoclasto (B).

Fonte: Adaptado de LERNER (2006).

TGF- β : Segundo Chambers (2000), este co-fator influencia na resposta de TNF. Além disso, este autor encontrou ainda que ele aumenta substancialmente a proporção de precursores que se tornam osteoclastos. Contudo, os efeitos relatados de TGF- β no osso são díspares e tem sido de difícil interpretação devido à complexidade dos sistemas experimentais disponíveis.

Prostaglandinas: É uma substância péptica sintetizada a partir da metabolização do ácido araquidônico pela via da cicloxigenase. É liberada por vários tipos celulares em resposta a diversos estímulos (LINS et al., 2007). Segundo Lerner (2005), as prostaglandinas são um estimulador eficiente de RANKL, o que faz dela uma importante substância atuante nas células progenitoras de osteoclastos. Contudo, as

prostaglandinas também podem estimular a formação óssea induzida por inflamação, principalmente na cicatrização. Lawrence (2001) afirma que o principal efeito das prostaglandinas (PGE), principalmente PGE₂ é a estimulação da reabsorção óssea por osteoclastos e a formação óssea pelos osteoblastos. Segundo Lins et al. (2007), os osteoblastos são estimulados a produzir FAOs por meio da liberação local de prostaglandina (HARDER e AN, 2000).

3.4 REPARAÇÃO ÓSSEA

Segundo Lerner (2005), processos inflamatórios dentro ou nas proximidades do esqueleto geralmente causam perda óssea. Este fenótipo clínico é observado não só no osso alveolar durante a doença periodontal como também na osteomielite, na artrite reumatóide e no osso em torno de uma articulação de prótese.

Segundo Harder e An (2000), quando uma fratura ou algum trauma ósseo ocorre, inicialmente há uma interrupção no fornecimento de sangue local até os ossos, causando morte das células nessa área. O resultado é uma reação inflamatória seguida pela reabsorção do tecido necrótico e a proliferação de células osteoprogenitoras pluripotentes, levando a produção de nova matriz. Segundo Luginbuehl et al. (2004) a reparação óssea é uma complexa cascata de eventos biológicos regulados por células específicas. A combinação das proteínas de ligação com fatores de crescimento formam depósitos fisiológicos na matriz óssea, a partir do qual regulam a função celular, estimulando a diferenciação celular, proliferação, migração, adesão e expressão gênica para reconstrução óssea. Segundo Li e Messina (2010) citam que BMP, embora dispensável para a formação óssea, é um componente necessário da cascata de sinalização que governa o reparo da fratura (fig. 5).

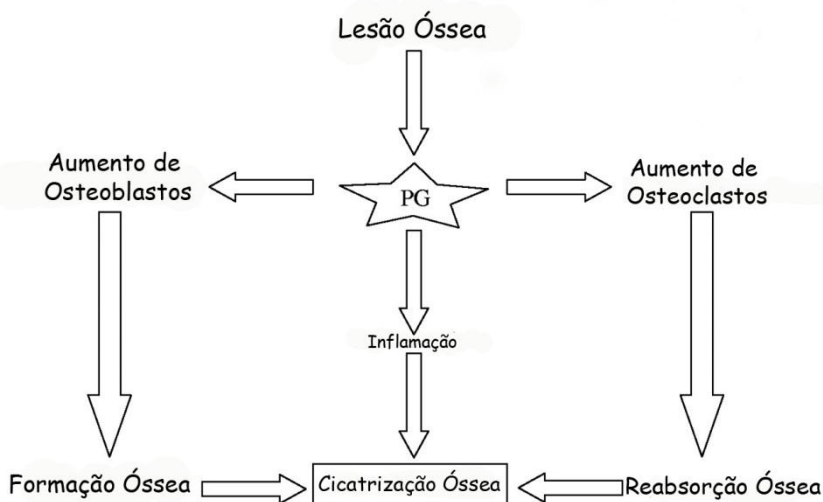


Figura 5 – A lesão óssea estimula a liberação de prostaglandinas na área da lesão. Esta liberação de prostaglandinas desencadeia a inflamação e o aumento da atividade dos osteoblastos e osteoclastos, que são, em última análise, necessários para a cicatrização óssea adequada.

Fonte: Adaptado de HARDER e AN (2000).

Segundo Harada et al. (2003), os processos de reabsorção e formação óssea estão acoplados, mas a reabsorção é muito mais rápida do que a formação. Assim, o aumento da reabsorção, mesmo quando acompanhada de aumento da formação aliada, pode causar perda óssea. Sugere-se então que, na doença periodontal, ocorre a perda óssea devido à diferença na cinética destes processos. Contudo, Lerner (2005) afirma que não há provas concretas em diversas doenças de que a perda de massa óssea vista em processos inflamatórios podem ser atribuídas ao aumento da reabsorção óssea. Luginbuehl et al.(2004) afirmam que em processos graves como fraturas complicadas ou trauma associado a inflamação, o osso não se forma ou regenera espontaneamente.

4. CONCLUSÃO

4.1 A doença periodontal é uma complicação que depende de diversos fatores para se instalar no hospedeiro. Entre estes fatores estão a presença de bactérias principalmente do tipo Gram (-) anaeróbias, fatores predisponentes do hospedeiro como a placa dental associada ou não a condições sistêmicas do paciente. A reabsorção óssea é uma característica da doença periodontal e ocorre decorrente de um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, sendo neste caso, a reabsorção mais acentuada que a neoformação.

4.2 Os sistemas inflamatório, imunológico e ósseo compartilham de uma gama de mediadores que regulam a atividade de remodelação óssea e das células que participam deste processo. Sendo assim, a estimulação destes mediadores é necessária e ela se faz principalmente por estimulação de componentes presentes nas bactérias ou por liberação de enzimas que liberam mediadores que induzem a formação das citocinas inflamatórias. Tais citocinas regulam a produção dos osteoclastos e as principais envolvidas neste sistema são chamadas de Fatores Ativadores de Osteoclastos.

4.3 O controle da degradação dos tecidos periodontais depende principalmente do controle das citocinas presentes no tecido periodontal inflamado e da sua atuação sobre os osteoclastos. Para isto, uma complexa cascata de eventos é ativada e regulada por células específicas que vão induzir a formação de osso. No caso da doença periodontal, os mediadores que induzem a formação óssea parecem estar com sua atividade reduzida. Mais precisamente, os estudos mostram que há um controle da atividade destas células pelos mediadores que estimulam a osteoclasia.

4.4 Fisiologicamente, os processos de reabsorção e neoformação do osso estão em equilíbrio. Ou seja, a quantidade de osso reabsorvido é compensada pela maior atividade dos osteoblastos. Além disso, a manutenção de alguns hormônios e a resposta do osso aos estímulos ou descargas mecânicas também tem alto relacionamento com a manutenção da massa óssea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCARINI, R.; GODOY, M. F. Periodontal Disease as a Potential Risk Factor for Acute Coronary Syndromes. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São José do Rio Preto, v. 87, p. 592-596, 09 maio 2006.
- ALBANDAR, J.M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. **Journal of Periodontology**, v. 29 (1), p. 177-206, abril 2002.
- ALMEIDA, J. M.; FERNANDES, L. A.; BONFANTE, S.; MARTINS, T. M.; LUIZE, D. S.; MACARINI, V. C.; BOSCO, A. F.; GARCIA, V. G. Avaliação Radiográfica do comportamento do tecido ósseo alveolar após procedimento de indução de doença periodontal em ratos. **Revista de Periodontia**, São Paulo, v. 17, n. 04, p. 85-91, 2007.
- AUKHIL, I. Biology of wound healing. **Periodontology**, n. 22, p. 44-50, 2000.
- BAKER, P. J; DUFOUR, L.; DIXON, M.; ROOPENIAN, D. C. Adhesion molecule deficiencies increase Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss in mice. **Infection and Immunity**, Washington, v. 68, n. 6, p. 3103-3107, jun. 2000.
- BAKER, P. J; DUFOUR, L.; DIXON, M.; ROOPENIAN, D. C. Genetic control of susceptibility to Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss in rats. **Infection and Immunity**, Washington, v. 68, n. 10, p. 5864-5868, out. 2000.
- BARTOLD, M. P.; CANTLEY, M. D.; HAYNES, D. R. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. **Periodontology 2000**, Malden, v. 53, n. 1, p. 55-69, jun. 2010.
- BOSTANCI, N.; ILGENLI, T.; EMINGIL, G.; AFACAN, B.; HAN, B.; TÖZ, H.; ATILLA, G.; HUGHES, F. J.; BELIBASAKIS, G. N. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 34(5), p. 370-376, maio 2007.

BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature Publishing Group**, California, v. 423, p. 337-342, 15 maio 2003.

CHAMBERS, T.J. Regulation of the differentiation and function of osteoclasts. **Journal of Pathology**, London, v. 192, 4-13, 30 maio 2000.

DI PAOLA, R; MAZZON, E.; MUIÀ, C.; CRISAFULLI, C.; TERRANA, D.; GRECO, S.; BRITTI, D.; SANTORI, D.; OTERI, G.; CORDASCO, G.; CUZZOCREA, S. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor- α antagonist, in a experimental model of periodontitis in rats. **British Journal of Pharmacology**, Messina, v. 150, p. 286-297, 2 janeiro, 2007.

GORSKA, R.; GREGOREK, H.; KOWALSKI, J.; LASKUS-PERENDYK, A.; SYCZEWSKA, M.; MADALINSKI, K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 30, p. 1046-1052, 10 março 2003.

HARADA, S.; RODAN, G. A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. **Nature Publishing Group**, California, v. 423, p. 349-355, 15 maio 2003.

HARDER, A. T.; AN, A. H. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. **Journal of Clinical Pharmacology**, Rockville, v. 192(1), p. 4-13, set. 2000.

HOLMLUND, A.; HÄNSTRÖM, L.; LERNER, U. H. Bone Resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 31, p. 475-482, 2004.

LOPES, J.C; CANHÃO, H.; FONSECA, J.E. Osteoimmunology – The hidden immune regulation of bone. **Revista Autoimmun**, Lisboa, v 8(3), p. 250-255, 21 agosto 2008.

KU, S. K.; CHO, H. R.; SUNG, S. Y.; JOON, Y. L. Effects of Calcium Gluconate on Experimental Periodontitis and Alveolar Bone Loss in Rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, Gyeongsan, v. 108(4), p. 241-250, abril 2011.

LAWRENSE, G. R. Potential Impact of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors on Bone Metabolism in Health and Disease. **The American Journal of Medicine**. Farmington, v. 110(3A), p. 43-45, 19 fevereiro 2001.

LERNER, U. H. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, Umeå, v. 15(2), p. 64-81, 1 jan. 2004.

LERNER, U. H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. **Journal of Dental Research**, Umeå, v. 85, n. 7, p. 596-607, 23 nov. 2006.

LERNER, U. H. Bone remodeling in Post-menopausal Osteoporosis. **Journal of Dental Research**, Umeå, v. 85, p. 584-595, 23 nov. 2005.

LI, Y.; MESSINA, C.; BENDAOU, M.; BELAS, D. H.; SCHREINER, H.; TSIAGBE, V. K. Adaptive immune response in osteoclastic bone resorption induced by orally administered Aggregatibacter actinomycetemcomitans in a rat model of periodontal disease. **Molecular Oral Microbiology**, Malden, v. 25, n. 4, p. 275-292, ago. 2010.

LINDHE, J.; KARRING, T.. A anatomia do Periodonto. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. cap 1, p. 1-41.

LINS, R. D.A.U.; PEQUENO, M. T.; MELO, J. P. L. C.; FERREIRA, R. C. Q.; SILVEIRA, E. J. D.; DANTAS, E. M.. Bone Resorption in Periodontal Disease: the Role of Cytokines and Prostaglandins. **Revista de Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, Camaragibe, v. 7, n. 2, p. 29-36, abr./jun. 2007.

LUGINBUEHL, V.; LORENZ, M.; MERKLE, H. P.; BRUNO, G. Localized delivery of growth factors for bone repair. **EJPB**, Zurich, v. 58, p. 197-208, 2 abril 2004.

OFFENBACHER, S., BARROS, S.P., SINGER, R.E., MOSS, K., WILLIAMS, R.C.; BECK, J.D. Periodontal Disease at the biofilm-gingival interface. **Journal of Periodontology**, v. 78(10), p. 1911-1925, out. 2007.

TAKAYANAGI, H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. **Nature Reviews Immunology**, Tokyo, v. 7, p. 292-304, abril 2007.

TEITELBAUM, S.L. Bone Resorption by Osteoclasts. **Revista Science**, v. 289, p. 1504-1508. 01 setembro 2000.