

INFLUÊNCIA DA IgA NAS DOENÇAS PERIODONTAIS

THE INFLUENCE OF IgA ON PERIODONTAL DISEASES

Luciana Salles Branco de Almeida¹, Antonio Luiz Amaral Pereira², Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira², Cláudia Maria Coêlho Alves², Fernanda Ferreira Lopes^{2,3}, Rosane Nassar Meireles Guerra⁴

RESUMO

A doença periodontal é uma entidade infecciosa com resposta inflamatória crônica. Tem início com uma inflamação no periodonto de proteção e pode evoluir para a destruição dos ossos e tecidos de suporte. A imunoglobulina A (IgA) atua como anticorpo neutralizante em membranas secretoras, prevenindo a adesão de bactérias ou de toxinas às células epiteliais, funcionando como importante barreira na instalação do processo infeccioso. Essa revisão pretendeu avaliar a relação entre a concentração salivar de IgA e o aparecimento e desenvolvimento de doenças periodontais.

UNITERMOS: Imunoglobulina A. Sistema Imune. Doenças Periodontais. R Periodontia 2007; 17:30-34.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal pode ser definida como uma infecção dos tecidos periodontais por microrganismos capazes de formar o biofilme dental e, além disso, provocar grande destruição tecidual (NISENGARD, NEWMAN, 1994). É uma doença inflamatória crônica de natureza multifatorial, que pode acometer qualquer indivíduo, desde que haja condições locais e/ou sistêmicas favoráveis ao seu desenvolvimento (EMRICH *et al.*, 1991).

A estreita relação entre a instalação e progressão da doença periodontal e a presença do Diabetes mellitus têm sido motivo de preocupação dos cirurgiões-dentistas (MELGAÇO, 2002), sobretudo porque nos pacientes que desenvolvem diabetes mellitus há um aumento da suscetibilidade a infecções e, sendo assim, eles se tornam também mais suscetíveis à doença periodontal (GROSSI *et al.*, 1997).

A patogênese da doença periodontal pode ser avaliada a partir de suas manifestações clínicas, constituição da microflora presente na placa subgengival e de achados histopatológicos nas lesões periodontais. Além disso, a concentração de anticorpos locais e a avaliação sistêmica do sistema imunológico dos pacientes têm fornecido dados importantes quanto ao diagnóstico e evolução da doença (TAKAHASHI *et al.*, 2001).

¹ Graduada em Odontologia pela UFMA;

² Professores da Disciplina de Periodontia do Curso de Odontologia da UFMA;

³ Professora da Disciplina de Semiologia do Curso de Odontologia da UFMA.

⁴ Professora de Imunologia - Departamento de Patologia, UFMA

Recebimento: 06/12/06 - Correção: 29/07/07 - Aceite: 05/08/07

Segundo ALBANDAR *et al.* (2001) os anticorpos específicos para microrganismos associados à doença periodontal podem ser utilizados para um melhor entendimento acerca desta enfermidade.

A produção local de imunoglobulinas específicas tem sido observada no fluido gengival e na saliva. Como a IgA pode facilmente ser submetida à análise laboratorial, ela tem sido utilizada na dosagem de vários compostos durante a infecção, sobretudo na determinação da concentração de IgA secretora.

GRBIC *et al.*, (1999) observaram em pacientes que mantiveram elevado nível de IgA no fluido gengival após terapia periodontal, mostraram risco diminuído para perda de inserção. Assim concluíram que a quantidade de IgA secretora, pode ter um papel protetor e preventivo no desenvolvimento da doença periodontal.

A avaliação imunológica de pacientes tem sido utilizada como um importante parâmetro para a compreensão de fatores associados a uma maior severidade da doença periodontal, especialmente em pacientes diabéticos. Tal fato seja possivelmente devido a aumentada susceptibilidade que esses pacientes apresentam para o desenvolvimento de infecções.

Considerando a importância da IgA no fluido gengival e na saliva, essa revisão pretendeu avaliar a relação entre a concentração salivar de IgA e o aparecimento e desenvolvimento de doenças periodontais.

Doenças periodontais e a produção de anticorpos IgA

Embora neste artigo se utilize termos como Periodontite de Estabelecimento Precoce (PEP), Periodontite do Adulto (PA) e Periodontite Juvenil (PJ), atualmente, de acordo com a nova classificação da American Academy of Periodontology (AAP) de 1999, todas as periodontites de Estabelecimento Precoce são agora denominadas de Periodontites Agressivas e a Periodontite do Adulto passou a ser denominada Periodontite Crônica (ARMITAGE, 1999).

A doença periodontal é freqüentemente considerada como resultante de infecções microbianas que levam a uma resposta inflamatória crônica (MCARTHUR; CLARK, 1993). Segundo AINAMO (1992), o processo da doença periodontal inicia-se com uma inflamação no periodonto de proteção e tende a evoluir para a destruição dos ossos e tecidos de suporte dentário.

As reações inflamatórias e imunológicas ao biofilme dental são fatores essenciais na determinação do processo patológico, pois estas reações, muitas vezes, evitam a proliferação de bactérias e/ou sua disseminação. Por conseguinte, a invasão bacteriana aos tecidos do hospedeiro atua determinando a evolução das gengivites e periodontites (KINANE; 1999).

NISENGARD, NEWMAN (1994) consideraram que a compreensão da resposta do hospedeiro frente aos microrganismos é crítica para o entendimento da doença periodontal.

As barreiras biológicas e os componentes do sistema imune neutralizam, na cavidade bucal sadia, a colonização e o desenvolvimento de microrganismos. Após a infecção e formação da placa a maior parte das substâncias produzidas e liberadas pelos microrganismos é antigênica e, por isso, pode desencadear tanto reações imunológicas mediadas por células como por anticorpos. Dessa forma, a presença local de um sistema imunológico eficiente tem significativa importância na resposta do hospedeiro, sobretudo se considerarmos que os fluidos gengivais contêm tanto anticorpos específicos como componentes do sistema complemento, que são capazes tanto de neutralizar como de facilitar a fagocitose e destruição de bactérias localmente (CHALLACOMBE, 1995).

O sistema imune específico da cavidade oral inclui a presença de IgA secretora, produzida por plasmócitos presentes nos tecidos gengivais, que aumentam quando o tecido está inflamado. Durante a inflamação, anticorpos específicos do sangue, que passam pelo tecido gengival inflamado, também chegam ao sulco (MCARTHUR; CLARK 1993). Ao avaliarem a inibição das funções dos anticorpos na doença periodontal, esses autores concluíram que: além dos anticorpos, a complexidade da placa e as bactérias envolvidas, combinadas com as variações físicas dos sítios sulculares, eram fatores que determinavam as mudanças dinâmicas da resposta humoral para celular, que afetavam a evolução da doença periodontal.

A IgA é, quantitativamente, a mais importante das imunoglobulinas, tendo uma taxa de síntese maior do que todas as outras imunoglobulinas em conjunto, sobretudo quando se considera a IgA-secretora e IgA circulante (STROBER; JAMES, 1992). A IgA é a imunoglobulina predominante em superfícies mucosas, onde neutraliza a ação de microrganismos, facilita sua fagocitose e destruição, impedindo assim a instalação do processo infeccioso (MILETIC *et al.*, 1996).

IgA na saliva

Segundo CHALLACOMBE, (1995) a predominância de IgA em membranas secretoras leva à especulação de que sua principal função não deve ser apenas de destruir o antígeno, mas sim evitar o seu acesso ao interior do organismo, impedindo assim a instalação do processo infeccioso. EGGERT *et al.*, (1987) detectaram na saliva de pacientes com periodontite que os títulos de IgA e IgG eram significativamente maiores nos pacientes tratados em comparação aos pacientes controles não tratados. Esses elevados níveis de anticorpos foram observados tanto para patógenos associados à doença periodontal como *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*, como para

Streptococcus salivarius, microrganismos que constituem a microbiota oral normal.

A concentração de anticorpos anti-*Actinobacillus actinomycetemcomitans* na saliva de pacientes com PJ, adultos com periodontite e em pacientes controles saudáveis, mostrou um significativo aumento (34%) de IgG salivar em pacientes com a PA moderada e de 57% pacientes com PA severa. Além disso, observaram que os níveis de IgG salivar estavam significativamente elevados nos pacientes com PJ não tratada e em 28% dos pacientes tratados. Nesse estudo, os níveis de IgA detectados não mostraram relação com a condição periodontal dos pacientes (SANDHOLM *et al.*, 1987).

NIEMINEN *et al.* (1993) observaram que a concentração de IgA e IgG específica para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* na saliva de pacientes com periodontite avançada apresentava correlação positiva e estatisticamente significante com os níveis séricos destes anticorpos. Os autores concluíram que as amostras salivares poderiam ser utilizadas para avaliar a resposta humoral para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* com a mesma eficácia da avaliação sérica, em pacientes adultos com periodontite severa.

Os níveis sorológicos de IgG e IgA reativos a *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e os níveis de IgA anti-*Prevotella intermedia* foram significativamente mais elevados em pacientes com PEP do que em pacientes sem a doença, que formaram o grupo controle. Os resultados sugerem que os anticorpos reativos a *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia* podem ter um papel signifiante na patogênese da PEP (ALBANDAR, 2001).

A Periodontite de Estabelecimento Precoce Generalizada (PEPG) é caracterizada por uma reação inflamatória aguda, resultando em rápida destruição dos tecidos periodontais. Assim, a resposta imune local tem um importante papel no desenvolvimento deste tipo de lesão. Foi encontrado um grau de concentração e secreção mais baixo de IgA salivar total em pacientes com periodontite indicando uma inibição de IgA secretora total em PEPG, enquanto os títulos de IgA anti-*Porphyromonas gingivalis* estavam aumentado em relação ao controle (HAGEWALD *et al.*, 2000). Ou seja, ao mesmo tempo em que havia uma imunodeficiência geral quanto à produção de IgA, grande parte da imunoglobulina produzida era específica para *P. gingivalis*, levando a uma distorção na neutralização aos demais microrganismos envolvidos no desenvolvimento da doença periodontal.

Com o objetivo de avaliar se pacientes com Periodontite Agressiva (PAg) tinham imunidade secretora oral prejudicada, foi determinado por ELISA, através do método de coleta de saliva

estimulada e não estimulada, a concentração de IgA total e de IgA1 e IgA2 anti-*Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Treponema denticolae* *Candida albicans*. Os resultados indicaram uma inibição de IgA secretora total nos pacientes com PAg quando comparados à pacientes saudáveis (HAGEWALD *et al.*, 2002).

A resposta imune específica a anaeróbios (*Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*) no fluido gengival e saliva de pacientes com periodontopatia foi avaliada por PLOMBAS *et al.* (2002). Os níveis de IgA no grupo controle (sem doença) foram significativamente maiores tanto na saliva quanto no fluido gengival. Os autores concluíram que a concentração de IgA total apresenta correlação direta com o desenvolvimento e evolução da doença periodontal, independentemente dos títulos de anticorpos específicos para os microrganismos associados à doença. Os dados em conjunto sugerem que anticorpos IgA apresentam importante ação protetora na infecção ocasionada por microrganismos envolvidos no desenvolvimento da doença periodontal.

ALMEIDA *et al.* (2003) avaliaram a correlação entre os títulos de IgA total e o desenvolvimento de doença periodontal em pacientes diabéticos e não-diabéticos (grupo controle), considerando as necessidades de tratamento Periodontal. Demonstraram que os pacientes diabéticos apresentaram um maior comprometimento periodontal e que a concentração total de IgA variou tanto para mais quanto para menos em comparação com o grupo controle. Os autores concluíram que a grande variabilidade na concentração de IgA total na saliva apresentava estreita relação com uma maior severidade da doença periodontal.

GRASWINCKEL *et al.* (2004) avaliaram os níveis plasmáticos de IgA, IgG e anticorpos IgM em pacientes portadores de periodontite moderada e em pacientes sem doença periodontal, relacionando essas duas condições ao fumo e ao exame microbiológico quanto à prevalência de periodontopatógenos. Os resultados mostraram que os níveis de anticorpos IgA, IgG e IgM não foram diferentes entre pacientes com periodontite e o grupo controle. No entanto, em pacientes com periodontite, foram detectados aumentos significativos nos títulos de IgG1 e IgG2. A ausência de valores elevados de IgG e IgG2 total em fumantes não mostrou correlação com a severidade, prevalência de patógenos periodontais e com o diagnóstico da doença. Dessa forma, os autores concluíram que pacientes não fumantes que apresentavam periodontite tinham níveis de IgG e IgG2 total mais altos que pacientes com periodontite e fumantes, indicando que o fumo era um importante agente imunossupressor para esses isotipos

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A avaliação dos mecanismos de defesa locais ou sistêmicos dos pacientes com doença periodontal tem sido investigada para explicar a patogênese da doença (TAKAHASHI *et al.*, 2001), especialmente estudos que avaliam a importância de anticorpos salivares totais, ou ainda anticorpos específicos para microrganismos associados ao desenvolvimento dessa patologia (ALBANDAR *et al.*, 2001).

A IgA em membranas secretoras atua como anticorpo neutralizante. Dessa forma, a IgA previne a adesão de bactérias ou de toxinas às células epiteliais, bem como a absorção de substâncias, funcionando como importante barreira tanto na instalação do processo infeccioso, como na entrada de substâncias nocivas ao organismo (SPOLKY; WOLINSKY, 1984; BRANTZAEK, 1995); CHALLACOMBE, 1995).

Segundo HAGEWALD *et al.* (2000) pacientes com periodontite apresentam concentrações menores de IgA salivar total. Esses dados corroboram com os descritos por HAGEWALD *et al.*, (2002); PLOMBAS *et al.* (2002); ALMEIDA *et al.* (2003), que descreveram resultados semelhantes ao avaliarem a concentração de anticorpos salivares.

Vale ressaltar que o trabalho de NIEMINEN *et al.* (1993) demonstraram que os títulos de anticorpos salivares apresentavam correlação direta com os títulos de anticorpos séricos, ratificando que as reações inflamatórias e imunológicas ao biofilme dental são fatores essenciais na determinação do processo patológico (KINANE, 1999).

Quanto aos níveis de IgA, ALBANDAR *et al.* (2001) detectou que os mesmos estavam significativamente mais elevados em pacientes com Periodontite de Estabelecimento Precoce do que em pacientes sem doença. Enquanto GRASWINCKEL *et al.* (2004), observaram que níveis de IgA, IgG e IgM totais não foram estatisticamente diferentes entre pacientes com periodontite e o grupo controle.

Convém ressaltar que apesar de haver uma redução nos títulos totais de anticorpos salivares em pacientes com doença periodontal na maioria dos trabalhos analisados, foi também

possível observar que esses pacientes apresentaram sempre títulos mais elevados de anticorpos específicos para os microrganismos associados ao aparecimento e evolução da doença.

Os dados em conjunto sugerem que a doença periodontal leva os pacientes a uma redução significativa nos títulos totais de IgA salivar, embora haja um significativo aumento na produção de anticorpos específicos para os microrganismos freqüentemente associados ao aparecimento e evolução da doença periodontal. É provável que esse seja um importante mecanismo de escape desses microrganismos. Ao direcionarem anticorpos para antígenos maiores, possivelmente relacionados a proteínas de membrana e substâncias secretadas pelos microrganismos, terminam por exaurir, ainda que provisoriamente, a capacidade local de produção de anticorpos, propiciando assim, um breve intervalo para o crescimento bacteriano. É claro que fatores associados tais como estado geral dos pacientes, doenças concomitantes, alimentação e fumo entre outros fatores, acabam por contribuir com o agravamento da doença periodontal.

Dessa forma, é possível concluir que a IgA presente na saliva de pacientes saudáveis pode, muitas vezes estar associada à evolução da doença periodontal.

ABSTRACT

Periodontal disease is an infectious disorder with chronic inflammatory response. It begins with an inflammation on protection periodontium and it can progress to destruction of bone and support tissues. Immunoglobulin A (IgA) acts like neutralizing antibody in secretory membranes preventing the adhesion of bacteria or toxins to epithelial cells. It acts like a important barrier on the installation of infectious process. The objective of this review is to evaluate the relationship between salivary concentration of IgA and the beginning and development of periodontal diseases.

UNITERMS: Immunoglobulin A. Immune System. Periodontal Diseases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Ainamo, J. Significance of epidemiologic research in the understanding of periodontal disease. *Scand J Dent Res* 1992;100(1):39-46.
- 2 - Albandar JM, Denardin AM, Adesanya MR, Diehl SR; Winn DM. Associations between serum antibody levels to periodontal pathogens and early-onset periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72:1463-1469.
- 3 – Almeida, LSB; Pereira, AILA ; Guerra, RNM; Alves, CMC. ; Lopes, FF ; Pereira, AFV, Lima, LL . Variação da Ig salivar em pacientes diabéticos e não diabéticos com diferentes necessidades de tratamento periodontal. *Pesq Odontol Bras* 2003; 17:102-102 (Suppl).
- 4 - Armitage, GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. In: 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal diseases and conditions *Ann Periodontol* 1999; 4(1)1-6.
- 5 – Brantzaeg, P. Molecular and cellular aspects of the secretory immune system. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1995;103:1-19.
- 6 - Challacombe, SJ. Assessing mucosal humoral immunity. *Clin Exp Immunol* 1995; 100:181-182.
- 7 - Eggert FM., Maenz L, Tam YC. Measuring the interaction of human secretory glycoproteins to oral bacteria. *J Dent Res* 1987; 66: 610–612.
- 8 – Emrich LJ; Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62(2):123-31.
- 9 – Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):562-8.
- 10 - Grbic JT, Lamster IB, Fine JB, Lam KS, Celenti RS, Herrera-Abreu M, Singer RE. Changes in gingival crevicular fluid levels of immunoglobulin A following therapy: association with attachment loss. *J Periodontol* 1999;70(10):1221-7.
- 11 - Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68(8):713-9.
- 12 - Hagewald S, Bernimoulin JP, Kottgen E, Kage A. Total IgA and Porphyromonas gingivalis-reactive IgA in the saliva of patients with generalized early-onset periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2000;108(2):147-153.
- 13 – Hagewald, S, Bernimoulin, JP, Kottgen E, Kage A. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2002;37(5):333-339.
- 14 – Kinane, DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 1999;4(1):54-64.
- 15 - McArthur WP, Clark WB. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases. *J Periodontol* 1993;64(8 Suppl):807-18.
- 16 - Melgaço, CA. Diabetes mellitus e a doença periodontal: revisão da literatura. *JBE Jornal Brasileiro de Endo-perio* 2002;3(9):100-104.
- 17 - Miletic ID, Schiffman SS, Miletic VD, Sattely-Miller EA. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav* 1996;60(1):243-8.
- 18 - Nieminen A, Kari K, Saxen L. Specific antibodies against Actinobacillus actinomycetemcomitans in serum and saliva of patients with advanced periodontitis. *Scand J Dent Res* 1993 Aug;101(4):196-201.
- 19 - Nisengard RS, Newman MG. *Oral Microbiology and Immunology*. 2ª. Ed. Philadelphia : Saunders, 1994. 477p.
- 21- Plombas M, Gobert B, De March AK, Sarda MN, Sixou M, Bene MC, Miller N, Faure GC. Isotypic antibody response to plaque anaerobes in periodontal disease. *J Periodontol* 2002;73(12):1507-1511.
- 22 - Sandholm L, Tolo K, Olsen I. Salivary IgG, a parameter of periodontal disease activity? High responders to Actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 in juvenile and adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987;14(5):289-94.
- 23 - Spolsky VW, Wolinsky L. The relationship between nutrition, diet and dental caries/periodontal disease. *CDA J* 1984;12: 13 - 18..
- 24 – Strober W, James SP. The immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary diseases. *JAMA* 1992; 25;268(20):2910-7.
- 25 - Takahashi K, Ohyama H, Kitanaka M, Sawa T, Mineshiba J, Nishimura F, Arai H, Takashiba S, Murayama Y. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2001 Apr;72(4):425-37.

Endereço para correspondência:
CLÁUDIA MARIA COELHO ALVES
Rua dos Sírius, 86 – Portal do Vinhais
São Luiz – MARANHÃO
C.E.P. – 65.078-340
e-mail: cacaucoelho@bol.com.br