

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA INTERLEUCINA-16 EM PACIENTES COM PERIODONTITE

Elis Ribeiro Mariucio Aranha (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Victor Hugo de Souza (Coorientador), Ana Maria Sell (Orientadora), e-mail: amsell@uem.br
Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

Ciências biológicas, Imunologia.

Palavras-chave: Quimiocinas, Periodonto, Etiologia.

Resumo

A periodontite é uma doença crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico, caracterizada pela destruição progressiva do periodonto de inserção. A má higiene bucal promove um maior acúmulo de biofilme e por isso gera uma resposta imunoinflamatória que leva a uma produção maior de mediadores inflamatórios, como as citocinas. As citocinas favorecem o desenvolvimento da periodontite, por isso este estudo teve como objetivo investigar a influência dos níveis sorológicos de IL-16 na imunopatogênese da periodontite. Foram avaliados 39 indivíduos, 30 pacientes com periodontite (casos) e 9 controles. Os níveis de IL-16 no soro foram determinados utilizando um kit ELISA. As diferenças significativas entre casos e controles foram avaliadas por teste U de *Wilcoxon-Mann-Whitney* e foram considerados significativos para todos os testes $P < 0,05$. Na população estudada foi observada uma menor concentração de IL-16 no soro de pacientes com doença periodontal (mediana de 70,7 pg/ml) quando comparada aos controles (89,4 pg/ml, $P = 0,027$). Assim concluímos que os níveis séricos de IL-16 demonstram ter correlação com a periodontite em não fumantes indicando que essa quimiocina fica suprimida nesses pacientes e possui papel de proteção. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer essa relação.

Introdução

A periodontite é uma doença crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e que é caracterizada pela destruição progressiva do periodonto de inserção (osso alveolar, ligamento periodontal e cimento). A classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares de 1999 classificou a periodontite em crônica e em agressiva podendo ser leve, moderada ou severa. Em 2018 foi lançado o *Proceedings* do Workshop Mundial para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares em que a Periodontite foi classificada de acordo com o Estágio (I ao IV), que analisa a severidade da doença e perda clínica de inserção, e de acordo com o Grau (A- progressão lenta, B- progressão moderada e C- progressão rápida), que reflete o risco de progressão da doença e seus efeitos na doença (PAPAPANOU et al., 2018).

A falta de higiene bucal dos pacientes promove um maior acúmulo de biofilme e gera uma inflamação gengival. Na tentativa de combater esses microrganismos, o sistema imune leva a uma maior produção de mediadores inflamatórios,

especialmente de citocinas que somados a uma redução dos níveis de antagonista de citocinas e inibidores de proteases favorecem o processo de destruição do periodonto de sustentação (NAIFF et al., 2012).

A Interleucina-16 (IL-16) é uma quimiocina inicialmente conhecida como fator quimiotático para linfócitos (LCF), posteriormente também revelando tais efeitos para outros tipos celulares, como monócitos e células dendríticas. Ela é secretada em uma série de processos inflamatórios, porém o papel que ela desempenha nesses estados de doença ainda não foram resolvidos (CRUIKSHANK; KORNFIELD; CENTER, 2000). Essa quimiocina é produzida por uma variedade de células como linfócitos T (especialmente T citotóxicos), fibroblastos, células epiteliais e células dendríticas em resposta a agentes patogênicos e a substâncias liberadas pelo organismo, como a histamina (CENTER et al., 2000).

Considerando o papel das citocinas na imunopatogênese da periodontite, este estudo teve como objetivo investigar a influência dos níveis sorológicos de IL-16 na periodontite em indivíduos da região noroeste do Paraná, sul do Brasil. As possíveis correlações dos níveis sorológicos de IL-16 com as formas clínicas da periodontite quanto ao seu acometimento e gravidade também foram avaliadas.

Materiais e métodos

Para este estudo foram selecionados 39 indivíduos (20 homens e 19 mulheres), maiores que 30 anos, não fumantes, atendidos nas clínicas odontológicas da Universidade Estadual de Maringá (DOD-UEM) e do Centro Universitário Ingá (UNINGÁ), ambas localizadas em Maringá, noroeste do Paraná, Brasil. Todos os indivíduos selecionados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e passaram por exame clínico periodontal feito por dentistas especializados. Os parâmetros clínicos foram de profundidade de sondagem e do nível de inserção clínica em quatro locais (mesial, vestibular, distal e lingual) de cada dente, incluindo também a avaliação do sangramento durante a sondagem. O grupo de casos foi composto por 30 indivíduos e foram classificados de acordo com a extensão da doença (localizada, n=15 e generalizada, n=15) e a severidade da doença (leve, n = 6; moderada, n = 10 e severa, n = 14). O grupo de controles foi formado por nove indivíduos sem nível de inserção clínica alterado, possuindo profundidade de sondagem de até 3 mm e apresentando menos de 10% de sangramento na sondagem. As amostras de sangue periférico foram coletadas dos participantes e foram realizadas a separação do soro por meio da centrifugação dos tubos por 10 minutos a 3000 rpm, em temperatura ambiente e depois os tubos foram armazenados em *freezers* a -70 °C. A dosagem de IL-16 no soro foi feita pela técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) utilizando kit comercial (Sigma-Aldrich Co LLC, N° RAB0261, St. Louis, Missouri, USA). A absorção de cada reação foi lida no leitor ELISA (ASYS HITECH GMBH-Eugendorf, Áustria) usando absorvância de 450 nm. As análises foram feitas a partir da média das absorvâncias de cada conjunto de duplicatas de padrões, controles de reação e amostras, subtraindo todos esses valores da média do branco utilizado na reação. A curva padrão foi construída utilizando software *SigmaPlot*, utilizando a concentração dos padrões como eixo-X e a absorvância observada nestes como eixo-Y. Devido às amostras não possuírem distribuição normal de dados, as diferenças significativas

entre casos e controles foram avaliadas por teste U de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, foram considerados como significativo para todos os testes $P < 0,05$.

Resultados e Discussão

Na população estudada foi encontrado um menor nível de IL-16 no soro de pacientes com periodontite (mediana de 70,7 pg/ml) quando comparado aos controles saudáveis (89,4 pg/ml, $P = 0,027$). Estes resultados foram semelhantes aos estudos de Tsai et al. que encontraram um menor nível de IL-16 no fluido crevicular gengival de indivíduos com periodontite quando comparados aos controles saudáveis. Este autor sugeriu que a IL-16 pode ter um papel protetor ou estar suprimida no ambiente da periodontite, embora o papel exato desta citocina nesta doença ainda não esteja claro (TSAI et al., 2005).

Tabela 1 - Níveis séricos de IL-16 em pacientes com periodontite e controles, ambos não fumantes.

Grupo	Concentração de IL-16 (pg/ml mediana)	P
Masculino ^A	60,2 (21,3 - 172,2)	0,56
Feminino ^A	87,4 (3,5 - 1177,9)	
Controles	89,4 (3,5 - 582,9)	0,03
Periodontite	70,7 (11,4 - 1177,9)	

A - Concentrações de IL-16 para casos e controles combinados.

Com relação aos níveis sorológicos da IL-16 com as formas clínicas da periodontite, considerando o acometimento e gravidade, foi observada uma tendência de redução gradual nos níveis de IL-16 no soro em formas mais generalizadas e graves da periodontite em comparação com formas leves e localizadas. No que se refere aos níveis de IL-16 entre indivíduos do sexo feminino e masculino, não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos desta quimiocina. Os resultados obtidos estão reunidos na Tabela 1.

Conclusões

A Interleucina-16 é uma quimiocina secretada em processos inflamatórios, por isso buscou-se investigar sua influência com a periodontite. Levando em conta o papel que ela desempenha, observamos que sua concentração está reduzida no soro dos pacientes com esta doença comparados aos controles saudáveis, por isso com base nos resultados entende-se que é possível que ela apresente papel protetor ou pode estar suprimida no ambiente da periodontite. Portanto, é necessário que mais estudos sejam realizados a fim de esclarecer essa relação.

Agradecimentos

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro. Ao meu coorientador Victor Hugo de Souza que sempre ajudou no desenvolvimento do trabalho. A minha orientadora Ana Maria Sell pelo suporte e pelas suas correções. Aos indivíduos voluntários dessa pesquisa, das clínicas odontológicas da Universidade Estadual de Maringá e do Centro Universitário Ingá. Ao laboratório de Imunogenética da UEM (LIG-UEM).

Referências

CENTER, D. M. et al. Interleukin 16: implications for CD4 functions and HIV-1 progression. **Immunology Today**, England. v. 21, n. 6, p. 273–80, 2000.

CRUIKSHANK, W. W.; KORNFIELD, H.; CENTER, D. M. Interleukin-16. **Journal of Leukocyte Biology**, Massachusetts. v. 67, n. 6, p. 757–66, 2000.

NAIFF, P.F.; ORLANDI, P.P.; SANTOS, M.C. Imunologia da periodontite crônica: uma revisão de literatura. **Scientia Amazonia**, Amazonas. v. 1, n.2, 28-36, 2012.

PAPAPANOU, P.N.; SANZ, M.; BUDUNELI, N.; DIETRICH, T.; FERES, M.; FINE, D.H. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol**. Nova York. v.45 p.173-182, 2018.

TSAI, I.S.; TSAI, C.C.; HO, Y.P.; HO, K.Y.; WU, Y.M.; HUNG, C.C. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. **Cytokine**. Taiwan. v.31 p.34-40, 2005.