

Polimorfismo genético associado à doença periodontal na população brasileira: revisão de literatura

Luciana Satie HOÇOYA^a, Maria Aparecida Neves JARDINI^b

^aFaculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, 12245-000 São José dos Campos - SP, Brasil

^bDepartamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, 12245-000 São José dos Campos - SP, Brasil

Hoçoya LS, Jardini MAN. Genetic polymorphism associated with periodontal disease in Brazilians: systematic review. Rev Odontol UNESP. 2010; 39(5): 305-310.

Resumo

O fator genético tem sido foco de pesquisas como modificador do desenvolvimento da doença periodontal. Pelo fato de a etnia influenciar a carga genética, os estudos não podem ser extrapolados para todas as populações. No Brasil, estudos vêm sendo desenvolvidos a fim de tentar associar os marcadores genéticos com a doença periodontal. O objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão da literatura para investigar os polimorfismos genéticos associados à doença periodontal na população brasileira. A base de dados consultada foi Pubmed e foram selecionados artigos do período de 2003 a 2010. Os trabalhos que avaliaram a periodontite crônica encontraram associações para os seguintes polimorfismos genéticos: IL-1 β (+3954), IL-1A (-889), IL-6 (-174), IL-10 nos lócus -819 e -592, região promotora de matriz metaloproteinase-1, MMP-3 (-1612) e VRD (TaqI/BsmI). Nos estudos com IL-4 (-590 e intron 2), MMP-1 (-1607 e -519), IL-8 (rs 4073), IL-10 (-1087) e TNFA (-308), as associações relacionadas à doença periodontal crônica não ocorreram. Em relação à doença periodontal agressiva, foram encontrados resultados positivos para as associações nos polimorfismos dos receptores de imunoglobina Fc γ RIIa e Fc γ RIIIb, e gene 5-HTT. Não foram encontradas associações com polimorfismos IL-1 β (+3954), IL-1A (-889) e TNFA (-308). Mais estudos devem ser realizados na população brasileira para que sejam determinados os marcadores genéticos que influenciam o curso da doença periodontal. Estes marcadores poderão atuar como indicadores de prognóstico e auxiliar no planejamento e numa melhor conduta de tratamento.

Palavras-chave: Doenças periodontais; polimorfismo genético; população.

Abstract

Genetic factor has been the focus of research as a modifier in the development of periodontal disease. Because of the ethnic influence in the genetic load, the studies can not be the same in all populations. In Brazil, studies are being developed in order to try to involve the genetic markers with periodontal disease. The purpose of this review was to assess which genetic polymorphisms are associated to periodontal disease, chronic and aggressive forms, in Brazilian population. Bank data consulted was Pubmed and articles were selected between the years 2003 and 2010. Among the studies, the association between the genetic polymorphisms and chronic periodontitis were found in: IL-1 β (+3954), IL-1A (-889), IL-6 (-174), IL-10 in locus -819 e -592, MMP-1 promoter, MMP-3 (-1612) and VRD (TaqI/BsmI). In studies with IL-4 (-590, intron 2), MMP-1 (-1607, -519), IL-8 (rs 4073), IL-10 (-1087) and TNFA (-308) no relationship with chronic periodontitis were found. For the aggressive form of periodontal disease studies have shown associations for Fc γ RIIa e Fc γ RIIIb receptors and gene 5-HTT. For the aggressive form of the disease the association were not present in polymorphisms of IL-1 β (+3954), IL-1A (-889) and TNFA (-308). Based on those results, it is concluded that more studies should be conducted. These markers can conduct us to plan a better treatment.

Keywords: Periodontal diseases; genetic polymorphism; population.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é um dos problemas de saúde bucal que mais acomete a população brasileira.

Em 1965, Løe et al.¹ comprovaram a importância da placa bacteriana para o início da instalação e para a progressão da doença periodontal. A doença periodontal destrutiva atinge uma percentagem considerável de indivíduos em várias populações, sendo a forma crônica da doença a mais prevalente. Como se sabe, por ser multifatorial, só a presença dos microrganismos não é suficiente para desenvolver o problema. Fatores de risco e ambientais somados à resposta do hospedeiro estão diretamente ligados à susceptibilidade individual e ao desenvolvimento da doença². Entretanto, em um consenso recente, a Federação Europeia de Periodontia concluiu que ainda não existem dados suficientes para determinar se um fator, responsável pelo início da doença, difere de outro relacionado à sua progressão. A distinção de variáveis de risco e de progressão é desejável, pois as estratégias de prevenção delineadas para prevenir o risco da periodontite podem ser diferentes daquelas desenvolvidas para prevenir a sua progressão³. Com o intuito de melhorar o entendimento da doença, fatores genéticos têm sido largamente estudados nas diversas populações^{3,4}.

Alguns estudos têm mostrado que a distribuição da doença não é semelhante se forem comparados países desenvolvidos e em desenvolvimento, assim como as populações urbanas e as isoladas. Dentre as variáveis associadas a um maior ou menor risco para a periodontite, destacam-se: fumo, idade, nível socioeconômico, raça, gênero, nível de instrução, frequência de atendimento odontológico, dentre outras.

O polimorfismo genético é a variação genética na sequência de alelos, na sequência de bases nucleotídicas ou na estrutura cromossômica, que ocorre com uma frequência maior que 1% na população⁷. O tipo de polimorfismo em evidência na literatura é o de base única, conhecido como Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphism* - SNP), que consiste em uma variação da identidade de um nucleotídeo singular num sítio particular do genoma⁸.

A presença de um polimorfismo pode implicar em mudança no código genético, que é a relação entre a sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) e a sequência da proteína correspondente, levando a alterações no genótipo (sequência de bases), afetando ou não o fenótipo, que determinará a função proteica⁹. Ou seja, pode influenciar o nível de secreção de substâncias e variações nas respostas imunológica e inflamatória individuais frente a uma agressão bacteriana¹⁰.

Atualmente, no Brasil, pesquisas têm sido realizadas a fim de definir o perfil dos marcadores genéticos presentes nos brasileiros e a sua relação com doença periodontal, tanto na forma crônica como na agressiva⁴⁻⁶.

O objetivo deste trabalho foi conduzir uma revisão para investigar os estudos que avaliaram polimorfismos genéticos associados à doença periodontal na população brasileira.

REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura sobre os estudos brasileiros foi realizada com base no banco de dados Pubmed, usando as palavras-chave: “periodontal disease”, “genetic polymorphism” e “brazilian population”, no intervalo de tempo de 2003 a 2010.

O primeiro trabalho comprovando a correlação entre a doença periodontal e a interleucina 1 (IL-1) foi de Kornman¹¹, em 1997; a partir de então, muitos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de associar gene do polimorfismo com a periodontite. Polimorfismos nos genes da IL-1 estão entre os mais estudados na população brasileira. Esta é uma citocina pró-inflamatória que está envolvida no início e na progressão da destruição do tecido conjuntivo e ósseo¹². Potente estimulador de reabsorção óssea, da produção de proteases e da síntese de ácido araquidônico, substâncias estas diretamente relacionadas à periodontite^{13,14}.

Em 2005, um estudo feito por Moreira et al.¹⁵, investigou a relação entre o gene polimórfico IL-1 β (+3954 C/T) e as diferentes formas de polimorfismo. A IL-1 β é citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos ativados por substâncias microbianas, complexos imunológicos, outras citocinas, linfócitos, plaquetas, fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Para tanto, avaliou-se o DNA de 129 indivíduos, divididos de acordo com severidade de sua doença (saudáveis, periodontite crônica moderada, periodontite crônica severa, periodontite agressiva); os fumantes (aqueles que consumiam mais de dez cigarros por dia) também foram incluídos no trabalho. Uma diferença significativa na distribuição de genótipos existiu quando foi comparado o grupo controle com o da periodontite crônica ($p = 0.01$), assim como o grupo da periodontite crônica com o da periodontite agressiva ($p = 0.04$), em indivíduos não fumantes. Não foram encontradas diferenças na comparação entre o grupo controle e o grupo com periodontite agressiva. Os resultados mostram alterações na frequência de genótipos e alelos, sugerindo que o polimorfismo no locus +3954 da IL-1 β pode ser fator de risco para periodontite crônica nos brasileiros, mas não para a doença periodontal agressiva. Em acordo com esse estudo, Ferreira Junior et al.¹⁶ realizaram uma pesquisa com 292 pacientes não fumantes, sendo que 117 deles apresentavam periodontite crônica. Os resultados obtidos foram semelhantes ao de Moreira¹⁵, ou seja, pacientes que apresentavam SNP IL-1 β (3954 C/T) podem ter os níveis de interleucina modulados e o desenvolvimento da doença periodontal.

A IL-1A é uma interleucina que auxilia a entrada dos leucócitos nos tecidos, regula a matriz metaloproteinase e estimula osteoclastos^{13,14}. O polimorfismo IL-1A (-889) com a mudança de base (C/T) aumenta a expressão da IL-1 α . O objetivo do trabalho de Moreira et al.⁴, em 2007, foi avaliar a associação do polimorfismo no gene IL-1A (-889) e as diferentes formas clínicas da periodontite e sua severidade. Foram encontradas diferenças significantes na distribuição do genótipo quando comparados o grupo controle e doença periodontal crônica, tanto em pacientes não fumantes ($p = 0.007$), como em pacientes fumantes ($p = 0.04$). Não houve diferença estatística quando comparados o grupo da forma agressiva e o controle.

Já a IL-4 tem função anti-inflamatória e importância na modulação das células B e supressão de macrófagos^{5,17}. O aumento da frequência do alelo T¹⁸ no gene da IL-4 (-590) eleva níveis de imunoglobulina E (Ige). No Brasil, Scarel-Caminaga¹⁷ e Pontes et al.⁵ estudaram a IL-4 e ambos observaram que não foi encontrada diferença significativa na frequência de alelo e genótipo, concluindo que polimorfismo no gene IL-4 (-590), independentemente da raça, não está associado com susceptibilidade à doença periodontal crônica.

Dentro da família das interleucinas, há ainda a IL-6 (-174), citocina pró-inflamatória que atua na diferenciação das células B e na proliferação das células T¹⁹, na diferenciação e/ou ativação de macrófagos²⁰, estimula hematopoiese²¹, acelera a reabsorção óssea²² e age como inibidor de formação óssea. A presença do genótipo G estimula a patogênese e o desenvolvimento da doença periodontal²³. Atenta-se ao fato de o genótipo G/G estar associado à doença periodontal, pois quando o gene C está presente há redução na produção de IL-6, protegendo contra o desenvolvimento da doença. Conclui-se que indivíduos com polimorfismo IL-6 (-174) foram mais susceptíveis à periodontite^{24,25}.

A IL-8 é a responsável pela migração e ativação dos neutrófilos, primeira linha de defesa contra bactérias periodontopatógenas. O seu polimorfismo pode acontecer na posição rs 4073 e, quando presente, o alelo A está associado ao aumento da produção de IL-8. Neste estudo realizado com pacientes brasileiros, não se encontrou associação entre SNP da IL-8 e a doença periodontal²⁶.

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória produzida por células T reguladoras 1, células T helper 2, macrófagos e células B. Age inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias e estimulam a proliferação e a diferenciação das células B²⁷. O polimorfismo desse marcador pode modular a expressão da IL-10, diminuindo sua ação anti-inflamatória, levando à pior resposta do sistema de defesa. Claudino et al.²⁸ pesquisaram SNP IL-10 (-592 C/A) assim como Scarel-Caminaga et al.²⁹, que fizeram a avaliação do SNP IL-10 nas posições -1087 (G/A), -819 (C/T) e -592 (C/A), e encontraram associações significantes com a periodontite crônica tanto nas posições -819 e -592, especialmente considerando mulheres separadamente. Alguns estudos iniciais mostraram que o SNP IL-10 (-819 e -592) estava associado ao estrógeno, fator que explicaria a maior incidência do marcador nas mulheres. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para o SNP IL-10 (-1087). Os resultados obtidos confrontam com outros estudos, mas os autores explicaram a contradição de resultados pelas diferenças étnicas dos participantes dos estudos.

Com o papel biológico similar a IL-1, tem-se o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, que induz a secreção da colagenase, prostaglandina E2 e IL-6, além da reabsorção óssea pelos osteoclastos, e promove a liberação da matriz metaloproteinase (MMP)^{30,31}. Estudos que compararam a presença de polimorfismo TNFA (-308 G/A) na população brasileira em indivíduos saudáveis e com periodontite agressiva ou crônica não mostraram diferenças significantes nem em relação aos genótipos quanto aos alelos^{31,32}.

Outro marcador genético presente nos brasileiros é a MMP. Essa enzima proteolítica metal dependente degrada

macromoléculas da matriz extracelular e membranas basais. Os genes da MMP são expressos quando é necessária remodelação fisiológica da matriz extracelular ou durante destruição patológica do tecido⁶. Estudos realizados mostram resultados confrontantes. Em um dos trabalhos, o autor³³ encontrou associação entre a MMP1 (-1607 genótipo 1G/2G) e a doença periodontal crônica. No grupo controle, pacientes que não tinham doença periodontal, o alelo 2G foi observado numa frequência de 48%; já nos pacientes com casos severos, a porcentagem aumentou para 69,2%. Pessoas com alelo 2G na sequência de DNA tiveram um aumento significativo na atividade de transcrição, duas vezes mais chances de desenvolver periodontite severa. Já em outro estudo⁶, não houve relação com a matriz metaloproteinase tipo 1 e a doença periodontal, mas quando o polimorfismo na MMP3 (-1612 5A/6A) está presente há aumento nas chances de o paciente desenvolver a periodontite. Ou seja, a presença dessa alteração no gene pode contribuir para a destruição tecidual, modulando o curso da doença. Um dado importante citado pelos autores foi que, no grupo com periodontite, a presença do genótipo 5A/5A indica três vezes mais chances de desenvolver periodontite. Já aqueles com alelo 6A são “protegidos”.

Um estudo promovido por de Souza et al.³⁴, em 2006, determinou a frequência de polimorfismo nos alelos e genótipos dos genes Fc γ RIIa e Fc γ RIIb em pacientes com doença periodontal agressiva generalizada. Os receptores de imunoglobulina Fc γ R estão presentes em todos granulócitos, células apresentadoras de antígeno, plaquetas, células endoteliais e células T. Aumento da ligação com IgG2 resulta em uma resposta exacerbada pelos monócitos, neutrófilos, aumentando a resposta inflamatória e a destruição tecidual³⁵. Os resultados obtidos no estudo mostraram que os alelos mais predominantes foram: Fc γ RIIa-H131 (53,8%) e Fc γ RIIb-NA1 (75%); o genótipo Fc γ RIIb-NA2/NA2 esteve mais presente em pacientes com periodontite agressiva e Fc γ RIIb-NA1/NA1, predominante no controle; não houve diferença de genótipos entre os grupos do gene polimorfismo Fc γ RIIa. Conclui-se que, trabalhando em conjunto, Fc γ RIIa-H131 e Fc γ RIIb-NA2 podem estar associados à doença periodontal agressiva.

O receptor polimórfico avaliado foi Receptor de vitamina D (VDR). Pertencendo à família de receptores esteroidais, pode ser expresso em vários tipos celulares: linfócitos, macrófagos e células B. Está relacionado à homeostase óssea e doenças em que a perda óssea é sinal cardinal³⁶. A vitamina D ativa monócitos e estimula células imunitárias mediadoras e supressoras da proliferação de linfócitos¹³. Como se sabe, a perda óssea é um fator relevante quando se trata de periodontite. Em 2004, de Brito Junior³⁷, RB estudaram a frequência do polimorfismo no gene do receptor de vitamina D (VDR) nas posições TaqI e BsmI em pacientes saudáveis e com doença periodontal. Chegou-se à conclusão de que os polimorfismos VDR/taqI e VDR/bsmI estão associados à perda clínica de inserção do periodonto na população brasileira. Estes dados sugerem que o polimorfismo do gene VDR pode ser um indicador para a susceptibilidade à doença periodontal.

Há também o gene 5-HTT responsável por regularizar o transportador de serotonina. Este é o principal mecanismo para

finalizar a transmissão e recaptar as serotoninas livres na sinapse, restaurando neurotransmissores. Uma das regiões onde SNP pode estar é 5HTTLPR, cujos alelos S (short) fazem diminuir a transcrição e L (long) aumentar a captação da serotonina. Nos pacientes com a doença periodontal agressiva, o genótipo SS e o alelo S apareceram numa frequência oito vezes maior que no controle. O resultado dos estudos suporta a sugestão que o polimorfismo 5-HTTLPR pode interferir no curso da doença periodontal³⁸.

DISCUSSÃO

Os polimorfismos têm suas frequências e distribuições variando consideravelmente conforme diferenças raciais³⁹ e têm sido usados como marcadores genéticos para localizar os genes causadores das doenças por meio dos estudos das heranças⁸.

Dentre os estudos desta pesquisa, apenas três incluíram fumantes em suas amostras. De acordo com Moreira et al.^{4,15,24}, a associação do polimorfismo genético com a doença periodontal é mais evidente quando os fumantes foram excluídos do estudo, assim como no estudo de Kornman et al.¹¹, que confirma a importância do fator de risco e que sugere que o tabagismo pode ocultar a relação polimorfismo-doença^{4,14,15,24}. Substâncias como a nicotina, o monóxido de carbono e o cianeto de hidrogênio podem agir como vasoconstritores, resultando na isquemia do tecido, na redução da resposta vascular inflamatória através da redução de citocinas pró-inflamatórias e na diminuição dos sinais clínicos de inflamação e do reparo celular. Além disso, sustenta-se que elas ajam diretamente sobre os macrófagos e fibroblastos, resultando num retardo no reparo. Os fumantes possuem ainda uma diminuição no número de linfócitos T auxiliares e a utilização do tabaco também pode prejudicar a quimiotaxia e a fagocitose de fagócitos periféricos da cavidade oral^{4,14,15,24,40,41}.

Em relação aos grupos de estudo, quando os polimorfismos foram estudados em pacientes com periodontite agressiva, há a oportunidade de comparar as pesquisas, pois estas usaram o mesmo critério para definir a doença. No caso dos pacientes com periodontite crônica, apesar da definição da Academia Americana de Periodontia, a comparação entre os resultados é mais difícil, já que em alguns artigos ocorre a divisão de acordo com a severidade^{4,15,17,18,24,25,29,33} e, em outros, não^{5,6,16}. Há ainda, dentro das especificações para definir cada grupo, variações nos índices de comparação, como a quantidade de perda clínica de inserção, por exemplo.

Em 2006, Horewicz et al.³⁰ realizaram uma revisão da literatura para apresentar os principais polimorfismos genéticos relacionados com a periodontite crônica. A partir daí, discutiram os motivos pelos quais existe a dificuldade de comprovar as

evidências na relação polimorfismo-doença periodontal. Dentre tais motivos, citam-se: tamanho da amostra, metodologia, inclusão ou exclusão de fatores de risco – como fumo, idade e gênero – e diagnóstico clínico da doença.

O tamanho da amostra e os critérios de diagnóstico, como já explanado, são essenciais para se estabelecer uma associação entre a presença de um polimorfismo e a doença periodontal. Deve-se ter um número grande de pacientes para que os resultados tenham poder estatístico. Só assim, os resultados obtidos poderão ser extrapolados para toda a população. Soma-se, ainda, que apesar de os critérios para a doença estarem estabelecidos, os valores obtidos podem variar, uma vez que nem todos os estudos avaliados apresentaram calibração dos examinadores, fato que pode causar alteração na classificação da doença do paciente em estudo^{8,14,30,42}.

Um fator importante não considerado nos artigos selecionados foi que as pesquisas realizadas para esse fim são geralmente transversais, ou seja, a relação ou não com o polimorfismo genético está baseada num único exame; na medida em que se sabe que a doença periodontal tem progressão contínua, o ideal seria se os estudos fossem longitudinais^{8,14,30}.

Ressalte-se ainda que a microflora patogênica deverá ser incluída nos estudos de polimorfismo genético-doença periodontal, já que a presença dos microrganismos é essencial para o início e a progressão da doença^{8,30}.

Segundo Nevins, Nevins⁴³, a presença de um polimorfismo genético não deve ser considerada como diagnóstico para a doença periodontal. Ele deve atuar como indicador de prognóstico, auxiliando o profissional a optar pela melhor conduta de tratamento, uma vez que a escolha da terapia é baseada não só na destruição periodontal que o paciente apresenta, mas também no seu risco de desenvolver problemas periodontais mais severos.

CONCLUSÃO

- a) Em pacientes com periodontite crônica, foram encontradas associações nos seguintes polimorfismos genéticos: IL-1 1 β (+3954), IL-1 1A (-889), IL-6 (-174), IL-10 nos loci -819 e -592, MMP -1 (-1607), MMP-3 (-1612) e VRD (TaqI/BsmI). Já nos estudos com IL-4 (-590 e intron 2), MMP -1 (-1607 e -519), IL-8 (rs 4073), IL-10 (-1087) e TNFA (-308), as associações não ocorreram.
- b) Em pacientes com periodontite agressiva, foram encontrados resultados positivos para as associações nos polimorfismos dos receptores Fc γ RIIa e Fc γ RIIIb e gene 5-HTT. As associações não estavam presentes nos polimorfismos IL-1 1 β (+3954), IL-1 1A (-889) e TNFA (-308).
- c) Mais estudos são necessários para que se possa comprovar a ação e a relação dos polimorfismos genéticos existentes com a doença periodontal na população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965; 36: 177-87.
2. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 9-11.
3. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(Suppl 6): 210-3.
4. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontol Res.* 2007; 42: 23-30.
5. Pontes CC, Gonzales JR, Novaes AB Jr, Taba Junior M, Grisi MF, Michel J, et al. 'Interleukin-4 gene polymorphism and its relation to periodontal disease in a Brazilian population of African heritage'. *J Dent.* 2004; 32: 241-6.
6. Astolfi CM, Shinohara AL, da Silva RA, Santos MC, Line SR, de Souza AP. Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 699-703.
7. Strachan T RA. *Genética molecular humana.* 2ª ed. Porto Alegre: Art Med; 2002.
8. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2004; 35: 158-82.
9. Lewin B. *Genes VII.* Porto Alegre: Art Med; 2001.
10. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol.* 1998; 3: 327-38.
11. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997; 24: 72-7.
12. Auron PE, Webb AC. Interleukin-1: a gene expression system regulated at multiple levels. *Eur Cytokine Netw.* 1994; 5: 573-92.
13. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res.* 1993; 28: 500-10.
14. Freitas NM. Avaliação da associação entre o polimorfismo dos genes IL-1A (-889), IL-1B (-511), IL-1B (+3954), IL-1RN (intron 2 VNTR) e TNFA (-308) e a periodontite agressiva [tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.
15. Moreira PR, de Sa AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontol Res.* 2005; 40: 306-11.
16. de Brito Júnior RB, Trombone APF, Repeke CE, Cardoso CR, Jr. WM, Santos CF, et al. An Interleukin 1 β (1L-1 β) single-nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of 1 β (1L-1 β) in diseased periodontal tissues. *Infect Immun.* 2008; 76: 3725-34.
17. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB Jr, Line SR. Investigation of IL4 gene polymorphism in individuals with different levels of chronic periodontitis in a Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 341-5.
18. Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK, Inamura H, Mascali JJ, Klinnert M, et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25 (Suppl 2): 74-8; discussion 95-6.
19. Lotz M, Jirik F, Kabouridis P, Tsoukas C, Hirano T, Kishimoto T, et al. B cell stimulating factor 2/interleukin 6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes. *J Exp Med.* 1988; 167: 1253-8.
20. Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2000; 275: 18138-44.
21. Revel M. Host defense against infections and inflammations: role of the multifunctional IL-6/IFN-beta 2 cytokine. *Experientia.* 1989; 45: 549-57.
22. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990; 145: 3297-303.
23. Hughes FJ, Howells GL. Interleukin-6 inhibits bone formation in vitro. *Bone Miner.* 1993; 21: 21-8.
24. Moreira PR, Lima PM, Sathler KO, Imanishi SA, Costa JE, Gomes RS, et al. Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clin Exp Immunol.* 2007; 148: 119-26.
25. Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB Jr, de Souza AP, Line SR. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 438-42.
26. Kim YJ, Viana AC, Curtis KM, Orrico SR, Cirelli JA, Scarel-Caminaga RM. Lack of association of a functional polymorphism in the interleukin 8 gene with susceptibility to periodontitis. *DNA Cell Biol.* 2009; 28: 185-90.
27. Hajeer AH, Lazarus M, Turner D, Mageed RA, Vencovsky J, Sinnott P, et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998; 27: 142-5.
28. Claudino M, Trombone APF, Cardoso CR Jr SBF Jr WM, Assis GF, et al. The broad effects of the functional 1L-10 promoter -592 polymorphism: modulation of 1L-10, TIMP-3 and OPG expression and their association with periodontal disease outcome. *J Leukoc Biol.* 2008; 84: 1565-73.
29. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 443-8.

30. Horewicz VV, Furuse C, Araújo VC, Cury PR. Susceptibilidade genética à periodontite crônica. *Revista de Periodontia*. 2006; 16: 15.
31. Freitas NM, Imbrônio AV, Neves AC, Nunes FD, Pustiglioni FE, Lotufo RF. Analysis of IL-1A (-889) and TNFA (-308) gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis. *Eur Cytokine Netw*. 2007; 18: 142-7.
32. Menezes NG, Colombo AP. Lack of association between the TNF-alpha -308 (G/A) genetic polymorphism and periodontal disease in Brazilians. *Braz Oral Res*. 2008; 22: 322-7.
33. de Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito RB, Line SR. MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 154-8.
34. de Souza RC, Colombo AP. Distribution of FcγRIIa and FcγRIIIb genotypes in patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2006; 77: 1120-8.
35. Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergstrom KG, Asman BE. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol*. 2003; 74: 219-24.
36. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999; 70: 1032-8.
37. de Brito Júnior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol*. 2004; 75: 1090-5.
38. Costa JE, Gomes CC, Cota LO, Pataro AL, Silva JF, Gomez RS, et al. Polymorphism in the promoter region of the gene for 5-HTT in individuals with aggressive periodontitis. *J Oral Sci*. 2008; 50: 193-8.
39. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (Suppl 6): 72-86.
40. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000*. 2007; 44: 178-94.
41. Lindhe J. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
42. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2002; 73: 231-47.
43. Nevins M, Nevins ML. Genetic susceptibility to periodontal disease. *Dent Today*. 1998; 17: 94-9.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Profa. Adj. Maria Aparecida Neves Jardimi
Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista,
12245-000 São José dos Campos - SP, Brasil
e-mail: jardimi@fosjc.unesp.br

Recebido: 30/06/2010
Aceito: 29/10/2010