



## **CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM PERIODONTIA**

**RAFAELA DOS ANJOS MACIEL**

**RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN  
FRENTE À DOENÇA PERIODONTAL**

**Sete Lagoas-MG**

**2021**

**RAFAELA DOS ANJOS MACIEL**

**RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN  
FRENTE À DOENÇA PERIODONTAL**

Monografia apresentada ao curso de especialização  
Latu Sensu da Faculdade Sete Lagoas como requisito  
parcial para a obtenção do título de especialista em  
Periodontia.

Orientador: Dr Leonardo Damasceno.

Co-orientador: Dr Jorge Mansur.

Área de concentração: Odontologia

**Sete Lagoas-MG**

**2021**

## RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN FRENTE À DOENÇA PERIODONTAL

Immune Response of Individuals with Down Syndrome to Periodontal Disease

*Rafaela dos Anjos Maciel<sup>1</sup>  
Leonardo Damasceno<sup>2</sup>  
Jorge Mansur<sup>3</sup>*

### RESUMO

Síndrome de Down (SD), é uma condição genética em que ocorre a formação de um cromossomo a mais. Palato ogival, macroglossia, língua fissurada, prevalência reduzida de cáries e aumentada de doença periodontal (DP) são as principais manifestações orais. **Objetivo:** através de uma revisão bibliográfica apresentar como é a resposta imunológica desses indivíduos frente à doença periodontal. **Discussão:** Indivíduos com comprometimento intelectual, muitas vezes, apresentam higienização bucal deficiente. Entretanto, apenas este fato não é capaz de explicar a razão do síndrômico ser mais susceptível à DP do que outros indivíduos. O padrão de destruição periodontal observado é compatível com o da periodontite agressiva e alguns fatores são sugeridos para explicar a prevalência e a severidade. Indivíduos com SD apresentam alterações no sistema imune, embora o número de neutrófilos e monócitos seja normal, suas funções de quimiotaxia e fagocitose são diminuídas e a resposta imunológica de IgA e IgG também, sugerindo uma possível imunodeficiência na resposta imune humoral. O síndrômico também apresenta concentrações altas de metaloproteinases (MMPs), proteínas que degradam matriz extracelular como o colágeno, contribuindo para a progressão da DP. **Conclusão:** Sugere-se que a prevalência da DP em indivíduos com SD seja devido a deficiência do sistema imune e não somente à má higienização. Conhecer o processo imunogenético dos indivíduos com SD poderá trazer soluções mais eficientes para o tratamento odontológico destes indivíduos e contribuir com sua qualidade de vida.

**Descritores:** doença periodontal; síndrome de Down; resposta imunológica; citocinas; imunodeficiência.

## **ABSTRACT**

Down Syndrome (DS) is a genetic condition in which the formation of an extra chromosome occurs. Ogival palate, macroglossia, fissured tongue, reduced prevalence of caries and increased periodontal disease (PD) are the main oral manifestations. **Objective:** through a bibliographic review to present the immune response of these individuals to periodontal disease. **Discussion:** Individuals with intellectual impairment often present poor oral hygiene. However, this fact alone can not explain why the syndromic is more susceptible to PD than other individuals. The pattern of periodontal destruction observed is consistent with that of aggressive periodontitis and some factors are suggested to explain prevalence and severity. Individuals with DS present alterations in the immune system, although the number of neutrophils and monocytes is normal, their chemotaxis and phagocytosis functions are diminished and the immunological response of IgA and IgG also, suggesting a possible immunodeficiency in the humoral immune response. Syndromic also has high concentrations of metalloproteinases (MMPs), proteins that degrade extracellular matrix such as collagen, contributing to the progression of PD. **Conclusion:** It is suggested that the prevalence of PD in individuals with DS is due to deficiency of the immune system and not only to poor sanitation. Knowing the immunogenic process of individuals with DS may provide more efficient solutions for the dental treatment of these individuals and contribute to their quality of life.

**Key words:** periodontal disease; Down`s syndrome; immune response; cytokines; immunodeficiency.

## **LISTA DE SIGLAS**

DP: Doença Periodontal

SD: Síndrome de Down

CD: Cirurgião Dentista

IL-10: Interleucina 10

TNF $\alpha$ : Fator de crescimento tumoral alfa

IFN $\gamma$ : Interferon-gama

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 SÍNDROME DE DOWN .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 DOENÇA PERIODONTAL.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3 SÍNDROME DE DOWN E DOENÇA PERIODONTAL: RESPOSTA IMUNOLÓGICA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4 POLIMORFISMOS NA SÍNDROME DE DOWN.....</b>	<b>9</b>
<b>2.5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>11</b>

## **INTRODUÇÃO**

A doença periodontal é considerada multifatorial, em que sua progressão destrutiva visa a degradação dos tecidos de suporte e de proteção, logo, o seu avanço dependerá da virulência do microorganismo e da resposta imune do hospedeiro.

A síndrome de Down, conhecida também como trissomia do 21, é uma condição genética em que ocorre a formação de um cromossomo a mais, havendo um terceiro cromossomo 21 (MUSTACCHI, 2000).

Visto que no Brasil, há cerca de 300 mil pessoas com síndrome de Down e que a maioria não sabe como cuidar da higiene bucal de forma adequada, é fundamental que o CD conheça a saúde geral desses indivíduos, além de estabelecer um vínculo diferenciado com o paciente, familiares e o médico, orientando aos pais sobre a escovação e cuidados com a higiene bucal correta, a fim de fornecer prevenção, saúde e mais qualidade de vida para estes (REZENDE, 2002; KHOCHT, 2012).

Desse modo, o objetivo deste trabalho é apresentar e explicitar como funciona a resposta imune do sindrômico em relação à doença periodontal, apresentando as possíveis razões que causam alta ocorrência de doença periodontal, além de apresentar abordagens clínicas diferentes em que o cirurgião-dentista pode empregar ao atender esses pacientes.

## **Revisão de Literatura Discutida**

### **2.1 Síndrome de Down**

A Síndrome de Down é uma alteração genética causada por um transtorno cromossômico, o qual origina o terceiro cromossomo 21 (MUSTACCHI, 2000).

Embora mulheres de 35 a 40 anos apresentem elevadas chances de terem um filho sindrômico por causa do envelhecimento do gameta feminino, as mais jovens de 15 a 20 anos possuem alta probabilidade também, devido a translocação do cromossomo 21 em que o rearranjo desse cromossomo é transferido para outro cromossomo, normalmente entre o 14 e 20 (MUSTACCHI, 2000; COELHO, 1982).

Indivíduos com SD possuem características orais específicas também, como: respiração bucal, maxilar com crescimento menor, palato ogival, macroglossia relativa com protrusão, língua fissurada, microdontia, dentes conóides, maloclusão dentária,

baixo índice de cárie, fissuras nos cantos dos lábios, hipodontia, fusão de dentes, incisivos centrais em meia lua, bruxismo, comprometimento da ATM e alta prevalência de doença periodontal (NIZETIC , 2001; LINDHE,1999).

## **2.2 Doença Periodontal**

A doença periodontal é uma doença infecto-inflamatória, a qual seu fator etiológico principal é a placa bacteriana. Essa doença se apresenta em diversas formas como: gengiva avermelhada e edemaciada, sangramento à sondagem e/ou à escovação, perda de colágeno no ligamento periodontal, presença de bolsas gengivais profundas, retração gengival, mobilidade dentária e perda óssea alveolar (LINDHE,1999).

Juntamente com a placa bacteriana, a má higiene bucal, doenças sistêmicas, bruxismo, resposta imune deficiente, fatores socioeconômicos e respiração bucal, contribuem para uma evolução mais rápida da periodontite, que inicia através de perda óssea alveolar, além da contínua destruição do ligamento periodontal, cemento e gengiva (KHOCHT ,2014).

## **2.3 Síndrome de Down e Doença Periodontal: Resposta Imunológica**

Indivíduos com comprometimento intelectual, muitas vezes, apresentam higienização bucal deficiente, o que é um fator que contribui para o processo da doença periodontal. Entretanto, apenas a má higienização bucal não é capaz de explicar a razão do síndrome ser mais susceptível à doença periodontal do que outros indivíduos com atraso mental.

CHAUSHU et al. (2002) identificaram uma imunodeficiência severa na taxa de secreção da resposta de anticorpo IgA salivar específica em indivíduos com SD. Além disso, os autores mostraram redução extrema (> 92%) nos anticorpos salivares específicos contra *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Streptococcus mutans*, bactérias que atacam especificamente a estrutura periodontal. As taxas de IgG também se encontraram reduzidas, dessa forma os autores sugerem que os portadores da SD são imunodeficientes na resposta imune humoral da mucosa.

AMANO et al. (2000) encontraram essas bactérias e outra na placa subgengival de indivíduos com SD entre 2 e 4 anos de idade, com significativa diferença em relação



ao controle. Enquanto em crianças não-sindrômicas, somente uma espécie de periodontopatógeno, *Tannerella forsythensis*, foi detectado a partir dos oito anos de idade.

Somando a esses estudos, o sindrômico também apresenta concentrações altíssimas de MMPs (metaloproteinases), proteínas que degradam matriz extracelular como o colágeno, durante a inflamação periodontal. Além disso, o sindrômico possui baixa quantidade de células de defesa e quimiotaxia pouco eficiente, fazendo com que o fator imunológico seja, provavelmente, o mais importante para associação da doença periodontal e a Síndrome de Down (AMARAL, 2007).

Em relação a quantidade salivar, SIQUEIRA-JUNIOR (2005) observou que em todas as faixas etárias de indivíduos sindrômicos, a redução salivar é constante, a qual indica menor resposta imunológica de IgA e IgG presente na saliva. Já para GUEDES-PINTO (2003), o fator salivar presente nesses indivíduos possuem alta capacidade de tampão, contribuindo para baixa incidência de lesões cariosas, porém os anticorpos salivares específicos não são capazes de combater os periodontopatógenos, devido a imunodeficiência.

## **2.4 Polimorfismos na Síndrome de Down**

Estudos apontam que as espécies de periodontopatógenos que proliferam em indivíduos sindrômicos são as mesmas presentes em indivíduos normais. Com isso, os fatores imunológicos e genéticos são essenciais para a prevalência da periodontite na Síndrome de Down (TANAKA,2014).

MUSTACCHI et al. (2000) detectaram uma superexpressão da enzima CuZnSOD 1 (cobre-zinco-superóxido-dismutase 1), a qual está localizada no cromossomo 21 e devido a trissomia a presença dessa enzima é de 50% a 150% maior do que em indivíduos que não apresentam a triplicação do cromossomo 21. Ela atua na rápida conversão de superóxidos em peróxidos de hidrogênio causando obstrução de vasos sanguíneos e diminuindo a capacidade de polimorfonucleares combaterem microorganismos durante a resposta inflamatória.

KHOCHT et al. (2012) verificaram que o cromossomo 21 codifica várias proteínas relacionadas a radicais de oxigênio, como por exemplo, a NADPH (superóxido-dismutase), em que provocam estresse oxidativo e diminuem a atividade dos monócitos, estimulando uma perda tecidual mais rápida e mais extensa.

No cromossomo 21, mais especificamente, no seu braço longo, está localizado o IL10R-beta, um dos receptores da IL-10, uma importante citocina anti-inflamatória.

A IL-10 age inibindo ações do IP10 ( citocina pró-inflamatória para monócitos e linfócitos T) e da ICAM 1( molécula de adesão intercelular 1, cuja função é ligar-se aos linfócitos T)(VAN,2018).

CAVALCANTE et al (2008) demonstraram que indivíduos sindrômicos sem a doença periodontal já apresentam baixa expressão gênica de IL-10, IP10 e de ICAM 1, considerando a imunodeficiência já presente. Quando há a doença periodontal, ocorre uma elevação desses genes, como tentativa de controlar o processo inflamatório, no entanto, a expressão da IL-10 chega a ser aproximadamente 3 vezes menor do que indivíduos sem a síndrome, fazendo com que a inflamação periodontal evolua mais rapidamente.

Além disso, foi observado que linfócitos de indivíduos com SD são menos adesivos a ICAM1 em relação a indivíduos cromossomicamente normais, o que dificulta ainda mais as ações das células imunes durante a inflamação (CAVALCANTE ,2008).

Os fibroblastos gengivais de portadores de SD estimulados pelo lipopolissacarídeos (LPS) de A.a. expressam mais ciclooxygenase 2 (COX-2), o que induz a produção de prostaglandina E2 (PGE2), a qual é um potente estimulador de reabsorção óssea, e que predomina em níveis elevados no fluido gengival de portadores de SD. (CAVALCANTE ,2008; TANAKA 2014).

TANAKA et al. (2014), em sua pesquisa, encontraram maiores quantidades de proteínas salivares com propriedades antimicrobianas, lubrificação, metabolismo, organização celular, resposta imune e transporte, em indivíduos com SD 45 dias depois do tratamento periodontal não-cirúrgico.

Já no timo de indivíduos com SD, foi encontrada uma super expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  , o que poderia explicar uma anatomia anormal do timo e reduzido número de linfócitos T maduros, resultando em uma resposta imune deficiente nesses indivíduos sindrômicos (TANAKA, 2014).

Desse modo, o desbalanço das quantidades dessas citocinas no tecido gengival e no fluido gengival crevicular podem causar maior reabsorção óssea e destruição do colágeno durante a evolução da inflamação periodontal.

## **2.5 Conclusão**

Inferese-se que a prevalência da DP em indivíduos com SD ocorre devido a deficiência do sistema imune e não somente à má higienização. Conhecer o processo imunogenético dos indivíduos com SD poderá trazer soluções mais eficientes para o tratamento odontológico destes indivíduos e contribuir com sua qualidade de vida, apresentando um atendimento multidisciplinar e humanizado.

## **REFERÊNCIAS**

1. MUSTACCHI Z, Peres S. **Genética baseada em evidências \_ Síndromes e Heranças**. São Paulo: CID Editora; 2000.
2. LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Gianabara Koogan S.A., p.236 e 271. 1999.
3. NIZETIC D. **Functional genomics of the down syndrome**. Croat Med J. 201;42(4):421-7; 2001.
4. REZENDE, N. P. M. **Avaliação clínica, radiográfica e imunohistoquímica da doença periodontal do paciente portador da Síndrome de Down**. 2002. 107p. Dissertação de mestrado - Faculdade de odontologia, Universidade de São Paulo, 2002.
5. KHOCHT, Ahmed. **Phagocytic Cell Activity and Periodontitis In Down Syndrome**. Oral Dis. 2012 May; 18(4): 346-352.
6. COELHO, C. R. Z.; LOEVY, H. T. **Aspectos odontológicos da Síndrome de Down**. ARS Cyrandi em odontologia, v.8, n.3, p.9-16, jul/set. 1982.
7. AMANO, A. et. **Periodontopathic bactéria in children with Down Syndrome**. J Periodontol. 2000; 71 (2): 249-55.
8. BORGES-OSÓRIO, MR, ROBINSON WM. **Genética Humana**. 2. Ed, Porto Alegre: Artmed; 2002. p.68-115.

9. BAGIC, Ivana. **Periodontal conditions in individuals with Down's syndrome.** Coll Antropol 2003; 27;75-82.
10. CHAUSHU, S. **Severe impairment of secretory Ig production in parotid saliva of Down syndrome individuals.** J Dent Res. 2002;81:308—12
11. GUEDES-PINTO AC. **Odontopediatria.** 7 ed. São Paulo:Ed. Santos, 2003. p. 897-931.
12. SIQUEIRA, W.L.J. **Estudo de alguns parâmetros salivares em indivíduos com Síndrome de Down.** [TESE]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade. 2009.
13. KHOCHT A. Albandar JM. **Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders.** Periodontol 2000 2014; 65: 134–148.
14. EVID BASED DENT. 2016 Dec;17(4):101-102.**Preventative therapies and periodontal interventions for Down syndrome patients.** Jones D1, Morrison J2.
15. VAN , de Wiel B. **Periodontal disease in Down's syndrome patients. A retrospective study.** Van Loon M, Reuland W, Bruers J. Spec Care Dentist. 2018 Sep;38(5):299-306. doi: [10.1111/scd.12314](https://doi.org/10.1111/scd.12314). Epub 2018 Jul 25.
16. FAR, Scalioni. **Periodontal disease in patients with Down syndrome: A systematic review.** Carrada CF, Martins CC, Ribeiro RA, Paiva SM. J Am Dent Assoc. 2018 Jul;149(7):628-639.e11. doi: [10.1016/j.adaj.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.03.010). Epub 2018 May 18. Review.
17. CAVALCANTE LB, PIRES JR, SCAREL-CAMINAGA RM. **Doença Periodontal em indivíduos com síndrome de Down: Enfoque genético.** 2009 oct-dec. :57, (4) 449-453.
18. AMARAL LOUREIRO AC, Oliveira Costa F, Eustaquio da Costa J. **The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome.** Downs Syndr Res Pract. 2007;12:50–54.
19. OLIVEIRA, Ana Luísa Botta. **Importância da abordagem precoce no tratamento odontológico de pacientes com necessidades especiais.** Odonto 2011; 19 (38): 45-51.
20. ALVES, FILIPA RAQUEL CORREIRA. **Pacientes Especiais em Odontopediatria: Proposta de Protocolo.** Porto:Universidade Fernando Pessoa, 2012.

21. SILVA, Zandra C. M. da P.; WEBER, Sandra D.; FRITSCHER, João B. B; GENEHR, Angélica Maria. **Avaliação Do Perfil Dos Pacientes Com Necessidades Especiais Da Clínica De Odontopediatria Da Faculdade De Odontologia Da PUC-RS.** 2005.
22. SONG S, Ling-Hu H, Roebuck KA, Rabbi MF, Donnelly RP, Finnegan A. **Interleukin-10 inhibits interferon-gamma-induced intercellular adhesion molecule-1 gene transcription in human monocytes.** Blood. 1997;89:4461- 9.
23. REBOUL J, Gardiner K, Monneron D, Uzé G, Lutfalla G. **Comparative genomic analysis of the Interferon/ Interleukin-10 receptor gene cluster.** Genome Res. 1999;9:242-50.
24. CAVALCANTE, Lícia Bezerra. **Expressão de genes envolvidos na resposta imune de indivíduos com síndrome de down frente à doença periodontal.** Dissertação de mestrado UNESP - Universidade Estadual Paulista Faculdade de Odontologia de Araraquara 2008.
25. TANAKA, Márcia Hiromi. **Análise microbiológica e imunológica do fluido gengival e proteoma salivar de indivíduos com síndrome de down com doença periodontal.** Tese de Doutorado UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Odontologia de Araraquara 2014.