

O papel da interleucina-1beta na fisiopatogenia da doença periodontal: uma revisão de literatura

The role of interleukin-1beta in the pathophysiology of periodontal disease: a literature review

El papel de la interleucina-1beta en la fisiopatología de la enfermedad periodontal: una revisión de la literatura

Recebido: 21/05/2020 | Revisado: 22/05/2020 | Aceito: 23/05/2020 | Publicado: 02/06/2020

Amanda Caroline Fróes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0353-2999>

Universidade Santo Amaro, Brasil

E-mail: amandafroespereira@gmail.com

Fernanda Pasquinelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2970-1885>

Universidade Santo Amaro, Brasil

E-mail: f.pasquinelli239@hotmail.com

Marcelo de Melo Quintela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0818-8493>

Universidade Santo Amaro, Brasil

E-mail: marceloquintela@uol.com.br

Angelica Castro Pimentel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6317-6439>

Universidade Santo Amaro, Brasil

E-mail: draangelicacp@uol.com.br@uol.com.br

Caio Vinicius Gonçalves Roman-Torres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-6894>

Universidade Santo Amaro, Brasil

E-mail: cvtorres@prof.unisa.br

Resumo

As bactérias envolvidas no processo inflamatório gengival induzem respostas inflamatórias caracterizadas pela liberação de mediadores, por exemplo, as interleucinas, as citocinas envolvidas no curso de desenvolvimento da doença periodontal ainda não estão completamente estabelecidas. O aumento da quantidade de interleucina -1beta (IL-1 β) está correlacionado, na lesão periodontal, com o avanço da lesão estável para a lesão progressiva. O objetivo da presente revisão de literatura foi avaliar a IL-1 β e sua influência no desenvolvimento da doença periodontal. Foram avaliados nesta revisão de literatura inicialmente 860 artigos oriundos das seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs, Scielo, Web of Science, Embase e Cochrane. Os termos da busca foram: periodontal disease and IL-1 β ; periodontitis and IL-1 β ; oral health and IL-1 β ; gingivitis and IL-1 β . Com os critérios adotados, 28 artigos foram incluídos nesta revisão de literatura. Os resultados observados mostraram que a IL-1 β é a que mais se relaciona com a atividade da doença, uma vez que pacientes com periodontite apresentam uma frequência maior de um genótipo associado com o aumento de sua produção. Estas citocinas podem ser geradas por células imunes, tais como os linfócitos e monócitos na cavidade medular ou por outras células ósseas, particularmente as células da linhagem osteoblástica. Concluímos que a IL-1 β está diretamente relacionada com a progressão da doença periodontal, promovem o ingresso das células inflamatórias para os sítios de infecção e altos níveis de IL-1 β estão relacionados com índices de sangramento, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção alterados.

Palavras-chave: Mediadores inflamatórios; Citocinas; Doença periodontal; Interleucina-1beta.

Abstract

The bacteria involved in the gingival inflammatory process induce inflammatory responses characterized by the release of mediators, for example, interleukins, the cytokines involved in the course of development of periodontal disease are not yet fully established. The increase in the amount of interleukin-1beta (IL-1 β) is correlated, in the periodontal lesion, with the progression from the stable lesion to the progressive lesion. The purpose of this literature review was to evaluate IL-1 β and its influence on the development of periodontal disease. Initially, 860 articles from the following databases were evaluated in this literature review: Pubmed, Lilacs, Scielo, Web of Science, Embase and Cochrane. The search terms were: periodontal disease and IL-1 β ; periodontitis and IL-1 β ; oral health and IL-1 β ; gingivitis and IL-1 β . With the adopted criteria, 28 articles were included in this literature review. The

observed results showed that IL-1 β is the one that most relates to the activity of the disease, since patients with periodontitis have a higher frequency of a genotype associated with increased production. These cytokines can be generated by immune cells, such as lymphocytes and monocytes in the medullary cavity or by other bone cells, particularly cells of the osteoblastic lineage. We conclude that IL-1 β is directly related to the progression of periodontal disease, promoting the entry of inflammatory cells to the sites of infection and high levels of IL-1 β are related to bleeding rates, probing depth and clinical level of insertion changed.

Keywords: Inflammatory mediators; Cytokines; Periodontal disease; Interleukin-1beta.

Resumen

Las bacterias involucradas en el proceso inflamatorio gingival inducen respuestas inflamatorias caracterizadas por la liberación de mediadores, por ejemplo, interleucinas, las citocinas involucradas en el curso del desarrollo de la enfermedad periodontal aún no están completamente establecidas. El aumento en la cantidad de interleucina-1beta (IL-1 β) está correlacionado, en la lesión periodontal, con la progresión de la lesión estable a la lesión progresiva. El propósito de esta revisión de la literatura fue evaluar IL-1 β y su influencia en el desarrollo de la enfermedad periodontal. Inicialmente, se evaluaron 860 artículos de las siguientes bases de datos en esta revisión de la literatura: Pubmed, Lilacs, Scielo, Web of Science, Embase y Cochrane. Los términos de búsqueda fueron: enfermedad periodontal e IL-1 β ; periodontitis e IL-1 β ; salud bucal e IL-1 β ; gingivitis e IL-1 β . Con los criterios adoptados, se incluyeron 28 artículos en esta revisión de la literatura. Los resultados observados mostraron que IL-1 β es el que más se relaciona con la actividad de la enfermedad, ya que los pacientes con periodontitis tienen una mayor frecuencia de un genotipo asociado con una mayor producción. Estas citocinas pueden ser generadas por células inmunes, como los linfocitos y monocitos en la cavidad medular o por otras células óseas, particularmente células del linaje osteoblástico. Concluimos que la IL-1 β está directamente relacionada con la progresión de la enfermedad periodontal, promoviendo la entrada de células inflamatorias a los sitios de infección y los altos niveles de IL-1 β están relacionados con las tasas de hemorragia, la profundidad de sondaje y el nivel clínico de inserción cambiado.

Palabras clave: Mediadores inflamatorios; Citocinas; Enfermedad periodontal; Interleucina-1beta.

1. Introdução

A doença periodontal é uma inflamação bacteriana crônica, altamente complexa e multifatorial que acomete tanto os tecidos de proteção (gengiva) como, na gengivite quanto os tecidos de sustentação dos dentes (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) como na periodontite nas formas crônica e agressiva (Reinhardt et al., 2010). A gengivite é caracterizada como uma inflamação resultante da presença de bactérias presentes na margem gengival podendo ou não progredir para a periodontite, sendo assim a fase inicial da doença. Suas características clínicas incluem presença de placa bacteriana, eritema, edema, sangramento (espontâneo ou não), sensibilidade, aumento do exsudato gengival, ausência de perda de inserção, ausência de perda óssea, mudanças histológicas e reversibilidade após a remoção da placa bacteriana (Lima et al., 2008).

A periodontite é uma lesão inflamatória de caráter infeccioso sendo caracterizada em sua fase mais avançada principalmente pela perda da crista óssea alveolar, destruição do ligamento periodontal, migração apical do epitélio juncional e formação de bolsas periodontais, apresenta as mesmas características clínicas da gengivite acrescendo da perda do tecido de sustentação. Histologicamente a lesão periodontal é em muitos pontos similar à lesão estabelecida do processo da gengivite, sendo predominante a presença de plasmócitos e perda de elementos conjuntivos, porém, difere-se pelo fato de que na lesão periodontal há reabsorção óssea (Zhong et al., 2007). Em termos epidemiológicos, as diferentes modalidades da doença periodontal atingem a grande maioria da população, sendo as periodontites consideradas enfermidades ósseas mais prevalentes em humanos e importante causa de perda dentária além de terem sido descritas como fatores modificadores da saúde sistêmica dos pacientes, portanto é de grande relevância para a saúde pública (Rodrigues et al., 2009).

Tanto a gengivite quanto a periodontite possuem como fator etiológico a placa bacteriana (Honda et al., 2006; Junior, Nomura, & Politano, 2007; Gupta et al., 2018; Costa et al., 2019) que pode ser definida como uma película não calcificada fortemente aderida às superfícies dentais, resistindo à presença do fluxo salivar, composta por bactérias gram-positivas (*Actinomyces viscosus* e *Streptococcus sanguis*) dispostas sob a forma de biofilmes microbianos que se aderem à película através de adesinas e interagem com receptores específicos na película dental possibilitando a retenção de substâncias produzidas pela própria bactéria e protegendo-as de fatores de defesa do organismo hospedeiro e agentes antimicrobianos externos. O crescente acúmulo de microrganismos no biofilme dental em íntima proximidade aos tecidos periodontais faz com que ocorra alterações no microambiente

do biofilme, possibilitando a colonização das bactérias gram-negativas anaeróbias e espiroquetas, que constituem as principais bactérias periodontopatogênicas especificamente as espécies *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Tannerella forsythia* (Gomes et al., 2016; Budneli, 2019).

Embora as doenças periodontais inflamatórias resultem primariamente, de uma resposta imune à presença de bactérias do biofilme dental, a efetividade dessa resposta varia entre indivíduos e demonstra importância na determinação da susceptibilidade da doença uma vez que fatores microbiológicos podem ser agravados pela má higiene bucal e hábitos nocivos à saúde como o tabagismo e fatores sistêmicos como o diabetes, HIV, desordens imunológicas, estresse e gravidez podem interferir na condição periodontal e vice-versa (Gowen et al., 1983; Giannopoulou et al., 2003; de Queiroz et al., 2008; Marchesan et al., 2020).

As primeiras reações do periodonto, frente a presença da placa bacteriana, são respostas inflamatórias e imunológicas resultante da interação dos mecanismos de defesa do hospedeiro com os microrganismos da placa bacteriana, com o intuito de proteger a invasão microbiana nos tecidos gengivais. Em alguns casos, essas reações de defesa do hospedeiro podem ser prejudiciais por serem, também, passíveis de danificar as células e estruturas vizinhas do tecido conjuntivo. A barreira epitelial intacta e a transmigração de neutrófilos se configuram como a primeira linha de defesa do hospedeiro contra os agentes agressores, os patógenos que conseguem ultrapassar esta barreira, são combatidos pelo sistema imune por meio de diferentes estratégias de defesa, como aquela mediada por células fagocíticas (Stadler et al., 2016; Pan, Wang & Chen, 2019).

À medida que a doença progride para estágios mais avançados, ocorre uma destruição tecidual significativa envolvendo reabsorção óssea e perda de colágeno. O grau de destruição tecidual produzida na doença depende da inter-relação entre o biofilme dental (antígenos, lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e fatores de virulência) e a resposta inflamatória do hospedeiro. Após o reconhecimento das bactérias, as citocinas são as primeiras a iniciar a comunicação na patogênese da doença. Endotoxinas (LPS) são liberadas no periodonto e ativam macrófagos e linfócitos a sintetizarem mediadores químicos, como citocinas, prostaglandinas, metaloproteinases, dentre outros, a quebra na produção homeostática desses mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-6, IL-1, metaloproteinases da matriz (MMPs), prostaglandina E2 (PGE2) amplificam o dano tecidual os quais vão ativar osteoblastos e osteoclastos, cujo desequilíbrio resulta em reabsorção óssea. As células T estão envolvidas na

destruição óssea na doença periodontal por influenciarem e direcionarem a diferenciação das células em TH1 e TH2 (Lima et al., 2008; Zekeridou et al., 2019)

Quando as citocinas são liberadas no periodonto, induzem a resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro, ativam macrófagos e linfócitos a sintetizarem mediadores químicos, como citocinas, prostaglandinas, metaloproteinasas, dentre outros, os quais vão ativar osteoblastos e osteoclastos, cujo desbalanço resulta em reabsorção óssea. Essas alterações são associadas à resposta inflamatória tecidual e à perda de inserção periodontal, e se relacionam com a agregação e adesão plaquetária (Masada et al., 1990). Atualmente está bem estabelecida a relação entre a progressão da doença periodontal e altos níveis de citocinas, numerosas citocinas estão envolvidas nessa rede e participam da fisiopatologia, porém essa rede não está completamente estabelecida. Neste contexto, estudos têm demonstrado que os mediadores inflamatórios mais consistentemente associadas com periodontite são: IL-1 β , IL-6, TNF- α e PGE₂ (Cheng et al., 2020)

A IL-1 é secretada em duas formas moleculares, α e β (no fluido extracelular), por inúmeras células incluindo macrófagos, células b, neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais, ambas as formas possuem efeitos pró-inflamatórios e, dependendo de uma série de fatores, podem induzir reabsorção óssea, uma vez que tem sido demonstrado que a IL-1 é idêntica estruturalmente ao fator de ativação osteoclástica, sendo, também, potente inibidor de formação óssea. A IL-1 β está presente em maior concentração nos tecidos periodontais e fluido gengival de sítios acometidos pela doença periodontal, quando comparados aos sítios saudáveis, além de estar correlacionada com o avanço da lesão estável para a lesão progressiva (Goutoudi et al., 2004).

A IL-1 β promove o ingresso das células para o local da inflamação, estimulam a liberação de MMP por um mecanismo dependente de PGE, estão intensamente relacionadas com a perda de colágeno e promovem reabsorção óssea, uma vez que a IL-1 β é idêntica estruturalmente ao OAF (fator de ativação de osteoclasto). Altos níveis de IL-1 β estão relacionados com índices de sangramento, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção. Redução significativa de IL-1 β em resposta a terapia periodontal e consequentemente melhoras nos parâmetros clínicos, tendo uma precisão aceitável para o diagnóstico da periodontite. Apresenta efeito pleiotrópico, incluindo ativação de leucócitos inflamatórios e modificação da permeabilidade vascular. Polimorfismos de IL-1 β tem sido identificado como risco a destruição periodontal, a combinação de dois genes de IL-1 β foram

associadas com mais severa periodontite (Gamonal et al., 2000; Nicolau, Rapoport & Selski, 2003).

O aumento da quantidade de IL-1 β está correlacionado, na lesão periodontal, com o avanço da lesão estável para a lesão progressiva (de Queiroz et al., 2008). O presente trabalho teve como objetivo avaliar a IL-1 β e sua possível participação na patogênese da doença periodontal.

2. Metodologia

Foram avaliados nesta revisão de literatura inicialmente 860 artigos oriundos das seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs, Scielo, Embase, Web of Science e Biblioteca Cochrane, entre os anos de 1983 a 2020. Os termos da busca foram: periodontal disease and IL-1beta; periodontitis and IL-1beta; oral health and IL-1beta; gingivitis and IL-1beta na língua inglesa e correspondentes na língua portuguesa; doença periodontal e interleucina-1beta; periodontite e interleucina-1beta; saúde bucal e interleucina-1beta e gengivite e interleucina-1beta foram avaliados.

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos clínicos em humanos que realizaram diagnóstico periodontal relacionando com níveis de IL-1beta a condição óssea alveolar e parâmetros clínicos periodontais, estudos de revisão de literatura que abordaram a relação da interleucina e a condição periodontal também foram avaliados. Foram excluídos artigos em duplicada, relatos de caso, estudos em outras línguas que não a inglesa e portuguesa. Finalmente, com os critérios adotados, 29 estudos foram incluídos nesta revisão de literatura.

3. Resultados e Discussão

A doença periodontal é caracterizada como uma doença inflamatória crônica que atinge cerca de 20-50% da população mundial e possui como fator etiológico primário a placa bacteriana, esta provoca uma resposta imune/inflamatória do hospedeiro, onde ocorre a infiltração dos leucócitos, perda de tecido conjuntivo, reabsorção de osso alveolar e formação de bolsa periodontal. Os processos inflamatórios e imunológicos atuam nos tecidos para proteger contra agressões microbianas, impedindo os microrganismos de se disseminarem ou invadirem os tecidos. E em alguns casos, essas reações são pertinentes de ocasionar danos nas células e estruturas vizinhas do tecido conjuntivo (Naiff, Orlandi & Santos, 2012).

As bactérias envolvidas na patogênese da doença periodontal induzem respostas imuno inflamatórias caracterizadas pela liberação de mediadores como citocinas, prostaglandinas e metaloproteinases. As citocinas desempenham importante função reguladora na resposta inflamatória e imunológica, por influenciarem na comunicação celular, que liberadas por células do hospedeiro no meio promovem sinais moleculares para outras células afetando suas funções (Kamma et al., 2004). Diversas citocinas são produzidas no processo da doença periodontal, e as mais frequentemente encontradas são: IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . Todas estas citocinas desempenham um papel fundamental nas respostas imunes e inflamatória, e o resultado da infecção, susceptibilidade e extensão, podem ser atribuído ao equilíbrio na taxa relativa entre todos eles, sendo de suma importância para o desencadeamento e perpetuação das periodontites (Nicolau, Rapoport & Selski, 2003; Franco et al., 2015; Costa et al., 2019). Os perfis de citocinas são de considerável valor ao estudar a destruição do tecido periodontal, pois estas não permanecem exclusivamente no interior da bolsa periodontal, mas atingem a corrente sanguínea, justificando as relações entre doença periodontal e alterações sistêmicas, podendo induzir ou perpetuar os efeitos sistêmicos, sendo o exemplo mais conhecido o risco de desenvolvimento de endocardite bacteriana após procedimentos cirúrgicos bucais em pacientes com algumas alterações cardíacas (Gowen, et al., 1983; McCauley & Nohutcu, 2002; Lima et al., 2008).

O fluido gengival é um exsudato parecido com o plasma e que, no transcorrer de sua passagem pelos tecidos até os tecidos periodontais, são capturados mediadores inflamatórios envolvidos na resposta tecidual destrutiva, sendo importante na fisiopatologia da doença periodontal. De forma geral, os níveis de IL-1 β encontram-se elevados em sítios acometidos pela doença periodontal quando comparados a sítios saudáveis (Cheng et al., 2020).

A interleucina-1 (IL-1) é secretada em duas formas moleculares, IL-1 α e IL-1 β no fluido extracelular (sendo que a produção de IL-1 β é cerca de 10 a 50 vezes maior do que IL-1 α) por inúmeras células incluindo macrófagos, células B, neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais (Goutoudi, Diza & Arvanitidou, 2004). Descobertas recentes na patogênese da doença periodontal têm centrado interesse no papel das citocinas como mediadores capazes de governar a atividade biológica de destruição em tecidos inflamados. Existe um reconhecimento de que há um forte componente genético na susceptibilidade à doença periodontal, sugerindo que a liberação excessiva dessa citocina, após estímulo inflamatório, é, acima de tudo, uma característica do paciente portador de periodontite (Gupta, Chhina & Arora, 2018; Roi et al., 2019; Pan, Wang & Chen, 2019; Marchesan et al., 2020).

A IL-1 β é a mais predominante na doença periodontal, é expressa tanto em tecido sadio quanto em tecidos acometidos pela doença periodontal, apresenta efeito pleiotrópico (incluindo ativação de leucócitos inflamatórios e modificação da permeabilidade vascular), estimula a produção de MMP, está intensamente relacionada com a perda de colágeno, promovem reabsorção óssea, altos níveis estão relacionados com índices de sangramento, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, apresenta uma precisão aceitável para o diagnóstico de periodontite e ocorre uma redução significativa na quantidade de IL-1 β em resposta a terapia periodontal (Masada et al., 1990; Nokhbehsaim et al., 2019).

Gamonal et al (2000) constataram que a IL-1 β está presente apenas em tecidos acometidos pela doença periodontal e a sua quantidade foi reduzida quando a efetivação da terapia periodontal. A IL-1 β apresenta efeito pleiotrópico, incluindo ativação de leucócitos inflamatórios e modificação da permeabilidade vascular e está presente em maior concentração nos tecidos periodontais e fluido gengival dos sítios acometidos pela doença periodontal quando comparados a tecidos saudáveis. Sugeriu-se que a sua quantidade total foi reduzida frente a terapia periodontal, sendo uma citocina candidata a um marcador de progressão da doença periodontal.

Giannopoulou (2003) observou que a concentração de IL-1 β estava significativamente aumentada no fluido gengival em pacientes acometidos pela doença periodontal e estava relacionada com a profundidade de sondagem, refletindo atividade destrutiva periodontal. O estresse também foi associado com altos níveis de IL-1 β .

Costa et al (2018) avaliaram os níveis de citocinas no fluido crevicular associado a terapia de manutenção periodontal. Concluíram que os lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas induzem a expressão e agentes pró-inflamatórios como a IL-1 β que contribuem para a destruição dos tecidos periodontais e que a sua superprodução é observada na progressão da periodontite. A produção de IL-1 β foi marcadamente reduzida após 6 meses em pacientes após a terapia periodontal e conseqüentemente melhoras nos parâmetros clínicos. Os pacientes que não cumpridores da terapia periodontal, houve piora nos parâmetros clínicos e superprodução de IL-1 β . Quando em alta concentração no periodonto, IL1 β , pode estimular a produção de outros mediadores, como as metaloproteinases de matriz (MMPs).

A periodontite é uma doença inflamatória que desperta a resposta imune com uma cascata de mediadores inflamatórios que não são limitados somente aos locais doentes, podendo se disseminar pela corrente sanguínea. Pacientes com periodontite apresentam altos

níveis de mediadores pró e anti-inflamatórios, destacando-se aIL-1 β , com isso, mediadores inflamatórios poderiam ser utilizados como marcadores ou preditores de doenças periodontais, infelizmente os estudos ainda são insuficientes para essas afirmações de associação entre a IL-1 β de condição clínica periodontal.

4. Considerações Finais

A IL-1 β está diretamente relacionada com a progressão da doença periodontal, conseguem promover o ingresso das células inflamatórias para os sítios de infecção e altos níveis de IL-1 β estão relacionados com aumento da severidade dos índices de sangramento, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção.

Referências

- Buduneli, N. (2019). Biomarkers in Saliva and Serum Samples for Periodontal Disease and Interactions with Systemic Health. *Current Oral Health Rep* 6, 31–36. <https://doi.org/10.1007/s40496-019-0207-5>.
- Cheng, R., Wu, Z., Li, M., Shao, M., & Hu, T. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *International journal of oral science*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8>
- Costa, F. O., Cortelli, S. C., Silva, T. A., Costa, A. A., Lima, R., Cortelli, J. R., & Cota, L. (2019). Cytokine levels in crevicular fluid associated with compliance during periodontal maintenance therapy. *Clinical oral investigations*, 23(9), 3517–3526. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2770-x>
- de Alencar, J. B., Zacarias, J., Tsuneto, P. Y., Souza, V. H., Silva, C., Visentainer, J., & Sell, A. M. (2020). Influence of inflammasome NLRP3, and IL1B and IL2 gene polymorphisms in periodontitis susceptibility. *PloS one*, 15(1), e0227905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227905>.

de Queiroz, A. C., Taba, M., Jr, O'Connell, P. A., da Nóbrega, P. B., Costa, P. P., Kawata, V. K., Trevisan, G. L., Novaes, A. B., Jr, de Souza, S. L., Palioto, D. B., & Grisi, M. F. (2008). Inflammation markers in healthy and periodontitis patients: a preliminary data screening. *Brazilian dental journal*, 19(1), 3–8. <https://doi.org/10.1590/s0103-6440200800100001>.

Franco, M.M.; Moraes, M.M.M.; Duarte, P.M.; Napimoga, M.J.; Benatti, B.B. (2015). Glycemic control and the production of cytokines in diabetic patients with chronic periodontal disease. *Revista Gaúcha Odontologia*, 63(4):432-438.

Gamonal, J., Acevedo, A., Bascones, A., Jorge, O., & Silva, A. (2000). Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of periodontology*, 71(10), 1535–1545. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1535>

Giannopoulou, C., Kamma, J. J., & Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 30(2), 145–153. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.300201.x>.

Gomes, F. I., Aragão, M. G., Barbosa, F. C., Bezerra, M. M., de Paulo Teixeira Pinto, V., & Chaves, H. V. (2016). Inflammatory Cytokines Interleukin-1 β and Tumour Necrosis Factor- α - Novel Biomarkers for the Detection of Periodontal Diseases: a Literature Review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 7(2), e2. <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7202>

Goutoudi, P., Diza, E., & Arvanitidou, M. (2004). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of dentistry*, 32(7), 511–520. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.04.003>.

Gowen, M., Wood, D. D., Ihrie, E. J., McGuire, M. K., & Russell, R. G. (1983). An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature*, 306(5941), 378–380. <https://doi.org/10.1038/306378a0>

Gupta, S., Chhina, S., & Arora, S. A. (2018). A systematic review of biomarkers of gingival crevicular fluid: Their predictive role in diagnosis of periodontal disease status. *Journal of*

oral biology and craniofacial research, 8(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.02.002>.

Honda, T., Domon, H., Okui, T., Kajita, K., Amanuma, R., & Yamazaki, K. (2006). Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clinical and experimental immunology*, 144(1), 35–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03028.x>

Júnior, R.P.; Nomura, M.L.; & Politano, G.T. (2007). Doença periodontal e complicações obstétricas: há relação de risco? *Revista Brasileira Ginecologia Obstetricia*, 29(7):372-377.

Kamma, J. J., Giannopoulou, C., Vasdekis, V. G., & Mombelli, A. (2004). Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *Journal of clinical periodontology*, 31(10), 894–902. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00585.x>

Lima, V.; Bezerra, M.M.; Leitão, R.F.C.; Brito, G.A.C.; Rocha, F.A.C.; Ribeiro, R.A. (2008). Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da periodontite – papel de moduladores farmacológicos. *Revista Periodontia*, 18(3):1-19.

Marchesan, J. T., Ginary, M. S., Moss, K., Monaghan, E. T., Egnatz, G. J., Jiao, Y., Zhang, S., Beck, J., & Swanson, K. V. (2020). Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontology 2000*, 82(1), 93–114. <https://doi.org/10.1111/prd.12269>

Masada, M. P., Persson, R., Kenney, J. S., Lee, S. W., Page, R. C., & Allison, A. C. (1990). Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 25(3), 156–163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1990.tb01038.x>

McCauley, L. K., & Nohutcu, R. M. (2002). Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of periodontology*, 73(11), 1377–1391. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.11.1377>.

Naiff, P.F.; Orlandi, P.P.; Santos, M.C. (2012). Imunologia da periodontite crônica. *Revista Scientia Amazonia*, 1(2):28-36. Disponível em: <http://scientia-amazonia.org/wp-content/uploads/2016/06/v1-n2-28-36-2012.pdf>.

Nicolau, G.V.; Rapoport, A.; & Selski, M.A.S. (2003). Dosagem de interleucina 1beta na doença periodontal. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 69(2), 186-191. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000200007>

Nokhbehshaim, M., Memmert, S., Damanaki, A., Nanayakkara, S., Zhou, X., Jäger, A., & Deschner, J. (2019). Effect of interleukin-1 β on ghrelin receptor in periodontal cells. *Clinical oral investigations*, 23(1), 113–122. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2417-y>.

Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>.

Pereira, A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 21 maio 2020.

Reinhardt, R. A., Stoner, J. A., Golub, L. M., Lee, H. M., Nummikoski, P. V., Sorsa, T., & Payne, J. B. (2010). Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 81(2), 251–259. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090374>

Rodrigues, A.Z.; Kawata, V.K.S.; Júnior, A.B.N.; Sousa, S.L.S.; Grisi M.F.M.; Palioto, D.B. (2009). Estratégias terapêuticas e potenciais alvos para modulação da resposta do paciente periodontal. *Revista Periodontia*, 19(1):14-21.

Roi, A., Rusu, L. C., Roi, C. I., Luca, R. E., Boia, S., & Munteanu, R. I. (2019). A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. *Disease markers*, 2019, 8761860. <https://doi.org/10.1155/2019/8761860>

Stadler, A. F., Angst, P. D., Arce, R. M., Gomes, S. C., Oppermann, R. V., & Susin, C. (2016). Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 43(9), 727–745. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12557>.

Zekeridou, A., Mombelli, A., Cancela, J., Courvoisier, D., & Giannopoulou, C. (2019). Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid?. *Clinical and experimental dental research*, 5(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/cre2.162>

Zhong, Y., Slade, G. D., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2007). Gingival crevicular fluid interleukin-1beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. *Journal of clinical periodontology*, 34(4), 285–293. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01057.x>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Amanda Caroline Froes – 25%

Fernanda Pasquinelli – 15%

Marcelo de Melo Quintela – 10%

Angelica Castro Pimentel – 20%

Caio Vinícius G. Roman-Torres – 30%