



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

KILDERE MARQUES CANUTO

**POLIMORFISMO DO GENE DO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA
INTERLEUCINA-1 (*IL-1RN*) E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE
RISCO ATEROSCLERÓTICO EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO
CEARÁ**

**FORTALEZA-CE
2018**

KILDERE MARQUES CANUTO

**POLIMORFISMO DO GENE DO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA
INTERLEUCINA-1 (IL-1RN) E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE
RISCO ATEROSCLERÓTICO EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO
CEARÁ**

Tese de doutorado submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para a obtenção do grau de doutor em Ciências médicas.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá

**FORTALEZA-CE
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C1p CANUTO, KILDERE MARQUES.
POLIMORFISMO DO GENE DO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA INTERLEUCINA-1 (IL-1RN) E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO ATEROSCLERÓTICO EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ / KILDERE MARQUES CANUTO. – 2018.
132 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. REINALDO BARRETO ORIA.

1. PERIODONTITE. 2. INTERLEUCINA 1-RN. 3. ECODOPPLER. 4. ATROSCLEROSE. I. Título.
CDD 610

KILDERE MARQUES CANUTO

**POLIMORFISMO DO GENE DO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA
INTERLEUCINA-1 (IL-1RN) E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE
RISCO ATEROSCLERÓTICO EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO
CEARÁ**

Tese de doutorado submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em ciências médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de doutor em Ciências médicas.

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Sílvia Helena Barem Raenhorst
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Jacqueline Isaura Alvarez Leite
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva
Centro Universitário Christus

Prof. Dr. Márcio Wilker Soares Campelo
Centro Universitário Christus

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha Dagmar (in memorian)
e minha filha Bárbara*

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a DEUS que, durante todo esse trabalho, deu-me condições para que eu prosseguisse firme nesta árdua intentona.

Aos meus pais, que diante de tantas dificuldades financeiras durante o início da vida escolar, souberam conduzir de forma magistral com poucos recursos, dando-me suporte financeiro e psicológico.

Ao meu orientador professor Reinaldo Barreto Oriá pelo incentivo e grande contribuição para o aprimoramento de minha formação científica e sobretudo por ter acreditado em mim, quando sem hesitar, aceitou-me como seu orientando, sem sequer me conhecer pessoalmente, nem tampouco minha trajetória acadêmica. As conversas futebolísticas também permearam por algumas vezes, mesmo que de modo discreto, nosso convívio salutar.

À amiga Juliana Rêgo, por sua inestimável contribuição para realização deste trabalho e pelos momentos de descontração que proporcionou.

Às amigas Lianna Cavalcante e Cristhyane Costa, tanto pelo apoio técnico e experimental, bem como por proporcionar sempre o laboratório um lugar harmonioso e alegre.

Ao amigo e pós-doutorando Gdayllon Meneses, por toda contribuição técnica na parte estatística e paciência nas trocas de ideias sobre as análises, participe singular durante os últimos 5 meses

À professora Silvia Helena, por ter aberto as portas do seu laboratório para a execução da parte de Biologia Molecular e Genética, assim como sua presteza para dirimir nossas dúvidas.

Ao professor Jim Owen, por toda sua supervisão durante minha estada em Londres no doutorado sanduíche

Aos médicos da equipe executoras, Dr. Márcio Wilker e Dra. Jovita Veras, em especial esta última, que se prontificou a fazer os exames ultrassonográficos, onde muitas vezes abdicou dos horários livres em prol da pesquisa científica.

Ao amigo Nirvando, que por sua presteza em ceder semanalmente o aparelho ultrassonográfico para realização dos exames essenciais neste trabalho

Ao amigo Lucas Nicolau, por toda parceria nos momentos de alegrias e dificuldades quando estávamos fora do nosso país, sempre me lembrando que tudo aquilo tinha um propósito divino

Às alunas de iniciação científica Dulce, Carol e Manuel, por suas valiosas contribuições nas análises laboratoriais, coletas e recrutamento de pacientes;

Aos periodontistas e funcionários dos CEO's, em especial ao Dr. Luis Marinho por sua dedicação e serviço em toda execução deste trabalho;

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa na íntegra e também aos que desistiram, mas que de alguma forma dispuseram de seu tempo em contribuir para finalização deste trabalho

Aos colegas do LABICONTE, Amanda, Naftanael, José, Felipe, Raul, Daniel, Ronaldo, Robson, Juliana Zani, Gabriela, Jardlon (atuais); Italo, Davi Cunha, Léo Lobo, Kalina, Tiê, Luis Antônio, Josiane, Carlos Câmara, Celina, Luciana, Vicente (egressos); do LABGEM, Manu, Paulo Henrique e Morgana; funcionários do IBIMED José Amadeus, Charles, Kátia, Jefinho, Fabiana, Valdemir e Terezinha, pelos momentos de alegria e descontração, seja no laboratório, na copa do instituto ou no RU.

Às funcionárias da pós-graduação, Ivone e Rita por estarem sempre de prontidão no que era necessário à pesquisa.

Aos órgãos financiadores e colaboradores FUNCAP, CAPES e CNPq, pelo apoio técnico e financeiro

RESUMO

A periodontite crônica é uma doença de caráter imunoinflamatório associada ao biofilme de patógenos orais. Recentemente, essa doença tem sido reconhecida por influenciar o desenvolvimento da aterosclerose, sendo necessário, portanto, identificar grupos de risco nos pacientes com doença periodontal com maior predisposição genética para aterosclerose, favorecendo a prevenção. Um gene candidato para o aumento do risco é o alelo 2 do antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1RN). O alelo 2 da IL-1RN tem sido associado às doenças inflamatórias crônicas. O objetivo desse trabalho foi estudar o polimorfismo do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1RN), com enfoque na presença ou não do alelo 2, e avaliar sua associação com fatores de risco aterosclerótico em pacientes com doença periodontal e em controles no Ceará. Trata-se de um estudo transversal caso-controle, com 192 pacientes (92 casos com periodontite e 100 controles), recrutados nos Centros de Especialidades Odontológicas (CEOs), de Setembro de 2014 a Dezembro de 2017, localizados na cidade de Fortaleza-CE. Avaliações sociodemográfica, odontológica, antropométrica, laboratorial e ecodoppler colorido de carótidas para análises da espessura médio-intimal (EMI) e picos da velocidade de fluxo sanguíneo sistólico (VPS) e diastólico (VDS) foram incluídas para verificar o risco ou a presença de doença aterosclerótica. Amostras de células bucais foram coletadas para extração de DNA genômico e para análise do polimorfismo da IL-1RN. Os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão, analisados por teste de qui-quadrado e teste *t* de Student não pareado para variáveis contínuas, com um intervalo de confiança de 95% e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O coeficiente de Pearson e análises multivariadas foram realizados para avaliar correlações dos fatores de risco aterosclerótico e a espessura médio-intimal das carótidas. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando pacote estatístico SPSS. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará. A idade média da população total foi de $44 \pm 7,1$ anos, com 77% das mulheres. Entre os casos e controles, não foi encontrada diferença estatística para todas as variáveis sociodemográficas, contudo foi identificada maior mobilidade dentária nos casos ($p < 0,001$). A população estudada mostrou elevada prevalência de sobrepeso e risco elevado na circunferência de cintura. O índice de adiposidade corporal foi elevado para 41% dos pacientes do grupo com periodontite, quando comparado ao grupo controle (29%), contudo sem diferença estatística. A frequência de sujeitos com risco elevado em relação à relação cintura-quadril (RCQ) ($p = 0,028$) e circunferência da cintura (CC) ($p = 0,05$) acima de 45 anos foi maior no grupo com periodontite comparado com indivíduos do mesmo grupo com menos 45 anos, sendo que a presença do alelo 2 da IL-1RN não influenciou esses resultados. Houve aumento significativo da EMI da carótida comum direita nos grupos controle e com periodontite acima de 45 anos quando comparado com indivíduos mais jovens de cada grupo. Esse achado foi acompanhado pela redução significativa da VPS na carótida externa direita. Em relação à EMI da carótida comum esquerda, essa diferença foi vista na população total e no grupo controle. A presença do alelo 2 reduziu a VDF da carótida comum direita, na VPS e na VDF da carótida interna esquerda. Houve uma correlação moderada entre os níveis séricos de triglicérides e VLDL com EMI na população total e no grupo controle e pacientes com periodontite que apresentavam idade acima de 45 anos e com o alelo 2 da IL-1RN. Houve uma correlação leve positiva entre o índice aterogênico do plasma (IAP) e a EMI da carótida comum direita na população total e moderada positiva para o grupo com periodontite, porém não para o grupo controle. Houve uma grande prevalência dos níveis aumentados de IAP na população estudada, chegando a mais de 80% na população com o alelo 2. Nos pacientes portadores do alelo 2, os fatores que aumentam independente dos demais, o EMI das carótidas comuns são a doença periodontal, CC e a RCQ. Estes resultados sugerem que o alelo 2 é um fator de risco para alterações pré-ateroscleróticas em pacientes com periodontite.

Palavras-Chave: periodontite, interleucina 1-RN, aterosclerose, ecodoppler

ABSTRACT

Chronic periodontitis is an immunoinflammatory disease associated with biofilm of oral pathogens. Recently, this disease has been recognized to influence the development of atherosclerosis, thus there is a need for identifying risk groups in patients with periodontal disease with a greater genetic predisposition to atherosclerosis, favoring prevention. A candidate gene for increased risk is the allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonists (IL-1RN). IL-1RN allele 2 has been associated with chronic inflammatory diseases. The objective of this study was to study the IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) polymorphism, focusing on the presence or absence of allele 2, and to evaluate its association with atherosclerotic risk factors in patients with periodontal disease and in controls in Ceara. It is a cross-sectional case-control study, enrolling 192 patients (92 cases with periodontitis and 100 controls) recruited from the Dental Specialties Centers (CEOs) from September 2014 to December 2017, located in the city of Fortaleza-CE. Sociodemographic, odontological, laboratory, anthropometric and ecodoppler analyses of carotid medial-intimal thickness (EMI) and velocity of systolic (VPS) and diastolic (VDS) blood flow were included to verify the risk or presence of atherosclerotic disease. Buccal cell samples were collected for genomic DNA extraction and for analysis of IL-1RN polymorphism. Data were expressed as mean \pm standard deviation, analyzed by chi-square test and unpaired Student's t-test for continuous variables, with a confidence interval of 95% and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Pearson's coefficient and multivariate analyses were performed to evaluate correlations of atherosclerotic risk factors and carotid intima-media thickness. All statistical analyses were performed using SPSS statistical package. This research was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Ceara. The mean age of the total population was 44 ± 7.1 years, with 77% being women. Among the cases and controls, no statistical difference was found for all sociodemographic variables, however greater dental mobility was identified among cases ($p < 0.001$). The population studied showed a high prevalence of overweight and a high risk regarding waist circumference. The body adiposity index was elevated to 41% of the patients in the periodontitis group, when compared to the control group (29%), but with no statistical difference. The frequency of subjects at high risk for waist-hip ratio (WHR) ($p = 0.028$) and waist circumference (WC) ($p = 0.05$) over 45 years was higher in the group with periodontitis compared to individuals in the same group less than 45 years old, and the presence of IL-1RN allele 2 did not influence these results. There was a significant increase in the right common carotid EMI in the control groups and with periodontitis above 45 years when compared to younger individuals in each group. This finding was accompanied by a significant reduction of VPS in the right external carotid artery. Regarding the left common carotid EMI, this difference was seen in the total population and in the control group. The presence of allele 2 reduced VDF of the right common carotid, VPS and VDF of the left internal carotid artery. There was a moderate correlation between serum levels of triglycerides and VLDL with EMI in the total population and in the control group and patients with periodontitis who were older than 45 years and with IL-1RN allele 2. There was a mild positive correlation between plasma atherogenic index (AIP) and right common carotid EMI in the total and moderate positive population for the group with periodontitis, but not for the control group. There was a high prevalence of increased levels of IAP in the population studied, reaching more than 80% in the allele 2 population. In patients with allele 2, the factors that increase independently of the others, the EMI of the common carotid, are periodontal disease, WC and WHR. These results suggest that allele 2 is a risk factor for pre-atherosclerotic changes in patients with periodontitis.

Keyword: periodontitis, interleukin 1-RN, atherosclerosis, ecodoppler

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------|--|----|
| Figura 1 – | Esquema ilustrando a bolsa periodontal após infecção e tártaro associados aos dentes e seus tecidos de suporte | 17 |
| Figura 2 – | Relação dos fatores de risco relacionados à doença periodontal | 20 |
| Figura 3 – | Reabsorção óssea alveolar em DP envolvendo ativação de células inflamatórias e liberação de citocinas | 22 |
| Figura 4 – | Patogênese da DP com envolvimento de via RANKL e mediadores inflamatórios | 24 |
| Figura 5 – | Esquema ilustrando o papel do monócito/macrófago na progressão aterosclerótica | 28 |
| Figura 6 – | Relação bidirecional entre doença vascular aterosclerótica e doença periodontal. | 31 |
| Figura 7 – | Localização das medidas EMI próximas ao bulbo. | 33 |
| Figura 8 – | Estruturas cristalográficas de citocinas de superfamília de IL-1 | 35 |
| Figura 9 – | Inibição competitiva entre IL-1 e IL-1Ra | 36 |
| Figura 10 – | Síntese de IL-1 e de seu antagonista IL1-Ra em célula inflamatória. | 38 |
| Figura 11 – | Localização do gene <i>IL1-RN</i> no braço longo do cromossomo | 39 |
| Figura 12 – | Fluxograma de recrutamento. | 43 |
| Figura 13 – | Esquema de bandeamento dos produtos de amplificação da <i>IL-1RN</i> após reação de cadeia de polimerase em gel de poliacrilamida a 6% | 47 |
| Figura 14 – | Gráficos de dispersão em matriz representando as correlações entre variáveis de risco aterosclerótico no grupo controle sem alelo 2 (A) e com alelo 2 (B), e no grupo com doença periodontal sem alelo 2 (C) e com alelo 2 (D), todos estratificados pela idade >45 anos | 86 |
| Figura 15 – | Gráfico de dispersão representando a correlação entre os níveis de triglicerídeos e VLDL e a espessura da camada médio-intimal (EMI) no grupo com doença periodontal com idade maior que 45 anos e que tiveram a presença do alelo 2 da <i>IL-1RN</i> . | 87 |
| Figura 16 – | Representação gráfica de linhas dos níveis de triglicerídeos e VLDL de acordo com o aumento da espessura médio-intimal direita (EMI) no grupo com doença periodontal com idade maior que 45 anos e que não tiveram a presença do Alelo 2 da <i>IL-1RN</i> . | 88 |

| | | |
|-------------|---|----|
| Figura 17 - | Comparação entre as médias dos valores de triglicérides e VLDL de acordo com a estratificação de risco da EMI nos grupos com periodontite que não possuem (A) ou que possuem (B) o alelo 2 da <i>IL-1RN</i> | 90 |
| Figura 18 - | Gráficos de dispersão representando as correlações entre variáveis no grupo controle e no grupo com doença periodontal que tiveram a presença do alelo 2 da <i>IL-1RN</i> , todos estratificados pela idade >45 anos. | 92 |
| Figura 19 - | Gráficos de barras representando percentuais de IAP dentro dos parâmetros normais e aumentados na população total, grupo controle e no grupo com doença periodontal com alelo 2 da <i>IL-1RN</i> , todos estratificados pela idade >45 anos | 93 |
| Figura 20- | Fluxograma de resultados | 94 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 – | Critérios para interpretação das imagens do ecodoppler de carótidas. | 49 |
| Tabela 2 – | Perfil sociodemográfico da população de pacientes recrutados pelo estudo atendidos nos CEOs do Ceará, no período de 2014-2017 | 51 |
| Tabela 3 – | Comparação dos parâmetros sociodemográficos de pacientes com periodontite e controles atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 53 |
| Tabela 4 – | Frequência dos alelos e genótipos da <i>IL-1RN</i> dos pacientes atendidos CEOs, no período de 2014-2017 | 54 |
| Tabela 5 – | Análise multivariada da influência de fatores clínicos e genéticos na prevalência de doença periodontal em pacientes atendidos CEOs | 54 |
| Tabela 6 – | Avaliação do perfil nutricional e comparação entre o grupo com doença periodontal e os controles atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017 | 55 |
| Tabela 7 – | Avaliação de marcadores hematológicos e bioquímicos no sangue e comparação entre o grupo com periodontite e os controles atendidos nos CEOs do Ceará, no período de 2014-2017 | 56 |
| Tabela 8 - | Avaliação laboratorial dos parâmetros hematológicos e metabólicos na população total e em cada grupo estudado, estratificado pela idade (< 45 anos ou >= 45 anos) entre o grupo com doença periodontal e os controles atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 58 |
| Tabela 9 – | Avaliação laboratorial dos parâmetros metabólicos na população total e em cada grupo estudado, grupos com doença periodontal e controles de acordo com a presença ou não do alelo 2 de <i>IL-1RN</i> em pacientes atendidos nos CEOs. | 60 |
| Tabela 10 – | Frequência dos sujeitos em relação aos valores de referência de fatores de risco cardiovascular na população total e grupos controle e com periodontite (< 45 anos ou >= 45 anos) atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 62 |
| Tabela 11 – | Frequência dos sujeitos em relação aos valores de referência e valores médios dos parâmetros antropométricos de risco cardiovascular na população total e grupos controle e com periodontite (< 45 anos ou >= 45 anos) atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 64 |
| Tabela 12 - | Frequência dos sujeitos em relação aos valores de referência e valores médios dos parâmetros antropométricos de risco cardiovascular na população total e grupos controle e com periodontite (>= 45 anos), com ou sem a presença do alelo 2 da <i>IL-1RN</i> atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 66 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| Tabela 13 - | Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum direita e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral direitas, avaliados em cada grupo estratificado pela idade (< 45 anos ou >= 45 anos), em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 68 |
| Tabela 14 - | Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum direita e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral direitas, de acordo com a presença ou não do alelo 2 de IL-1RN em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017 | 70 |
| Tabela 15- | Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum esquerda e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral esquerda, avaliados em cada grupo estratificado pela idade (< 45 anos ou >= 45 anos), em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017. | 72 |
| Tabela 16- | Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum esquerda e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral esquerdas, de acordo com a presença ou não do alelo 2 de IL-1RN em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017 | 74 |
| Tabela 17- | Correlação de Pearson entre a espessura da camada médio-intimal (EMI) da artéria comum direita com fatores de risco aterosclerótico em cada grupo de pacientes atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017 | 76 |
| Tabela 18- | Correlação de Pearson entre a espessura da camada médio-intimal (EMI) artéria comum direita com fatores de risco para aterosclerose em cada grupo estratificado pela idade maior que 45 anos em pacientes atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017. | |
| Tabela 19- | Correlação de Pearson entre a camada médio-intimal (EMI) na artéria comum direita com fatores de risco para aterosclerose nos participantes de cada grupo que tinham idade maior que 45 anos e que apresentaram alelo 2 da IL-1RN atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017 | 80 |
| Tabela 20- | Frequência dos sujeitos da pesquisa em relação aos valores de referência aos parâmetros de risco aterosclerótico no grupo controle e casos com idade maior que 45 anos, e de acordo com a presença ou não do alelo 2 da IL-1RN em pacientes atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017. | 82 |
| Tabela 21 - | Análise multivariada dos fatores modificadores do EMI direito e esquerdo em pacientes atendidos nos CEOs do Ceará, no período de 2014-2017. | 84 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------|--|
| ACC | Artéria carótida comum |
| ACCE | Artéria carótida comum externa |
| ACCI | Artéria carótida comum interna |
| APOE | Apolipoproteína E |
| ATS | Aterosclerose |
| AVD | Artéria vertebral direita |
| AVE | Artéria vertebral esquerda |
| CC | Circunferência da cintura |
| CEO | Centro de Especialidade Odontológica |
| CT | Colesterol total |
| DCSI | Dobra cutânea supra íliaca |
| DCT | Dobra cutânea tricípital |
| DCV | Doenças cardiovasculares |
| DP | Doença Periodontal |
| EMI | Espessura da camada médiaintimal |
| IAC | Índice de adiposidade corporal |
| IAP | Índice aterogênico de placa |
| ICAM-1 | Molécula de adesão inter-celular 1 |
| ICE | Enzima de Conversão de Interleucina |
| IcIL1-Ra | Proteína acessória da IL-1Ra |
| IL | Interleucina |
| IL-1Ra | Antagonista da Interleucina 1 |
| IL-1RN | Gene do Antagonista da Interleucina 1 |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| IS | Índice de sangramento |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| LPS | Lipopolissacarídeos |
| MCP-1 | Proteína quimiotática de monócito-1 |
| M-CSF | Fator de estimulação de colônias de macrófagos |
| MMP | Metaloproteinases de matriz |
| NCI | Nível clínico de inserção |
| NF- κ B | Fator nuclear- kappa B |

| | |
|---------------|---|
| NK | Natural Killer |
| OPG | Osteoprotegerina |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PCS | Profundidade Clínica de Sondagem |
| PDGF | Fator de crescimento derivado das plaquetas |
| PGE2 | Prostaglandina E2 |
| PMC | Polimorfonucleares |
| RANK | Ativador do receptor do fator nuclear kappa B |
| RCQ | Relação cintura-quadril |
| TGO | Transaminase glutâmico oxalacética |
| TGP | Transaminase glutâmico pirúvica |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral-alfa |
| VCAM-1 | Molécula de adesão da célula vascular-1 |
| VDF | Velocidade diastólica Final |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |
| VLDL | Lipoproteína de muito baixa densidade |
| VPS | Velocidade de pico sistólico |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 17 |
| 1.1 | Doença Periodontal | 17 |
| 1.2 | Patogênese da Doença Periodontal | 22 |
| 1.3 | Doenças Cardiovasculares | 25 |
| 1.4 | Doença Periodontal com risco para doença aterosclerótica | 27 |
| 1.5 | Diagnóstico do risco aterosclerótico por <i>duplex scanning</i> | 33 |
| 1.6 | Interleucina 1 (IL1) e seu papel na doença inflamatória | 35 |
| 1.7 | Gene <i>IL1 RN</i> | 39 |
| 2 | OBJETIVO | 41 |
| 2.1 | Objetivo Geral | 41 |
| 2.2 | Objetivo Específicos | 41 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODOS | 42 |
| 3.1 | Delineamento do estudo | 42 |
| 3.2 | População e amostra | 42 |
| 3.3 | Critérios para inclusão | 43 |
| 3.4 | Critérios para exclusão | 43 |
| 3.5 | Coleta de dados | 44 |
| 3.5.1 | Anamnese | 44 |
| 3.5.2 | Exame clínico odontológico | 45 |
| 3.5.3 | Avaliação antropométrica | 45 |
| 3.6 | Polimorfismo da <i>IL1RN</i> | 46 |
| 3.6.1 | Extração do DNA | 47 |
| 3.6.2 | Genotipagem dos Polimorfismos da <i>IL-1RN</i> | 47 |
| 3.7 | Coleta de sangue | 49 |
| 3.8 | Medida da espessura da camada médio-intimal de carótidas | 49 |
| 3.9 | Análise estatística | 51 |
| 3.10 | Aspectos Éticos | 51 |
| 4 | RESULTADOS | 52 |
| 5 | DISCUSSÃO | 96 |
| 6 | CONCLUSÃO | 104 |

| | |
|--------------------|-----|
| REFERÊNCIAS | 106 |
| APÊNDICE | 122 |
| ANEXOS | 127 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Periodontal

Há aproximadamente 4.000 anos, as doenças periodontais (DP) foram descritas por egípcios e chineses como condições inflamatórias. As doenças periodontais estavam entre as patologias dentárias mais comuns encontradas em corpos embalsamados de múmias egípcias. Estudos em paleopatologia indicam que doenças gengivais e a perda de dentes são “tão antigas quanto a própria humanidade” e continuam a ser uma das doenças mais comuns que afetam a dentição humana (LOE, 1993).

Estudos epidemiológicos indicam que uma grande porcentagem da população mundial adulta é afetada significativamente por algum tipo de DP, sendo a periodontite crônica uma doença prevalente na população idosa. Apesar disso, é comum encontrar DP crônica entre indivíduos de diferentes faixas etárias (NAZIR, 2017).

Em geral, aproximadamente 20 a 50% dos indivíduos adultos têm periodontite crônica no mundo, com variações de acordo com grau de desenvolvimento da nação. A periodontite severa é a sexta doença mais prevalente com 10,8% da população global, afetando cerca de 743 milhões de adultos (MARCENES et al., 2013). No Brasil, uma avaliação epidemiológica, realizada em 2010, indicou que cerca da metade da população adulta do país apresenta sangramento gengival e cálculo dentário e que aproximadamente 30% dela possuem bolsas periodontais em uma ou mais regiões da boca (BRASIL, 2011).

A DP caracteriza-se como um fenômeno complexo multifatorial de etiologia microbiana envolvendo fatores genéticos e ambientais, os quais podem modular a infecção gengival, ocasionando um grupo de doenças inflamatórias, incluindo periodontite e gengivite, uma vez que a placa bacteriana que acumula entre os dentes, penetra o sulco gengival afetando os tecidos de sustentação causando inflamações recorrentes (KAPHINGST; PERSKY; LACHANCE, 2010).

A DP tem origem infecciosa iniciada pelo acúmulo de bactérias na região supra gengival, o que induz uma reação inflamatória que estimula a destruição do periodonto de suporte mediada pelo próprio hospedeiro. Na ausência de tratamento, a destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar pode levar a formação de bolsas periodontais e retração gengival, podendo evoluir até a perda dos dentes (SANZ e VAN WINKELHOFF, 2011). A **Figura 1** retrata um periodonto saudável à direita e o surgimento da bolsa periodontal à esquerda.



Figura 1- Esquema ilustrando a bolsa periodontal após infecção e tártaro associados aos dentes e seus tecidos de suporte – Fonte: modificado de Kinderman (2012).

A primeira tentativa de relatar a relação de agentes patogênicos com doenças bucais foi feita por Miller em 1889, quando conduziu uma série de estudos de micro-organismos salivares, suas habilidades em produzir ácidos orgânicos através de fermentação e sua relação à dissolução do esmalte dentário (LOE, 1993). Este trabalho levou à elaboração da teoria bactéria-química para a formação de cáries. Miller foi também o primeiro a investigar a relação entre bactéria e doença periodontal.

Dentre as várias espécies de bactérias que podem ocasionar a DP, pode-se destacar: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythia* (MORALES et al., 2018), *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Chlamydia pneumoniae* (JOAQUIM et al., 2017), *H. pylori* (HU et al., 2016) e HSV (KAZI; BHARADWAJ, 2017). Porém, diversos estudos têm analisado e confirmado o impacto da infecção por *Porphyromonas gingivalis*, este considerado o principal patógeno da periodontite (ZHOU et al., 2014; HUSSAIN; STOVER; DUPONT, 2015).

Do ponto de vista clínico, a doença periodontal apresenta-se associada aos sinais clássicos de um processo inflamatório, podendo permanecer confinada ao periodonto de proteção (gengiva) ou estender-se para o periodonto de suporte (ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar), caracterizando a periodontite, situação na qual se

observa a presença de bolsas periodontais, perda de inserção e reabsorção óssea alveolar que, por sua vez, ocasiona a mobilidade dental, migração patológica e perda dentária (KIM; KIM; CAMARGO, 2013).

A classificação utilizada atualmente (do ano de 1999) para as doenças periodontais incluiu novas categorias como das doenças gengivais. Esta classificação ficou dividida em três categorias: periodontite crônica; periodontite agressiva e periodontite associada a manifestações sistêmicas (HIGHFIELD, 2009).

A distinção baseia-se em vários fatores clínicos, como a idade de início da doença, a taxa de progressão, o padrão de destruição, o grau de inflamação e a quantidade de biofilme e cálculo acumulados (ARMITAGE; CULLINAN, 2010). Em cada uma destas formas é possível ainda subclassificar a doença em periodontite localizada ou generalizada, consoante atingir menos ou mais de 30% dos sítios analisados, e também classificar em periodontite leve, moderada ou grave, considerando uma perda de inserção de 1-2, 3-4 ou ≥ 5 mm, respectivamente (ARMITAGE, 2004).

A periodontite agressiva, anteriormente classificada como periodontite juvenil, é uma doença relativamente rara, de rápida progressão e que acomete adolescentes e adultos jovens. Essa doença causa uma rápida perda vertical do osso alveolar de suporte, resultando no aparecimento de bolsas periodontais com mais de quatro milímetros de profundidade à sondagem (OH; EBER; WANG, 2002) (AL-MAWERI; ZIMMER, 2015).

A periodontite crônica, antigamente conhecida como “periodontite do adulto” é a forma mais prevalente de periodontite. Geralmente é considerada como uma doença de progressão lenta; porém, na presença de fatores sistêmicos ou ambientais que possam modificar a resposta do hospedeiro ao acúmulo de placa, como diabetes, tabagismo ou estresse, a progressão da doença pode se tornar mais agressiva. Esta, de acordo com o nível de severidade, pode ser classificada em três níveis: leve, moderada e severa (HIGHFIELD, 2009).

A periodontite crônica pode ser diagnosticada clinicamente pela detecção das alterações inflamatórias crônicas na gengiva marginal (principalmente o sangramento), presença de bolsas periodontais e perda de inserção clínica. O diagnóstico diferencial em relação à periodontite agressiva é baseado na idade do paciente, na taxa de progressão da doença com o passar do tempo, na história familiar e na relativa ausência de fatores locais que caracteriza as periodontites mais agressivas, quando comparada com a presença abundante de placa e cálculo na periodontite crônica (BINDERMAN; GADBAN; YAFFE, 2014).

Recentemente, Chatzistavrianou e Blair (2017) descreveram as principais características da periodontite crônica incluindo taxa de progressão leve a moderada, podendo ter períodos de progressão rápida, presença de irritantes locais compatíveis com a severidade da doença, com ocorrência maior em adultos, todavia podendo acometer crianças e adolescentes, e que não deve ser interpretada como uma doença incurável.

Há cerca de 30 anos, foi esclarecido que o componente bacteriano corresponde ao agente etiológico primário e essencial para a iniciação da doença periodontal. Desde então, a remoção da placa bacteriana existente sobre a superfície dental e um controle mecânico contínuo e regular passaram a ser considerados a forma de prevenção mais confiável e a abordagem mais adequada no tratamento da periodontite (PAGE e KORNMAN, 1997). Procedimentos mecânicos não cirúrgicos (profilaxia, raspagem supragengival e raspagem e alisamento radicular) e cirúrgicos capazes de remover depósitos de tecidos mole e rígido representam a modalidade de tratamento convencional para a qual as outras formas de tratamento são consideradas adjuntas. Esses procedimentos visam promover um ambiente que possa ser higienizado e mantido pelo paciente (GOLUB; RYAN; WILLIAMS, 1998).

O papel das bactérias periodontopatogênicas na iniciação da doença periodontal passou a ser correlacionado, então, à sua capacidade de ativação de mecanismos pró-inflamatórios do hospedeiro capazes de destruir as estruturas de suporte do periodonto, através da agressão direta bem como pela produção dos seus inúmeros fatores de virulência. Isso se explica pelo fato de que, frente à invasão bacteriana, ocorre uma ativação de células mononucleares, como macrófagos, e fibroblastos, que produzem enzimas líticas, citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e eicosanoides, como a prostaglandina E2 (PGE2) (BORGNAKKE, 2015), **Figura 2**.

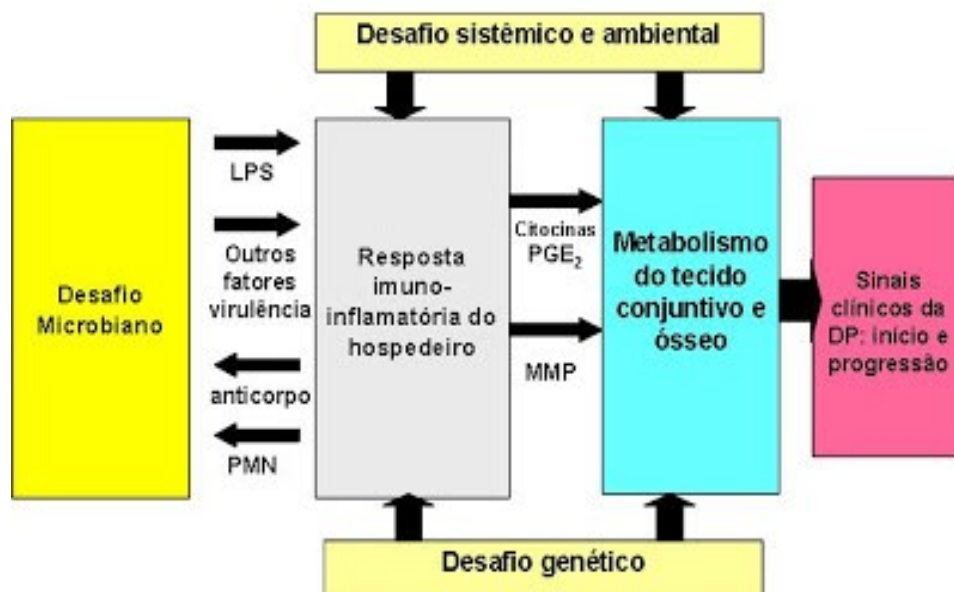


Figura 2. Relação dos fatores de risco relacionados à doença periodontal. Fonte: Modificado de PAGE E KORNANM, 1997

Os fatores de riscos para doenças periodontais podem ser subdivididos em 2 tipos: modificáveis e não modificáveis. Em relação aos primeiros, podemos citar: hábito de fumar, higiene bucal, diabetes mellitus, estresse, condição socioeconômica, uso de medicamentos e mudanças hormonais (mulheres) (CASANOVA; HUGHES; PRESHAW, 2014; SHIAU; AICHELMANN-REIDY; REYNOLDS, 2014; RENVERT E PERSSON, 2016; LEITE et al., 2018; SHIM; HAN, 2018). A idade, sexo e a etnia estão enquadrados no segundo grupo (RHEU et al., 2011). Estes fatores estão relacionados ao desenvolvimento, progressão, e gravidade da periodontite, sendo comum em jovens e adultos (OGAWA et al., 2002; NAZIR, 2017)

O tabagismo, além de ser um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, também está fortemente associado com a periodontite no adulto. As substâncias nocivas presentes no cigarro e em seus subprodutos têm um efeito vasoconstritor na circulação não apenas periférica, mas também na circulação gengival, reduzindo a atividade funcional de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos na saliva, incluindo quimiotaxia e fagocitose (OGAWA et al., 2002; ANAND et al., 2012; MICHAUD et al., 2018).

Ademais, há evidências crescentes de que a exposição ao tabaco de maneira passiva pode agravar a doença periodontal em não fumantes (WALTER et al., 2012; KOTSAKIS et al., 2015), pois o tabagismo passivo, ou seja, involuntário está associado

a efeitos prejudiciais à saúde, podendo ocasionar asma, câncer de pulmão e doenças cardiovasculares, como a doença aterosclerótica (ÖBERG et al., 2011; BEHERA; XIAN; BALASUBRAMANIAN, 2014).

1.2. Patogênese da Doença Periodontal (DP)

A patogênese da DP envolve, além da presença de bactérias do biofilme oral, fatores extrínsecos e intrínsecos do hospedeiro, que, alterando o padrão de resposta e resolução inflamatória, pode levar a um quadro inflamatório mais crônico que inclui: edema gengival, infiltração leucocitária e liberação de mediadores inflamatórios, tais como as interleucinas da família IL-1 (GONÇALVES et al., 2018). Cronologicamente pode ser dividida em quatro estágios, a saber (**Figura 3**) : (1) acúmulo de bactéria do biofilme e presença no sulco gengival (colonização); (2) penetração bacteriana no epitélio e tecido conjuntivo adjacente à superfície dental (invasão); (3) estímulo de resposta do hospedeiro que envolve ativação da resposta imune-inflamatória; e (4) ativação de mecanismos destrutivos dos tecidos conjuntivos de adesão e ósseo (GRAVES et al., 2011).

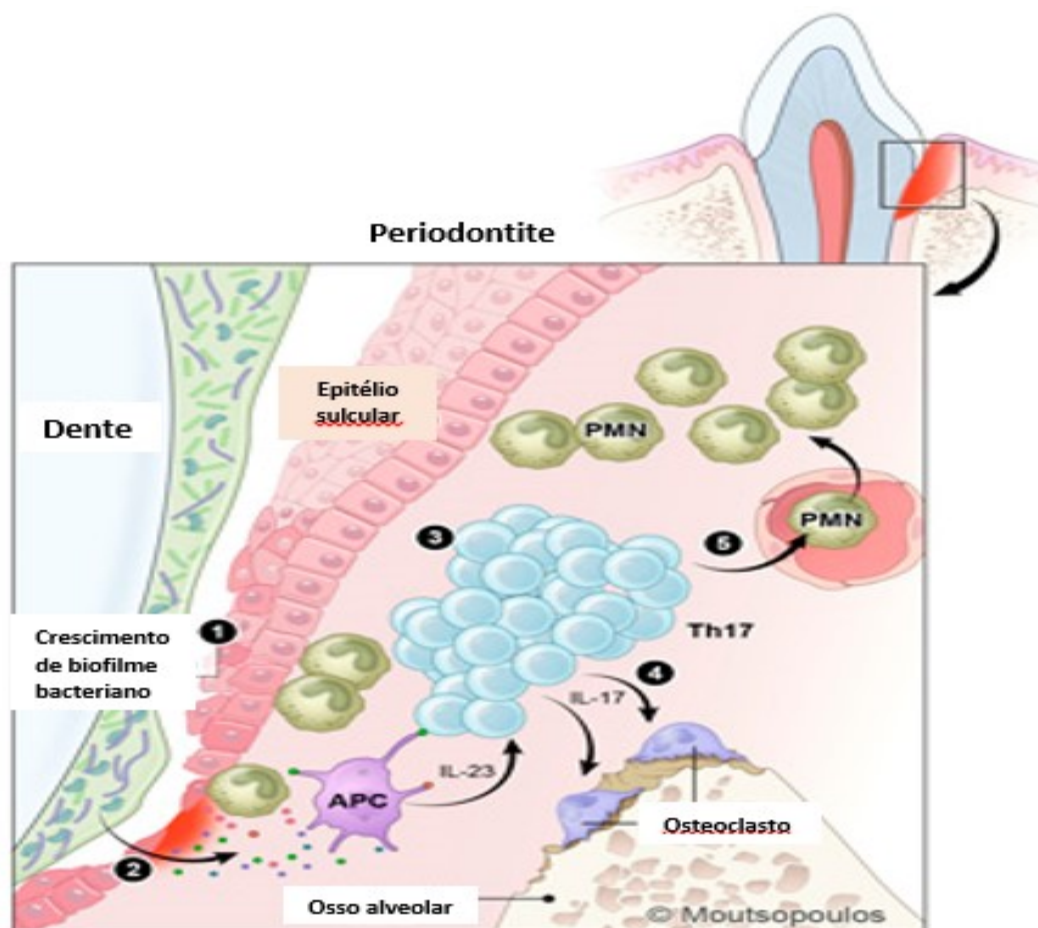


Figura 3. Reabsorção óssea alveolar em DP envolvendo ativação de células inflamatórias e liberação de citocinas. Notar presença de biofilme bacteriano e aumento do sulco gengival. APC=célula apresentadora de antígeno; Th17=célula T secretora de IL-17; PMN= leucócito polimorfonuclear. 1= aumento do sulco periodontal, crescimento do biofilme bacteriano e disbiose ; 2=bioprodutos bacterianos (incluindo LPS) estimulam a célula dendrítica a liberar IL-23 e IL-17; 3=infiltrado de linfócitos Th17; 4= liberação de IL-17 pelas células Th17 aumentam a atividade osteoclástica; 5= IL-17 causa transmigração de neutrófilos para o sítio inflamatório. Fonte: (MOUTSOPOULOS; LIONAKIS; HAJISHENGALLIS, 2015).

Pesquisas recentes apontam para uma associação positiva entre a DP e outras desordens inflamatórias crônicas, incluindo diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, prostatite e artrite reumatoide (BARTOLD et al., 2010; DE SMIT et al., 2011; JEPSEN et al., 2011; JOSHI et al., 2010; QUEIROZ-JUNIOR et al., 2011; QUEIROZ-JUNIOR et al., 2012). Somado ao evidente envolvimento de *A. actinomycetemcomitans* na DP, estudos demonstraram a influência deste micro-organismo na causa de endocardites

infeciosas, meningites, osteomielites, abscessos cerebrais, abscessos tireoidianos infecções do trato urinário e outras doenças sistêmicas (WILSON et al., 2002; KAPLAN et al., 2001; HAASE et al., 2006; DIAZ et al., 2006).

Na doença periodontal, a reabsorção óssea alveolar é resultante da diferenciação e ativação dos osteoclastos (células multinucleadas de origem dos monócitos), localizados próximos aos locais inflamados. Estas células são responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo. Os fenômenos que precedem a ativação dos osteoclastos na osteólise de origem inflamatória, como na DP e artrite reumatoide, parecem ocorrer como resultado do aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias osteoclastogênicas, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23 e TNF- α (BELIBASAKIS et al., 2005; WEI; SIEGAL, 2008; MOUTSOPOULOS; LIONAKIS; HAJISHENGALLIS, 2015).

Na patogênese da DP, um outro ponto a salientar é a via do receptor ativador do fator nuclear (RANK)-ligante de RANK (RANKL)-osteoprotegerina (OPG). Recentemente, estudos têm destacado essa via como um importante modulador da homeostasia óssea (OKAMOTO; TAKAYANAGI, 2011; HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015). O RANK é um receptor da superfície celular e expresso por células osteoclásticas progenitoras, bem como osteoclastos maduros. A interação entre RANKL, que é expresso na membrana do osteoblasto (COCHRAN, 2008), ao RANK, expresso na membrana do osteoclasto, promove aumento na diferenciação e atividade dos osteoclastos, levando à reabsorção óssea (BAR-SHAVIT, 2007). Por outro lado, a osteoprotegerina (OPG), secretada por osteoblastos, age bloqueando a interação RANKL:RANK, inibindo portanto a osteoclastogênese (HIGGS et al., 2017). Entretanto em certas condições inflamatórias crônicas, tais como na periodontite, observa-se um desequilíbrio neste eixo do RANK-RANKL-OPG, uma vez que mediadores pró-inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas IL-1 e IL-11, histamina, vitamina D entre outras, estimulam outros tipos celulares, especialmente as células estromais osteoblásticas e a expressão de RANKL em suas membranas, favorecendo assim a ativação de osteoclastos (ZUPAN; JERAS; MARC, 2013), ver **Figura 4**.

O equilíbrio RANKL/OPG é um fator relevante na regulação da reabsorção óssea em ambientes periodontais e periapicais. A diferenciação e ativação de osteoclastos são acionadas pela interação de RANK com o seu ligante, RANKL. A OPG é uma proteína receptora de RANKL que inibe o envolvimento RANKL-RANK. Em condições homeostáticas, os níveis de RANKL e OPG estão em equilíbrio. Com um estímulo

inflamatório, a razão RANKL/OPG aumenta e leva à estimulação da atividade dos osteoclastos e reabsorção óssea patológica, ao nível periodontal e periapical.

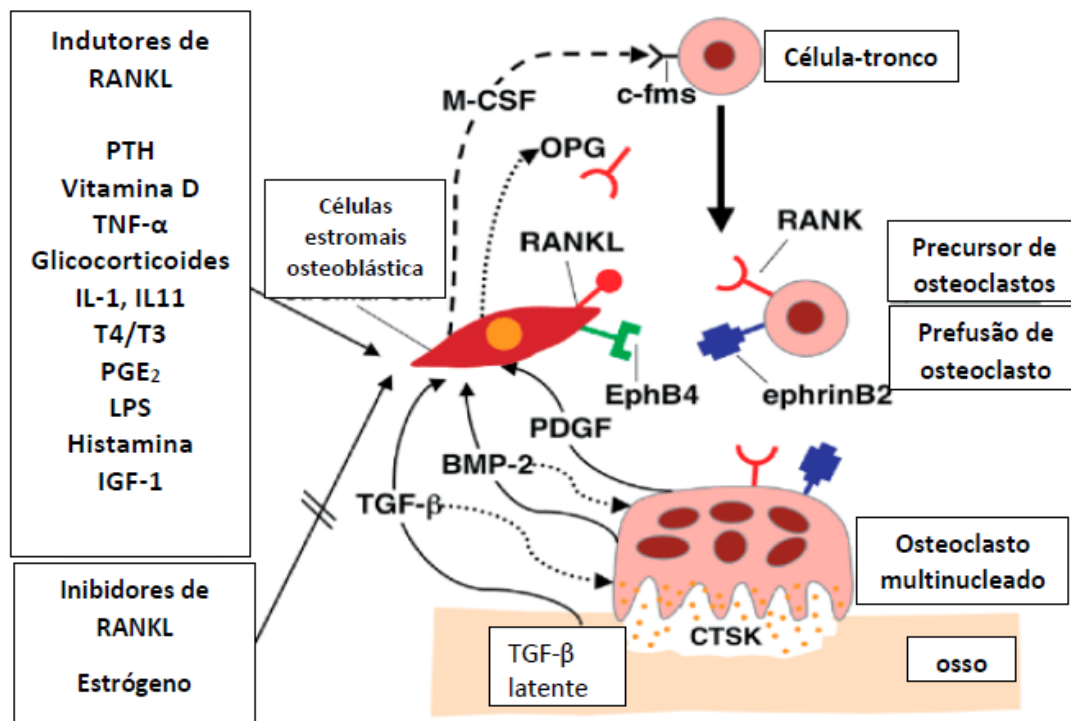


Figura 4 – Patogênese da DP com envolvimento de via RANKL e mediadores inflamatórios – OPG= osteoprotegerina; M-CSF= fator estimulante de colônia para macrófagos. TGF-β= fator de crescimento transformante-beta. C-fms= receptor para o fator estimulante de colônia-1. BMP-2= proteína morfogenética óssea-2. EphB4= receptor B4 para efrina. Fonte: Modificado de Halter et al., 2015. A diferenciação de osteoclastos (células multinucleadas) a partir de um precursor mononucleado é dependente da sinalização RANKL-RANK-OPG e efrina B2-receptor efrina-B4. Notar o papel do osteoblasto nesse processo. O osteoclasto libera vesículas ácidas contendo catepsina K (CTSK) ao longo da borda pregueada que tem ação proteolítica.

1.3 Doenças cardiovasculares (DCV)

Doenças cardiovasculares (DCV) compreendem uma variedade de doenças que alteram o funcionamento do sistema circulatório, tais como, isquemia e aterosclerose,

bem como outras que estão envolvidas nas síndromes metabólicas (PETRIE; GUZIK; TOUYZ, 2018)

A DCV é amplamente reconhecida como o principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos e está prevista para se tornar a doença predominante em todo o mundo no futuro (ROGER et al., 2012). A aterosclerose é o fator isolado mais importante que contribui para esta doença. A evolução da placa aterosclerótica pode levar a lesões avançadas causando estenose grave ou aterotrombose em caso da ruptura da placa (BONOMINI et al., 2008).

Assim como as doenças periodontais, as doenças cardiovasculares também são condições inflamatórias comuns na população humana. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo. Aproximadamente 17,5 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2016, representando 30% de todas as mortes globais. Estima-se que em 2030, 23,6 milhões de pessoas morrerão de doenças cardiovasculares no mundo (WHO, 2011). No período de 1991 a 2000, os custos hospitalares atribuídos às doenças cardiovasculares tiveram uma alta de 176% (SANTOS, 2001).

No Brasil, aproximadamente 300 mil, ou 27% dos óbitos, são de causa cardiovascular perfazendo um coeficiente de mortalidade seis a sete vezes superiores aos observados para as doenças infecciosas e parasitárias nos grandes centros urbanos (BRASIL, 2010). Cerca de 50% acometem adultos entre 30 e 69 anos, em plena fase produtiva. Essa mortalidade prematura em adultos e as incapacidades resultantes, parciais ou totais, têm importantes repercussões na qualidade de vida e na rede social desses indivíduos, além dos impactos econômicos, também para o sistema de saúde e seguridade social, representando 40% das aposentadorias precoces, segundo o Instituto de Seguridade Social e por 14% das internações na faixa etária de 30-69 anos (AZAMBUJA et al., 2008; DE MOURA et al., 2007).

Azambuja et al. (2008) afirmam que o impacto das DCV na economia brasileira é muito elevado, especialmente no tocante ao acometimento de adultos jovens e gastos envolvendo casos mais graves, com necessidade de internação e tecnologias de diagnóstico e tratamento onerosos (considerando 5% da população afetada com mais de 35 anos em 2002, consolida-se um gasto de aproximadamente R\$ 30,8 bilhões). Este fato é preocupante pelo acelerado envelhecimento populacional estimado para as próximas décadas e diagnósticos tardios, com a doença já complicada ou com desfecho fatal, como se dá, muitas vezes, com a doença coronariana aguda e o acidente vascular encefálico.

Estima-se que pelo menos 80% de todas as doenças cardíacas, derrames e diabetes *mellitus* tipo 2 e complicações associadas poderiam ser prevenidas, de acordo com a OMS, com cuidado médico e acompanhamento do paciente na rede pública com a identificação precoce dos fatores de risco.

Em 2004, do total de 41.092 óbitos no Estado do Ceará, 8.829 foram por doenças cardiovasculares e, destes, 706 morreram precocemente (8%). As principais causas foram: acidente vascular encefálico, 37,1%; doença isquêmica cardíaca, 29,5%; doença hipertensiva, 6,4%. As mulheres representaram 42,9% e, os homens, 57,1% do total de óbitos. Quase 60% tinham escolaridade inferior a 4 anos. Dentre as mortes precoces na capital, 11,1% ocorreram em domicílio, saltando para 22,1% no interior. O Nordeste é a região com o maior índice de sedentários (52%); o Sudeste, o Norte e o Centro-Oeste estão no mesmo patamar (48%) e o Sul do país registrou 46% de sedentários (MOURAO et al., 2006). Uma década depois, este cenário mostra números mais alarmantes e um enorme gasto na saúde pública do nosso estado. Dos 54.963 óbitos registrados em 2015, cerca de 26,5% foram de doenças relacionadas ao aparelho circulatório perfazendo a principal causa de morte no estado (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2015).

1.4. Doença periodontal como risco para doença aterosclerótica

Leucócitos, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios participam do processo aterogênico que se inicia com a disfunção endotelial e é caracterizada por uma resposta inflamatória vascular. A aterogênese é ainda desencadeada pelo acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade portadoras de colesterol, que adquirem propriedades de padrões moleculares associados a danos e, assim, desencadeiam uma resposta inflamatória. Após a ativação da resposta imunitária inata, inicia-se a resposta imunitária adaptativa que pode contribuir para o processo imunoinflamatório associado à formação de placas ateroscleróticas (LIBBY et al., 2009; MITEVA et al., 2018).

As células endoteliais que formam a camada mais íntima dos vasos sanguíneos, normalmente resistem à adesão de leucócitos circulantes. O endotélio regula o tônus vasomotor através do equilíbrio, entre fatores vasodilatadores, como o óxido nítrico, e fatores vasoconstritores, e também controla a fluidez sanguínea e coagulação, produzindo fatores que interagem com as plaquetas, com o sistema fibrinolítico e com a cascata da coagulação (WIDLANSKY et al., 2003).

Uma vez expostas a estímulos inflamatórios, as células endoteliais aumentam a expressão de moléculas de adesão tais como da molécula de adesão inter-celular-1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e p-selectinas e integrinas β -2, que permitem a ligação firme dos leucócitos ao endotélio vascular (LIBBY; THEROUX, 2005). A ativação/disfunção endotelial é o primeiro passo para o estabelecimento da lesão aterosclerótica incipiente. Sob condições inflamatórias, as células endoteliais também secretam quimiocinas, tais como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1/CCL2), que direciona a migração de monócitos (BORING et al., 1998). Depois de aderir ao endotélio, os leucócitos migram para a camada íntima da parede dos vasos sanguíneos, onde se acumulam. Esta migração é facilitada pela expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs), tais como MMP-9 pelos monócitos aderentes (AMORINO; HOOVER, 1998). Uma vez dentro da camada íntima, os monócitos são induzidos pelo fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF) a se diferenciarem em macrófagos (CLINTON et al., 1992). Os macrófagos também respondem ao M-CSF e expressam receptores *scavenger*, que englobam por endocitose lipoproteínas modificadas pela liberação de citocinas inflamatórias (LDL-ox) (SHEN et al., 2018).

O acúmulo de lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox), formada pela oxidação de lipoproteínas por espécies reativas de oxigênio (ROS) (produzidas por células endoteliais, macrófagos residentes, neutrófilos e células musculares lisas), no citoplasma de macrófagos resulta na formação das chamadas células espumosas, que são células características das placas de gordura (STEFFENS e MACH, 2004; OREKHOV, 2018). Ao mesmo tempo, macrófagos liberam uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β e TNF- α , amplificando a resposta inflamatória local e de eventos que levam ao início das fases precoces da aterosclerose, conforme ilustrado na **figura 5**. A apoptose de células espumosas resulta na liberação e acúmulo de lipídios na íntima (PACKARD; LIBBY, 2007; GROOTAERT et al., 2018).

As placas ateroscleróticas maduras se projetam para o lúmen arterial e podem levar a obstrução do fluxo sanguíneo arterial. Além disso, podem causar enfartes do miocárdio e derrames resultantes de uma oclusão aguda por formação de trombo-êmbolos (formados em resposta à ruptura ou erosão das placas). Dentre os vários fatores que podem desestabilizar os ateromas e promover a trombose destaca-se a infecção, que pode ter efeitos sistêmicos, tais como a indução de proteínas de fase aguda e efeitos locais. Vários gatilhos fisiológicos como, esforço físico, estresse mecânico (devido a um

aumento da contratilidade e frequência cardíaca), pressão arterial e, possivelmente, a vasoconstrição podem iniciar a ruptura de uma placa vulnerável. A ruptura leva à ativação, adesão e agregação de plaquetas e a ativação da cascata de coagulação, o que resulta na formação de um trombo oclusivo (coágulo). A formação do trombo no lúmen de uma artéria coronária pode levar ao seu bloqueio parcial do fluxo de sangue, ou, pode resultar em infarto agudo do miocárdio (ASMIS et al., 2005) ou até mesmo um acidente vascular cerebral (CHENG et al., 2017).

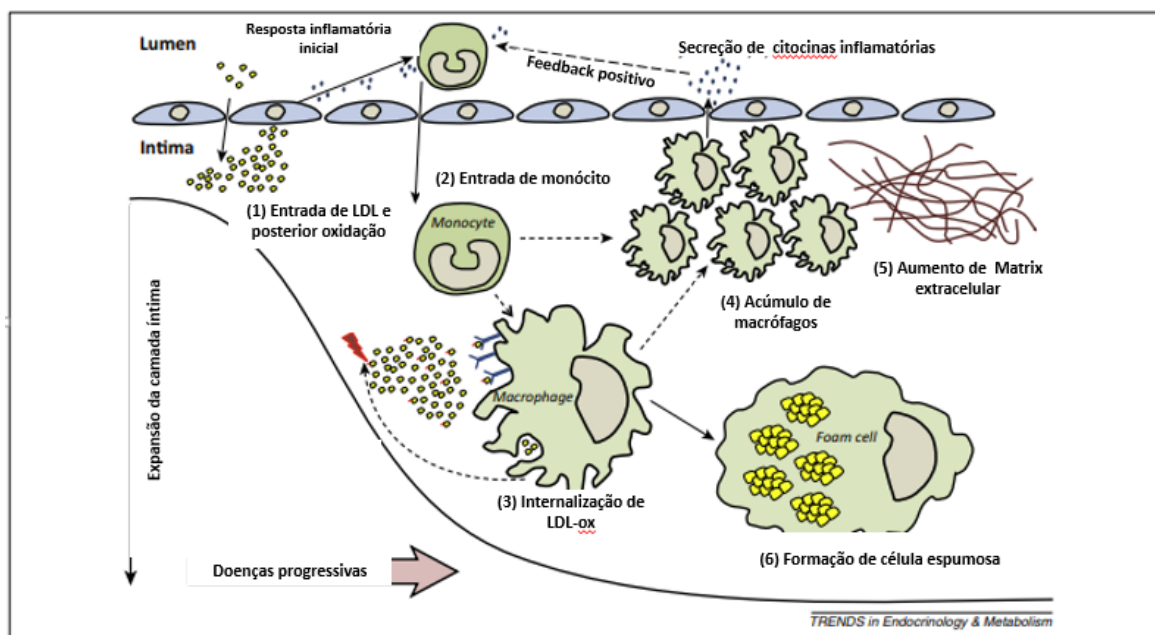


Figura 5- Esquema ilustrando o papel do monócito/macrófago na progressão aterosclerótica. Fonte: Modificado de SERGIN; RAZANI, (2014).

Devido à sua etiologia inflamatória, pesquisas foram realizadas para verificar possíveis associações entre a aterosclerose e outras doenças inflamatórias, com dados sugerindo uma possível associação causal entre a aterosclerose e seu agravamento com infecções locais. Estas evidências apontam para uma relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares ateroscleróticas (MATTILA; PUSSINEN; PAJU, 2005). A partir de então, vários estudos vêm sendo conduzidos na tentativa de estabelecer uma melhor compreensão da relação entre aterogênese e DP.

Dentre as evidências que reforçam a ideia do risco aterogênico associado a patógenos orais podemos destacar:

- A administração intravenosa de *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) em camundongos APOE nocautes (deficientes de apolipoproteína E, uma proteína associada com o transporte do colesterol) acelera o estabelecimento da aterosclerose. Em outro

estudo foi verificado que a inoculação oral de *P. gingivalis* também foi capaz de acelerar a aterogênese em camundongos nocautes para APOE (LALLA et al., 2003). Recentemente, esta mesma bactéria mostrou sua ação sobre a oxidação em LDL envolvido no metabolismo da APOE (LÖNN et al., 2018).

- Invasão bacteriana em tecido endotelial. A adesão de *Pg* ao endotélio e posterior invasão em células endoteliais foi capaz de ativar diretamente a transdução de sinais capazes de amplificar a resposta inflamatória vascular e apoptose (AMAR; WU; MADAN, 2009).
- SZULC et al., 2015 mostraram que *Pg* encontra-se presente no biofilme oral subgingival provocando placas de ateroma em pacientes poloneses com periodontite crônica.
- A detecção de bactérias orais em lesões ateroscleróticas. Estudos foram capazes de demonstrar a presença de patógenos periodontais e fragmentos de DNA bacteriano em ateromas de seres humanos (FIEHN et al., 2005; KOZAROV et al., 2005).
- Ativação endotelial. Células endoteliais humanas infectadas por *Pg* apresentaram aumento da expressão de ICAM-1, VCAM-1, P- e E-selectinas (KHLGATIAN et al., 2002). Além disso, foi observada também ativação de receptores do tipo Toll (TLR) em aorta de camundongos deficientes em apolipoproteína E (APOE^{-/-}) infectados com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) (ZHANG et al., 2010).
- Produção de metaloproteinases (MMPs). O aumento na produção e liberação de MMPs foi constatado em células endoteliais da raiz aórtica em animais APOE^{-/-} infectados com *Aa* (TUOMAINEN et al., 2008);
- A presença de biomarcadores inflamatórios sistêmicos na DP. Foi observado um aumento da expressão de proteína C reativa (PCR), IL-6 e IL-8 no plasma de camundongos submetidos à inoculação bacteriana oral (MAEKAWA et al., 2011; QUEIROZ-JUNIOR et al., 2012). Corroborando esses dados, foi demonstrado, em um estudo clínico, um aumento sistêmico de PCR, IL-6 e IL-8 em pacientes com DP. O tratamento da doença periodontal destes pacientes causou redução dos níveis plasmáticos de PCR e LDL-ox (BUHLIN et al., 2009; TAMAKI et al., 2011).
- Em estudo de revisão sistemática sobre os fatores de risco comuns para doença periodontal foi observado que a periodontite é um fator de risco para doenças cardiovasculares (GENCO; GENCO, 2014).

Além disso, algumas hipóteses foram sugeridas com a relação da doença periodontal com a aterosclerose. Entre elas podemos citar a inflamação sistêmica induzida pela liberação de lipopolissacarídeos (LPS) na periferia (LILJESTRAND et al., 2017); ativação de células inflamatórias e endoteliais; invasão dos vasos da parede oral devido elevação da bacteremia; hiperinflamação devido resposta cruzada entre antígenos humanos e microbianos; assim como predisposição genética para o desenvolvimento da resposta inflamatória (ARMINGOHAR et al., 2014).

A fisiopatologia da doença aterosclerótica é complexa, no entanto fatores de risco como hiperglicemia, hiperhomocisteinemia e hipertensão podem intensificar as respostas vasculares e influenciar o acúmulo de lipídios durante o processo de aterogênese (MATTILA et al., 1989; SERGIN; RAZANI, 2014). Além disso, uma série de estudos também relaciona a participação de processos infecciosos na etiologia da aterogênese, contudo resultados mais conclusivos ainda são escassos. Dessa forma, o acúmulo de evidências indica que existe uma relação entre a periodontite crônica e a aceleração dos mecanismos envolvidos na aterosclerose.

A aterosclerose e a periodontite crônica causam uma resposta localizada de citocinas. A interação entre a doença vascular aterosclerótica e a doença periodontal ocorre de forma bidirecional, como mostrado na **figura 6**, sendo mediada por liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, bem como pequenas moléculas, tais como fator ativador de plaquetas (PAF) e mediadores inflamatórios eicosanoides. As citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α induzem a produção de proteína C reativa e fibrinogênio no fígado, o que leva a uma resposta de fase aguda promovendo a aterogênese e periodontite. Os patógenos orais que entram no corpo através do sangue e da linfa podem ficar presos nos locais da lesão aterosclerótica, proporcionando um segundo estímulo inflamatório e induzindo formação de ateroma e trombose. Fatores de risco compartilhados entre ambas as doenças (síndrome metabólica, tabagismo, obesidade, diabetes, predisposição genética) também são relacionados ao aumento da inflamação sistêmica (AARABI et al., 2015).

Infecções de origem remota podem iniciar e promover reação inflamatória sistêmica por vários mecanismos, os quais foram verificados em estudos de animais e humanos. Estes mecanismos incluem: (i) a produção local de mediadores inflamatórios em tecido inflamado gengival ou periodontal elevando a carga inflamatória e (ii) liberação de bactérias patogênicas dos tecidos afetados periodontais ao sistema vascular, quer por

libertação direta para a circulação ou como partículas internalizadas das células imunes através do sistema linfático ou sanguíneo (AARABI et al., 2015).

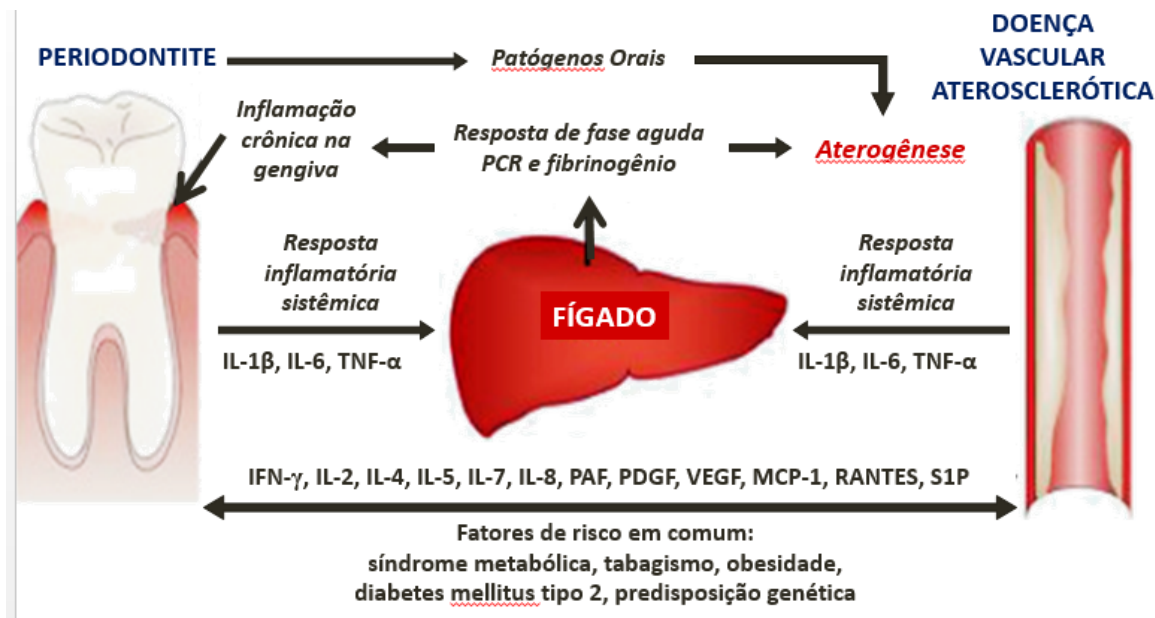


Figura 6- Relação bidirecional entre doença vascular aterosclerótica e doença periodontal. Modificado de AARABI et al., 2015.

Vários polimorfismos em genes de risco para doença aterosclerótica e cardiovascular têm sido propostos para identificar populações de risco. Entre esses polimorfismos, têm se observado envolvimento significativo em genes codificadores para os fatores envolvidos no metabolismo lipídico, que tem participação e estão associados com a suscetibilidade e origem das doenças cardiovasculares, tais como os observados com a apolipoproteína E (APOE) (BARONI et al., 2003; GRÜNENFELDER et al., 2004) ; LUO et al., 2017), lipase hepática (DE ANDRADE et al., 2004; ELLMAN et al., 2015) e sistema doador de NO: NO sintetase endotelial (NOS3) (BUCHHOLZ et al., 2004 ; GAMIL et al., 2017).

Todavia, estudos que mostram a relação do polimorfismo genético da *IL-1RN* relacionando os fatores de risco aterosclerótico e periodontite crônica, são ainda escassos no tocante ao uso de ultrassonografia por Doppler como forma diagnóstica de rastreamento de placas ateroscleróticas e alterações pró-ateroscleróticas.

1.5 Diagnóstico do risco aterosclerótico por *duplex scanning*

Dentre as técnicas que permitem a caracterização precisa das placas ateroscleróticas (*in vivo*), temos a ressonância magnética por imagem e o ultrassom com doppler colorido, disponíveis para avaliação de risco genético e ambiental (UNDERHILL et al., 2010). Descoberto em 1842 pelo físico austríaco Johann Christian Andreas Doppler, o efeito doppler acontece quando uma onda sonora de alta frequência (ultrassom) é dirigida a um alvo em movimento e a mesma é refletida com uma frequência diferente daquela que caracteriza o som emitido. O método ultrassônico baseia-se no fenômeno da interação de som e tecidos, não-invasivo e indolor, a partir da transmissão de ondas sonoras pelo meio, de tal sorte que é possível determinar as propriedades mecânicas dos tecidos, a detecção da arquitetura vascular, com a determinação da direção e velocidade do fluxo de sangue (SCHMIDT, 2007).

O *duplex scanning* é um método que produz em tempo real, imagens em movimento das estruturas e órgãos do corpo, na investigação do fluxo sanguíneo de um vaso. A captação de sinais Doppler de diferentes profundidades, faz com que a detecção de movimentos das interfaces e espalhadores corresponda a amostra do volume definido.

O estudo com doppler colorido é parte fundamental e indispensável do exame. Apesar de não oferecer dados quantitativos, oferece dados qualitativos e ajuda a identificar as estenoses, bem como o melhor posicionamento do volume de amostra do Doppler para quantificação das velocidades. O movimento das células vermelhas é codificado em cores de acordo com a velocidade e a direção do movimento e sobreposto à imagem bidimensional (WARD; BAKER; HUMPHREY, 1997). A placa de ateroma é uma manifestação da aterosclerose e parece ser um preditor de risco cardiovascular mais forte do que a medida da espessura da camada médio-intimal (EMI) isoladamente. Esta camada é a distância entre duas linhas ecogênicas que representam a interface lúmen-intima e a interface média-adventícia da parede arterial da carótida (POLAK et al., 2014; HO, 2016). A **Figura 7** ilustra o sítio onde são realizadas as medidas para detecção de placas ateroscleróticas em artérias carótidas comuns em humano afim de um diagnóstico precoce para DCV. Além disso, a detecção desta placa, quando comparada a EMI, apresenta maior acurácia diagnóstica para o risco de patologias cardíacas, tais como o infarto agudo do miocárdio (INABA; CHEN; BERGMANN, 2012).

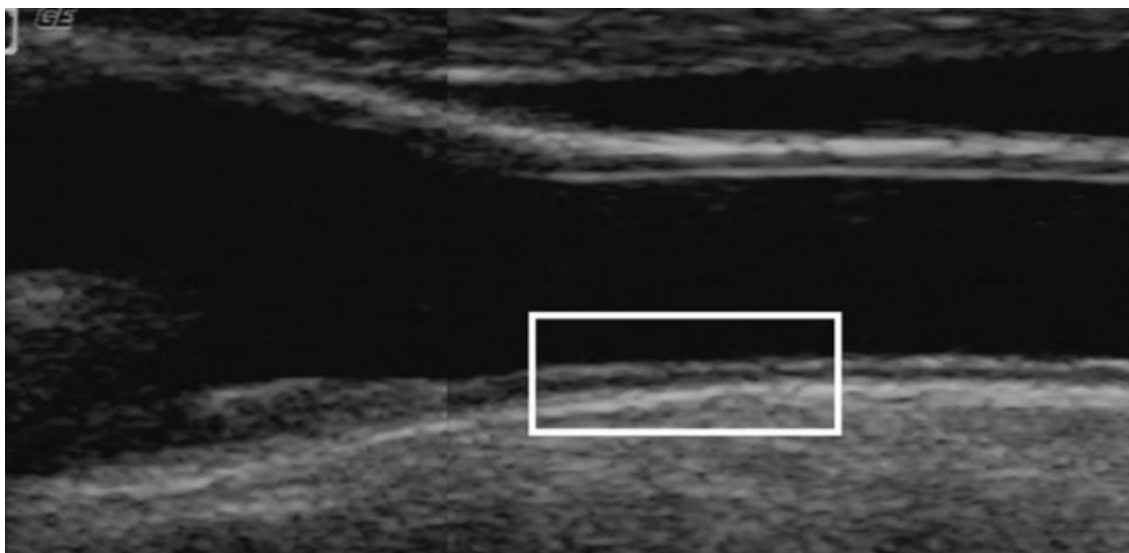


Figura 7. Localização das medidas de EMI (delineada pela caixa branca) distando dois centímetros do bulbo da carótida comum (à esquerda na imagem). Fonte: POLAK et al.,2014.

A obtenção das medidas de EMI por ultrassonografia modo-B têm sido utilizada por ser um método não invasivo e altamente confiável para os estágios precoces de aterosclerose. Quando as medidas de EMI das artérias carótidas comuns (ACC) e das artérias carótidas comuns internas (ACCI) são combinadas, existe uma mais forte associação com fatores de risco e prevalência de doenças cardiovasculares do que se utilizadas sozinhas (TOUBOUL et al., 2007; AMARENCO et al., 2018).

Embora vários estudos clínicos tenham demonstrado que a EMI espessada prediz, independentemente, o risco ou eventos de DCV, de forma confiável, resultados conflitantes ainda são observados. O valor preditivo inconsistente da EMI pode ser atribuído à variabilidade da metodologia de medição, tais como aquisição de imagens, leitura e processamento de EMI, além de diferenças étnicas da população estudada e erros do operador (HO, 2016).

O exame ultrassonográfico das artérias carótidas é uma abordagem diagnóstica segura ao paciente e de bom custo-benefício para doença aterosclerótica, com parâmetros bem definidos para identificação da estenose carotídea. Em algumas circunstâncias, no entanto, pode ocorrer erro na avaliação das condições hemodinâmicas, com achados de velocidade e de forma de onda do doppler com distorções, podendo causar um diagnóstico errôneo. Esse é o aspecto da ultrassonografia carotídea que requer cautela e treinamento dos profissionais especialistas (ZWIEBEL; PELLERITO, 2005).

Estudos vêm mostrando que o fluxo sanguíneo, quando associado à presença de uma patologia, tais como aterosclerose, apresenta-se mais lento na periferia do que no centro, com a luz do vaso alterada. Desta forma, ZWIEBEL e PELLERITO (2005) mostraram que na presença de um fluxo sanguíneo atípico foram produzidos desvios de frequência, na qual a análise espectral tornou-se necessária porque organizava a mistura de frequências geradas por fluxos atípicos, que poderiam servir de suporte para diagnóstico de alterações vasculares.

1.6. Interleucina-1 (IL-1) e seu papel na resposta inflamatória

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, variando entre 8 e 30 kDa. São produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinas ativadas por mitógenos. Diferentemente dos hormônios clássicos, as citocinas não são armazenadas como moléculas pré-formadas e atuam especialmente por mecanismos parácrino (em células vizinhas) e autócrino (nas próprias células produtoras) (SOMMER e WHITE, 2010 ; SMITH et al., 2014) As citocinas sinalizam, transmitem e amplificam a resposta imunológica e são fundamentalmente importantes na regulação das respostas imunoinflamatórias e no controle de infecções. Além disso, elas também têm efeitos biológicos profundos que levam à lesão tecidual na fase crônica da inflamação e produção excessiva de citocinas no periodonto que leva ao dano tecidual, caracterizando os sinais clínicos da doença.

A família da interleucina-1 (IL-1) inclui um conjunto de citocinas, algumas das quais demonstraram desempenhar um papel crítico nas respostas do hospedeiro a agentes patogênicos e outros agentes nocivos. Embora detectado em níveis relativamente baixos na circulação, IL-1 induzem potentes sinais inflamatórios. A atividade biológica das citocinas IL-1 é controlada ao nível de sua produção e maturação, bem como ligação ao receptor e de sinalização pós-receptor por inibidores de ocorrência natural (PALOMO et al., 2015). Além disso, a superfamília da IL-1 é formada por várias interleucinas, tais como, IL-18, IL-36 dentre outras, conforme ilustradas na **figura 8** (KRUMM; XIANG; DENG, 2014).

Células fagocitárias e não fagocitárias, em resposta ao estímulo inflamatório, secretam a IL-1, incluindo fibroblastos, queratinócitos, células de Langherans, células B

e T (algumas linhagens), células natural killer (NK), mastócitos, células endoteliais, astrócitos, células da microglia e células do músculo liso (DINARELLO, 1998) Não obstante, outras citocinas tais como, TNF- α ; IFN- α , IFN- β , IFN- γ , LPS, vírus e imunógenos induzem a síntese de IL-1 (AREND, 1991; DINARELLO, 2018).

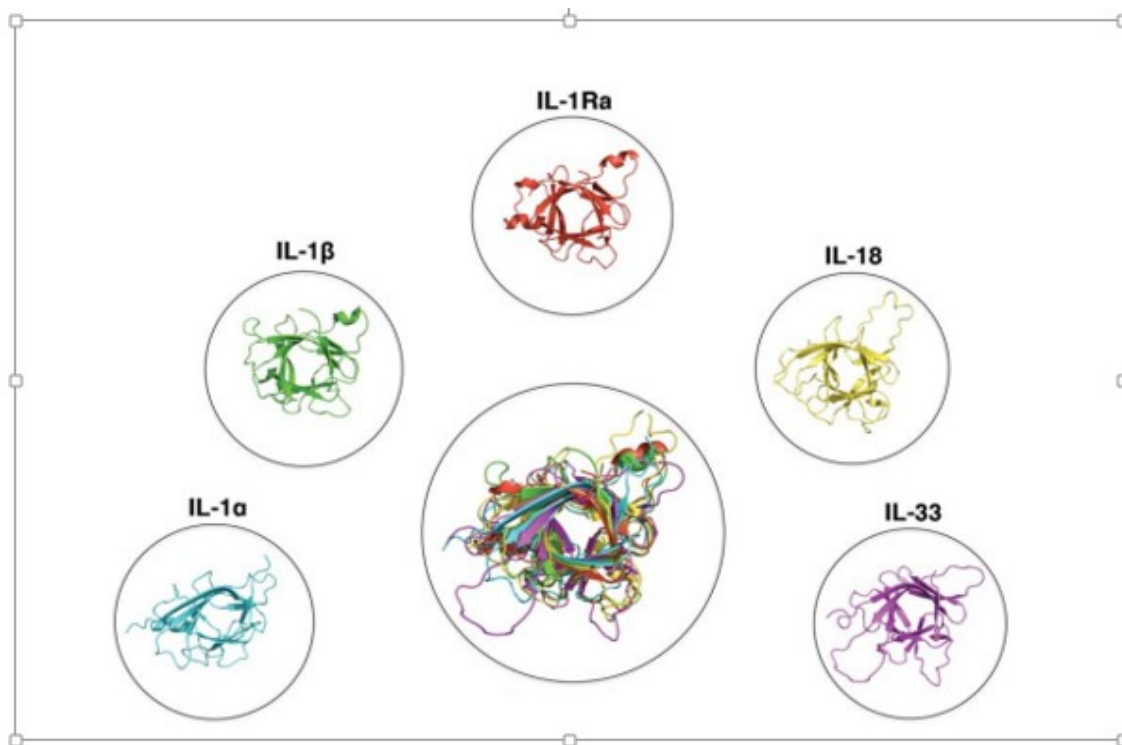


Figura 8- Estruturas cristalográficas de citocinas de superfamília de IL-1. Citocinas da superfamília de IL-1 apresentam nível estrutural secundário em β -conformação. Fonte: Modificado de (KRUMM; XIANG; DENG, 2014).

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. Há dois tipos conhecidos: IL-1 α e IL-1 β , com 31 a 33 kDa cada. Estes atuam sobre os mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII. O IL-1RI é considerado o receptor biologicamente ativo, que leva a transdução do sinal, enquanto o IL-1RII não representa uma molécula de transdução e é funcionalmente inativo. A IL-1 α é associada a membranas celulares. Já a IL-1 β é sintetizada como uma proteína precursora (Pro-IL-1 β), que não é secretada na forma ativa até ser metabolizada pela enzima caspase-1 (RAEBURN et al., 2002).

O antagonista do receptor de IL-1 (IL1Ra) é um inibidor competitivo endógeno do receptor da IL-1. A proteína precursora de IL1Ra consiste em 177 aminoácidos e tem

um peso molecular de 20kDa. O cDNA para IL1Ra codifica uma proteína de 152 aminoácidos, precedida por uma sequência de sinal secretora de 25 aminoácidos, na qual indica que esta proteína leva uma via mais direta para fora da célula do que IL-1. IL1Ra é encontrada extracelularmente na sua forma madura, sem necessidade de clivagem extracelular à sua forma madura (AREND, 1991; HASKILL et al., 1991)

A IL-1Ra se liga ao receptor sem induzir a cascata intracelular que sinaliza as ações pró-inflamatórias de IL-1. A proximidade dos seus genes para aqueles que codificam IL-1 α e IL-1 β , bem como a semelhança em sua organização de intron-exon indicam que o gene IL-1Ra originou a duplicação de genes. IL-1Ra geralmente é produzida pelas mesmas células que também expressam IL-1 α ou IL-1 β , em particular monócitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e células epiteliais (DRIPPS et al., 1991). O alelo 2 do gene IL-1RN representa um fator de susceptibilidade no desenvolvimento de aterosclerose carotídea (WORRALL et al., 2003).

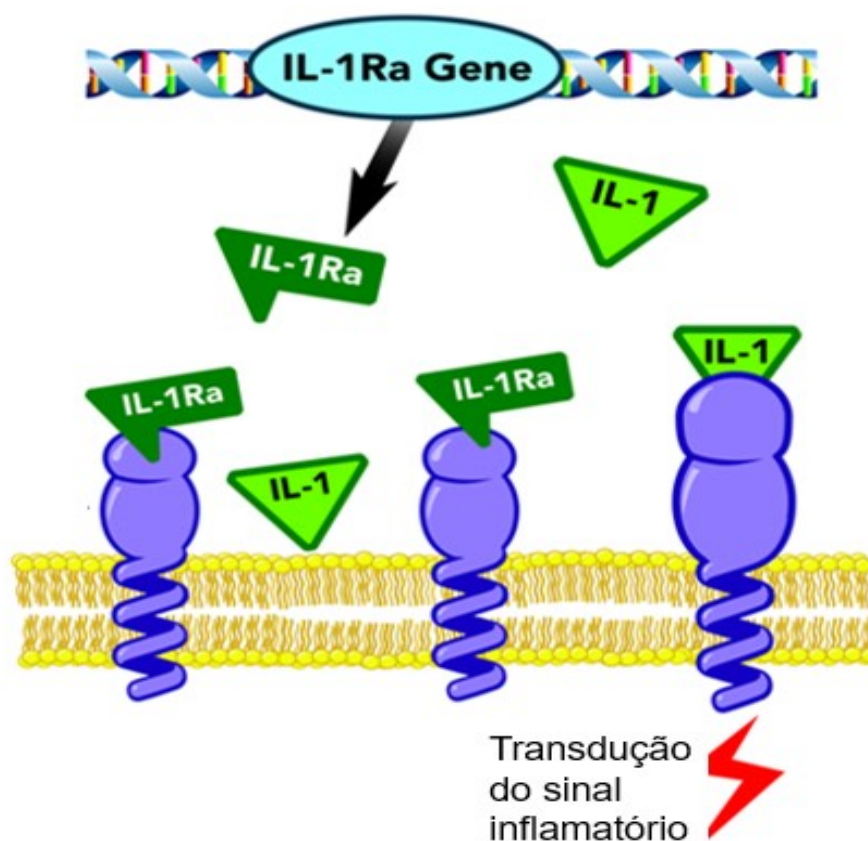


Figura 9 – Inibição competitiva entre IL-1 e IL-1Ra. Notar transdução do sinal inflamatório intracelular por ação de IL-1. Fonte: Modificado de CANDIOTTI et al., 2011.

Em modelos experimentais, muitos estudos forneceram evidências para um papel crítico de IL-1Ra na resposta às infecções bacterianas e virais, câncer ou doenças inflamatórias (HIRSCH; BACKENSTOSS; MORONI, 1996; LAMACCHIA et al., 2010). A falta de IL-1Ra em todos os tecidos ou apenas o tipo celular, especificamente nas células mieloides, são mais suscetíveis à endotoxemia letal, bem como a perda óssea inflamatória na periodontite crônica (IZAWA et al., 2014).

Existem quatro isoformas de IL-1Ra: uma isoforma secretória (sIL-1Ra) e três isoformas intracelulares (icIL-1Ra1-3), que são todas capazes de antagonizar a atividade de IL-1, controladas por diferentes regiões promotoras (REDLITZ; YAMSHCHIKOV; COMINELLI, 2004). As isoformas intracelulares de IL-1Ra podem ser liberadas para a circulação por células mortas ou secretadas ativamente, e se ligam com alta afinidade ao receptor IL-1R1 para antagonizar os efeitos da IL-1 (GABAY et al., 2010).

A **figura 10** mostra um esquema de síntese de IL-1 em célula inflamatória e seu antagonista. Após estimulação celular, três precursores da família IL-1 são sintetizados (pro-IL-1 β , pro-IL-1 α , pro-IL-1Ra). A IL-1Ra entra no complexo de Golgi, sendo clivado e segregado como IL-1Ra (sIL-1Ra) madura sem acumulação intracelular. A maioria dos resíduos de IL-1 β permanece no citosol. Uma quantidade de IL-1 β é secretada. A maior parte da IL-1 β é clivada pela enzima conversora de interleucina (ECI). Algumas das isoformas da IL-1 α são miristoiladas e transportadas para a superfície de membrana, onde possivelmente ficam associadas a receptores de manose. A IL-1 α secretada pela célula é clivada em uma forma madura por enzimas extracelulares (DINARELLO, 1994).

Esquema para síntese e secreção de peptídeos IL-1 .

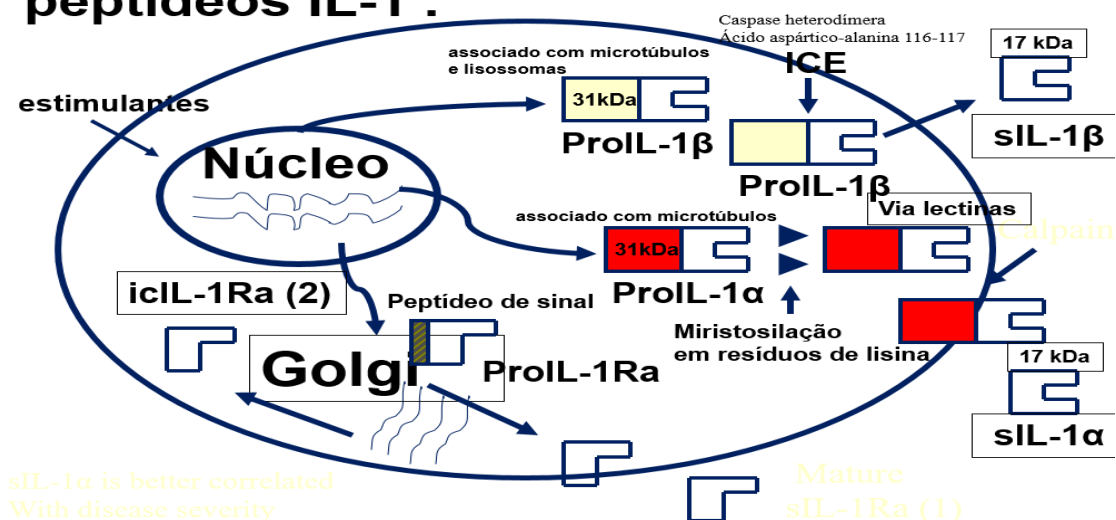


Figura 10. Síntese de IL-1 e de seu antagonista IL-1Ra em célula inflamatória. Notar que estímulos inflamatórios induzem a alteração da expressão gênica e tradução de precursores da IL-1 β , IL-1 α e IL-1Ra. Eventos enzimáticos levam a formação de citocinas maduras que são secretadas pela célula. Notar a remoção do peptídeo de sinal no aparelho de Golgi na forma proIL-1Ra para gerar a forma secretória. Notar a tradução da proteína acessória da IL-1Ra (icIL-1Ra). Fonte: modificado de DINARELLO, 1994.

1.7. Gene da *IL-1RN*

Localizado no braço longo do cromossomo dois (2q), no segundo íntron (**figura 11**), o gene *IL-1RN* apresenta um número variável de repetições em tandem (VNTR) com uma sequência de nucleotídeos de 86pb como seu elemento de repetição. Os alelos se diferenciam pela quantidade de repetições tendo os alelos longos de três a seis repetições (*IL-1RN**L) e o curto, duas repetições (*IL-1RN**2) (BERDELI et al., 2006; DING et al., 2012).

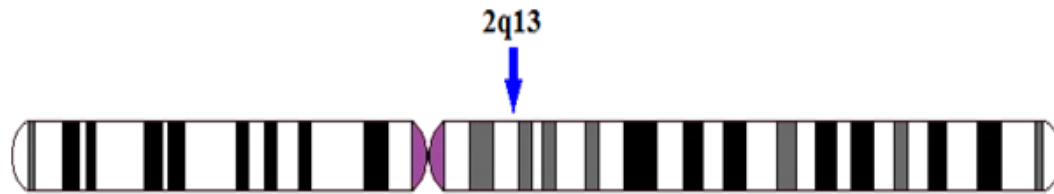


Figura 11- Localização do gene *IL-1RN* no braço longo do cromossomo 2

A importância de esclarecer se a doença periodontal tem uma base genética consiste na possibilidade de essas informações terem valor no diagnóstico e no tratamento da doença periodontal. Com este intuito, um estudo mais minucioso acerca dos polimorfismos da família da IL-1, bem como de seu antagonista, nos encorajou a tentar entender melhor esta inter-relação, tendo como diferencial o diagnóstico preventivo através de métodos ultrassonográficos.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Estudar o polimorfismo genético do antagonista do receptor da IL-1 (*IL-1RN*), com enfoque na presença ou não do alelo 2 e avaliar a associação com fatores de risco aterosclerótico em pacientes com doença periodontal e controles no Ceará.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a frequência do alelo *IL-1RN*, com enfoque na frequência do *IL-1RN*2* na população total, casos com periodontite e controles.
- Identificar o perfil sociodemográfico (idade, sexo, estado civil, procedência, escolaridade, renda familiar, auto relato de hipertensão, história de hipertensão, história de diabetes familiar e etilismo) na população total, nos casos com periodontite e controles portadores ou não do alelo 2 da *IL-1RN*.
- Identificar marcadores clínicos nutricionais (IMC, CC, RCQ, dobras cutâneas) e bioquímicos (parâmetros hematológicos e lipídicos (HDL, LDL, VLDL, colesterol total e triglicérides), índices plasmáticos de risco aterogênico (Castelli 1 e 2 e índice aterogênico do plasma- IAP), proteína-C-reativa, transaminases e glicemia, como fatores de risco para doença aterosclerótica na população total, nos casos com periodontite e controles portadores ou não do alelo 2 da *IL-1RN*.
- Avaliar com ultrassonografia por ecodoppler a velocidade de fluxo sistólico e diastólico da artéria carótida comum, interna e externa direita e esquerda e artéria vertebral direita e esquerda, bem como a espessura da camada médio-intimal (EMI) da carótida comum direita e esquerda e presença ou não de placa aterosclerótica na população total, nos casos com periodontite e controles portadores ou não do alelo 2 da *IL-1RN*.
- Correlacionar a espessura da camada médio-intimal (EMI), como variável dependente, com fatores de risco aterosclerótico, incluindo marcadores nutricionais, parâmetros bioquímicos (incluindo colesterol total e frações e proteína C-reativa) e glicemia, como variáveis independentes na população total, nos casos com periodontite e controles portadores ou não do alelo 2 da *IL-1RN*.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Este estudo foi do tipo transversal caso-controle. Os pacientes realizaram exame clínico nos Centros de Especialidades Odontológicas (CEOs) do estado do Ceará, incluindo dois CEOs na capital Fortaleza (Ceo-Rodolfo Teófilo e Ceo-Joaquim Távora), no período de 2014 a 2017, de acordo com a estruturação das Redes de Atenção à Saúde Bucal no Ceará, na lógica das Regiões de Saúde.

Três cirurgiões-dentistas foram responsáveis pela anamnese no processo de recrutamento dos pacientes. A avaliação dos parâmetros clínicos foi feita por dois examinadores, previamente calibrados (calibração inter e intra-examinador). A purificação do DNA e genotipagem dos genes candidatos foram feitos no laboratório de Biologia da Cicatrização, Ontogenia e Nutrição de Tecidos (LABICONTE) e no Laboratório de Genética Molecular (LABGEM) do Instituto de Biomedicina da Universidade Federal do Ceará.

3.2. População e amostra

Participaram do estudo 239 pacientes atendidos nos CEO's. O complexo CEO's ofertam serviço de radiologia, laboratório regional de prótese dentária – LRPD e atendimento nas especialidades de endodontia, periodontia, atendimento a pessoas com deficiência, cirurgia bucomaxilofacial, prótese dentária e ortodontia. A implantação dos CEO's prevê a prestação de serviços de saúde bucal com foco na integralidade, qualidade da atenção e na referência às ações especializadas odontológicas, bem como contribuir para o desenvolvimento de recursos humanos do Sistema Único de Saúde – SUS, como núcleo de educação continuada e pesquisa, juntamente com Universidades.

Dos 239 pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), 47 desistiram do estudo (19,7%), portanto foram retirados. Dessa forma, 192 pacientes (80,3%) foram incluídos nos seguintes grupos:

- **Grupo controle:** 100 pacientes sem doença periodontal detectável. Sujeitos que não apresentaram sinais de doença periodontal determinada pela ausência de perda da adesão e sem pontos de profundidade de sondagem maior que 3mm que foram atendidos no CEO para revisão e limpeza dentária.
- **Grupo com periodontite:** 92 pacientes com periodontite detectável com profundidade de sondagem maior que 3mm.
Para avaliação da severidade de periodontite e sua relação com as alterações ateroscleróticas, foram considerados pacientes com periodontite moderada: pacientes com diagnóstico de periodontite crônica que apresentaram pelo menos três dentes em pelo menos dois quadrantes com profundidade de sondagem maior 3 mm e menor que 5mm e com periodontite severa: pacientes com diagnóstico de periodontite crônica que apresentaram pelo menos três dentes em pelo menos dois quadrantes com profundidade de sondagem maior que 5mm.

3.3. Critérios para inclusão no estudo clínico

Foram incluídos nos grupos de estudo todos os pacientes que foram atendidos nas unidades do CEO's /CE, desde que satisfizessem as seguintes condições:

- Pacientes na faixa etária de 35 a 55 anos de idade.
- Pacientes sem diagnóstico de periodontite crônica.
- Pacientes com diagnóstico de periodontite crônica que apresentem pelo menos três dentes em pelo menos dois quadrantes com profundidade de sondagem maior ou igual a 3mm, com sangramento a sondagem e mobilidade de até grau II.
- Assinatura do TCLE.

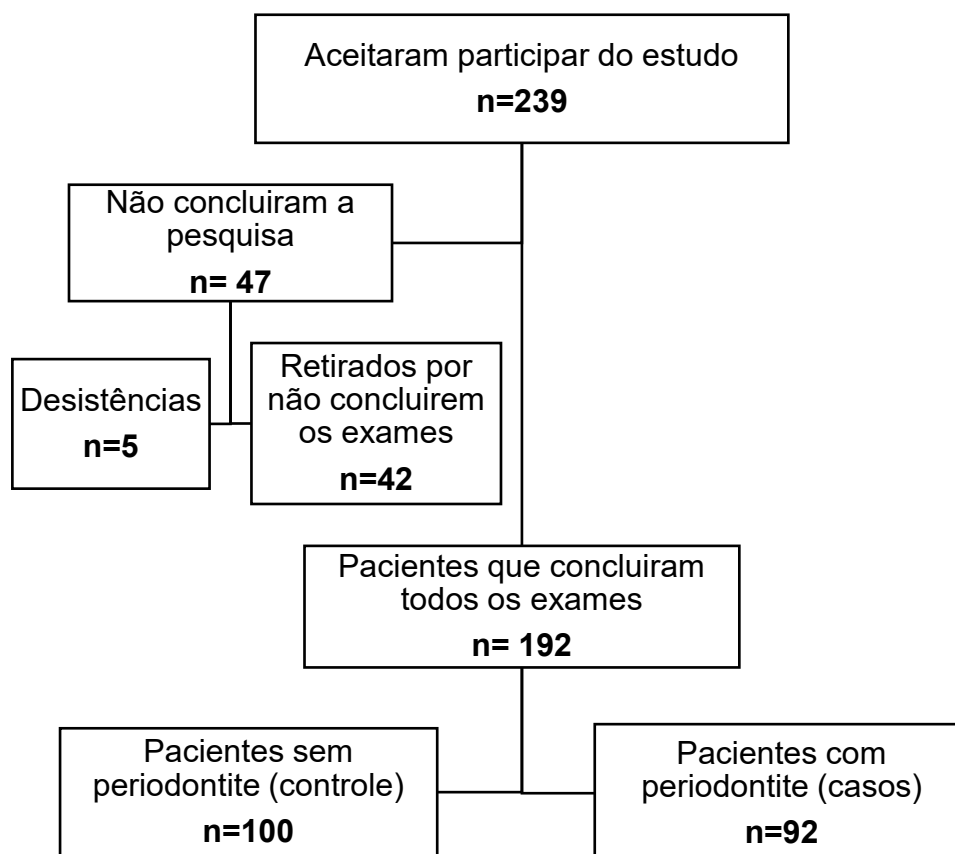
3.4. Critérios para exclusão do estudo

Os pacientes considerados inelegíveis para o estudo foram aqueles que não conseguiram se adaptar à rotina requerida pelos protocolos utilizados, consciente ou inconscientemente, ou pelos seguintes motivos:

- Pacientes com alguma doença sistêmica de conhecimento prévio
- Pacientes fumantes
- Mulheres grávidas ou amamentando

- Tratamento concomitante com drogas antimicrobianas, anti-inflamatórios não-esteroidais, glicocorticoides ou antibióticos três meses antes ou durante o estudo.
- Pacientes imunossuprimidos ou com desordens pépticas ou esofágicas.

Figura 12. Fluxograma de recrutamento dos pacientes



3.5. Coleta de dados

Os pacientes recrutados foram submetidos às seguintes etapas:

3.5.1. Anamnese

Para cada paciente foi feita uma ficha clínica padronizada pelo CEO/CE e ainda um formulário nutricional incluindo informações sobre sexo, idade, profissão, índice de massa corpórea (IMC), relação cintura/quadril (RCQ), avaliação laboratorial (glicose, triglicerídeos, HDL, LDL, colesterol sérico etc.), antecedentes familiares, uso de outros

medicamentos e conhecimento de alguma doença sistêmica, além de hábitos para-funcionais e tabagismo (ANEXO I). A ficha odontológica também obtinha informações sobre as condições dentárias e periodontais, bem como toda a evolução prévia do quadro clínico (ANEXO II). Durante a anamnese do paciente, após o recrutamento e o consentimento livre e informado (ANEXO III), foi aplicado um questionário sociodemográfico (ANEXO IV) para obtenção de dados relevantes do paciente e história sócio-econômica para correlacionar com os achados clínicos e genéticos.

3.5.2. Exame clínico odontológico

Os indivíduos foram examinados por um único operador previamente calibrado através de uma sonda periodontal automática (Florida probe TM) e um espelho clínico plano. Foi realizado por um examinador experiente previamente calibrado no CEO/CE.

Tal exame teve como objetivo estabelecer o diagnóstico de presença ou ausência de periodontite crônica; os parâmetros avaliados foram:

- Profundidade clínica de sondagem → distância da margem gengival ao fundo da bolsa periodontal, medida em milímetros através de uma sonda periodontal milimetrada em seis pontos para cada dente (regiões méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, lingual e disto-lingual).
- Sangramento gengival → durante a sondagem foi registrada a ausência ou presença de sangramento.
- Nível de inserção clínica → distância em milímetros da junção cimento-esmalte ao fundo da bolsa ou sulco gengival.
- Mobilidade dentária → a perda contínua dos tecidos de suporte do dente pode resultar em um aumento da mobilidade dentária, que foi ser classificada em três graus diferentes, a saber: grau 1 (mobilidade da coroa do dente de 0,2 - 1 mm no sentido horizontal); grau 2 (mobilidade da coroa dentária excedendo 1 mm no sentido horizontal); e grau 3 (mobilidade da coroa do dente nos sentidos vertical e horizontal).

3.5.3 Avaliação antropométrica

Para realização da avaliação nutricional foram utilizados balança portátil, fita métrica e adipômetro clínico da marca Sanny®, sendo possível, assim, verificar dados de

peso, altura, circunferências e dobras cutâneas. O índice de massa corporal (IMC) foi usado para classificar o estado nutricional de acordo com o proposto pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000), destacando as categorias de excesso de peso como preditor para doenças cardiovasculares.

O percentual de gordura corporal foi calculado de acordo com o protocolo de LOHMAN (1992). As dobras cutâneas abdominal (DCABD), coxa (DCCX), tricipital (DCT) e supraílica (DCSI) foram analisadas. A DCABD foi medida no sentido vertical aproximadamente 2 centímetros à direita da cicatriz umbilical. Para a DCCX, foi medida a um terço da distância do ligamento inguinal e a borda superior da patela. Para a medida da DCT foi necessário primeiramente determinar o ponto médio entre o processo acromial da escápula e o olecrano da ulna e após isso marcado na parte posterior do braço com lápis 2 centímetros para o lado direito, para o lado esquerdo, para cima e para baixo, formando uma cruz que determina o local exato para aferição da dobra. A DCSI foi obtida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca, sobre a linha axilar média. Cada dobra cutânea foi medida três vezes e o valor final a ser considerado foi a média dos três valores obtidos. Seguindo o protocolo de Lohman et al. (1988), a circunferência da cintura (CC) foi aferida com uma fita métrica inelástica da marca Sanny®, posicionando-a entre o ponto médio entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca, já a circunferência do quadril (CQ) foi aferida no local de maior proeminência da região glútea. Os dados coletados foram registrados em uma ficha desenvolvida exclusivamente para essa pesquisa

Foi avaliada a circunferência da cintura (CC), sendo classificada segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998) como marcador de risco de doenças cardiovasculares e complicações metabólicas. A razão cintura quadril (RCQ) foi classificada segundo BRAY e GRAY (1988) sendo considerado um marcador antropométrico de risco para doenças cardiovasculares.

3.6. Polimorfismo da *IL-1RN*

Os espécimes bucais foram identificados somente por códigos. O método de células bucais propicia uma fonte não invasiva de DNA genômico para estudos epidemiológicos. É um método simples e efetivo para conduzir a extração de DNA, com uma importante vantagem de ser indolor e envolver mínimo risco para o paciente.

3.6.1. Extração do DNA

O DNA de amostras de células bucais foi extraído utilizando o protocolo modificado Gendra Puregene® (Gendra System, Minneapolis MN), a partir de etapas de lise celular, tratamento com RNase, precipitação de proteínas, precipitação do DNA e hidratação do DNA, como descrito por LONDON et al., 2001.

Em cada tubo contendo os swabs foram adicionados 300µL de solução de lise. A seguir, foi adicionado 1,5µL de proteinase K (20mg/ml). As escovas foram retiradas e adicionou-se 100µL de solução de precipitação de proteína. Foram adicionados 300µL de isopropanol a 100% e 0,5µL de glicogênio (20mg/ml) e os tubos foram centrifugados a 15.000 x g por 3 minutos. O sobrenadante foi desprezado e o tubo invertido sobre papel absorvente. Foram adicionados 300µL de etanol 70% para lavar o DNA. Os tubos permaneceram abertos por 15min para evaporação do etanol residual e, a seguir, o DNA foi dissolvido em 20µL de solução de hidratação do DNA.

As extrações de DNA foram realizadas no laboratório de Biologia da Cicatrização, Ontogenia e Nutrição de Tecidos (LABICONTE) do Centro de Biomedicina da Universidade Federal do Ceará.

3.6.2. Genotipagem dos polimorfismos da *IL-1RN*

No segundo íntron do gene *IL1-RN*, existe um número variável de repetições em tandem (VNTR) com uma sequência de nucleotídeos de 86pb como seu elemento de repetição. Encontram-se alelos com 2 a 6 repetições, conforme ilustrado na **figura 13**.

Alelo 1: 410pb (4 repetições)
Alelo 2: 240pb (2 repetições)
Alelo 3: 325pb (3 repetições)
Alelo 4: 500pb (5 repetições)
Alelo 5: 595pb (6 repetições)



Figura 13– Esquema de bandeamento dos produtos de amplificação da *IL-1RN* após reação de cadeia de polimerase em gel de poliacrilamida a 6%. Notar diferença no peso das bandas em pares de base.

O polimorfismo do gene *IL-1RN* que codifica a IL-1Ra foi detectado por meio da análise do DNA genômico, utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR – *Polymerase Chain Reaction*) com algumas modificações da descrição de Tarlow *et. al.* (1993), foi utilizado Green MasterMix® (Promega, Madison, EUA) para amplificação do gene para um volume final de 20 µl usando de acordo com as instruções do fabricante com a adição de 0.4 M de cada um dos *primers* e 25 ng de amostra de DNA.

Com o uso do termociclador SimpliAmp (Life biosystems®) a desnaturação inicial foi de 95°C/5 min, foram estabelecidos 40 ciclos para desnaturação (95°C/1 min), anelamento dos *primers* (55°C/55 seg) e extensão (72°C/1 min). A extensão final se deu a 72°C/7 min.

Os *amplicons* gerados na reação de PCR foram homogeneizados com 1 µl de azul de bromofenol e aplicados em gel de poliacrilamida a 6%, em tampão T.B.E. 1x e eletroforizado numa voltagem de 80 volts por 60 minutos. Os genótipos foram visualizados após coloração das bandas com nitrato de prata.

Para fins de análise, a presença ou não do alelo 2 da *IL-1RN* foi usado como critério de risco para doença aterosclerótica. Dessa forma, os portadores do alelo 2 incluíam indivíduos de genótipo contendo qualquer alelo 2 (homozigotos e heterozigotos) e os não portadores do alelo 2 qualquer indivíduo que tinha genótipo sem esse alelo.

3.7 Coleta de sangue e análises laboratoriais

Para a coleta de sangue os pacientes foram orientados a estar em jejum por 12 horas. A coleta de sangue foi realizada por profissional treinado. Um garrote foi posto para a identificação da veia; antes da coleta propriamente dita, foi feita uma assepsia no local com algodão e álcool a 70%, o garrote foi retirado, e foram coletados cinco mililitros de sangue para as análises. O paciente foi orientado a pressionar com algodão a parte puncionada, mantendo o braço estendido, sem dobrá-lo. O descarte da seringa era realizado no mesmo recipiente de descarte da agulha. Após procedimentos, as amostras foram condicionadas em gelo e transportadas para o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da UFC para análise de hemograma, glicose, frações lipídicas (triglicérides, colesterol etc), transaminases, níveis de globulina, albumina e proteína C reativa ultrasensível no soro. Os índices de Castelli 1 e 2 foram calculados de acordo com MILLÁN et al., 2009, enquanto o índice aterogênico do plasma (IAP) segundo DOBIÁSOVÁ e FROHLICH, 2001. Castelli 1 foi calculado como razão das concentrações plasmáticas entre colesterol total/HDL com os seguintes valores de referência normais: até 4,9 para homens e 4,3 mulheres. Já Castelli 2 foi calculado como razão das concentrações plasmáticas de LDL/HDL com os seguintes valores de referência normais: homens 3,3 e mulheres 2,9. O IAP refere-se como razão logarítmica decimal das concentrações de triglicérides e HDL, onde uma razão menor do que 0,11 é considerada baixo risco, o intervalo de 0,11 a 0,21 considerado risco e acima de 0,21 risco aumentado.

3.8 Medida da espessura da camada médio-intimal de carótidas

A espessura da camada médio-intimal (EMI) e a análise espectral do doppler pulsátil foram medidas bilateralmente na artéria carótida comum em cada grupo com periodontite e controle na posição supina por profissional médico previamente treinado. Foi utilizado no teste aparelho de ultrassom doppler (M – Turbo - sonosite® - USA) previamente calibrado e gel condutor para ultrassom. As carótidas foram visualizadas longitudinalmente e transversalmente com o objetivo de identificar foco de lesão aterosclerótica definida como protrusão localizada superior a 1,5 mm dentro do lúmen vascular. A medida real da espessura foi como a média de 5 medidas em cada lado e tal parâmetro será utilizada em todos os testes subsequentes. O exame seguiu o protocolo da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2015. As carótidas foram visualizadas

longitudinalmente e transversalmente com o objetivo de identificar foco de lesão aterosclerótica definida como descrito por (GRANT et al., 2003) - **tabela 1** abaixo:

Tabela 1 – Critérios para interpretação das imagens de ecodoppler de artérias carótidas

| Grau de estenose | VPS (cm ³ /s) | Índice ACCI/ACC | VDF (cm ³ /s) | Imagem da placa |
|------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| Normal | <125 | <2 | <40 | sem placa |
| <50 % | <125 | <2 | <40 | EMI > 1.5 mm <50% RD |
| 50-69% | 125-230 | 2 a 4 | 40 - 100 | Presente >50 % RD |
| >70 % | >230 | >4 | >100 | > 50 % RD |
| >90 % | baixo ou ausente | Variável | Variável | pequeno fluxo |
| Oclusão | sem fluxo | não aplicável | não aplicável | Ocluído a luz |

VPS (velocidade de pico sistólico da carótida interna); VDF (velocidade diastólica final) ACCI (artéria carótida comum interna); ACC (artéria carótida comum); EMI (espessura da camada médio-intimal); RD (redução da luz do vaso)

O protocolo de avaliação bilateral das carótidas consistiu do scanner de varredura das artérias carótidas, transversalmente pelas artérias carótidas comuns, externa e interna, para detectar presença de placa ateroscleróticas e grau de estenose. Ao detectar a presença de placa aterosclerótica, o scanner, longitudinalmente, passou para a descrição das características da placa, como tamanho (extensão), tipo (fibrosa, calcificada, lipídica ou mista), localização, superfície (lisa ou irregular). A EMI foi calculada para pacientes com ausência de placas ateroscleróticas, e foi definida uma imagem da artéria carótida comum a 2 cm da bifurcação carotídea em escaneamento longitudinal. A imagem definida foi congelada e amplificada e cinco pontos mais espessos foram analisados.

Transdutores com angulações delicadas foram utilizados para mostrar claramente as fronteiras íntima-sangue e média-adventícia, ambos perto e longe das paredes das artérias, sempre na parede posterior. Tomou-se por base a referência dos valores que se encontram abaixo de 1,0 mm, como normais; de 1,0 a 1,5mm, espessado ou aterosclerose subclínica; acima de 1,5mm, estenose ou presença de placa aterosclerótica (LORENZ et al., 2006). Em cada imagem, as fronteiras visualizadas íntima-sangue e média-adventícia foram marcadas com um mouse-controlado no segmento definido. A EMI de carótidas foi calculada com uma medida composta (média de 5 sítios), que combinam perto e longe da parede do máximo EMI da artéria carótida comum.

3.9 Análise Estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão ou percentual quando apropriado. Teste de associação de qui-quadrado foi utilizado para verificar associação entre variáveis categóricas independentes. Teste *t* de Student não pareado foi utilizado para comparação de variáveis contínuas, com um intervalo de confiança de 95%. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi realizado também teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk nos testes não paramétricos. O cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% foram utilizados para identificar fatores de risco para aterosclerose. O coeficiente de Pearson foi obtido no teste de correlação de variáveis contínuas. Após correlações bivariadas, os dados foram lançados em modelos de regressão linear para avaliação dos fatores que independentemente dos demais influenciaram significativamente na EMI. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando pacote estatístico SPSS versão 18.0 (Inc., Chicago, IL).

3.10. Aspectos Éticos

O presente trabalho recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Universidade Federal do Ceará com número de protocolo CAAE 18220713.1.0000.5054. Os indivíduos recrutados que decidiram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice).

4. RESULTADOS

Foram recrutados 239 pacientes, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, destes, 192 pacientes concluíram todos os exames, dividindo-os em 92 casos (com doença periodontal) e 100 controles (sem doença periodontal).

A **Tabela 2** ilustra o perfil sociodemográfico dos pacientes atendido nos CEO's. As variáveis sociodemográficas, de acordo com estratificação da população de estudo nos grupos casos (com periodontite) e controles. A média de idade encontrada na população foi de $44 \pm 7,1$ anos (média \pm desvio-padrão, sendo a maioria do sexo feminino (77%), procedente de Fortaleza, capital do Ceará (79%), casado (53%) e trabalhador autônomo (89%). Apresentaram renda familiar com média de $2,16 \pm 2,0$ salários-mínimos e grau de escolaridade com ensino médio (49%). A maioria dos entrevistados não apresentava história familiar de hipertensão arterial sistêmica (88%) e não faziam consumo de bebida alcoólica (63%). Não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis estudadas, sugerindo que a população é homogênea em relação as características sociodemográficas.

Tabela 2. Perfil sociodemográfico da população de pacientes recrutados pelo estudo atendidos nos CEOs do Ceará, no período de 2014-2017.

| | Total | Controle | Caso | p |
|----------------------|----------|----------|---------|--------------|
| Idade | | | | |
| Até 45 anos | 102 (58) | 57 (60) | 45 (56) | 0,616 |
| Mais de 45 anos | 73 (42) | 38 (40) | 35 (44) | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 41 (22) | 19 (19) | 22 (25) | 0,335 |
| Feminino | 144 (78) | 79 (81) | 65 (75) | |
| Procedência | | | | |
| Capital | 131 (78) | 70 (78) | 61 (79) | 0,821 |
| Interior | 36 (22) | 20 (22) | 16 (21) | |
| Estado civil | | | | |
| Casado | 89 (53) | 47 (52) | 42 (55) | 0,377 |
| Solteiro | 58 (35) | 29 (32) | 29 (38) | |
| Divorciado | 14 (8) | 9 (10) | 5 (6) | |
| Viúvo | 6 (4) | 5 (6) | 1 (1) | |
| Ocupação | | | | |
| Funcionário | 15 (9) | 14 (16) | 1 (1) | 0,001 |
| Trabalhador autônomo | 152 (91) | 76 (84) | 76 (99) | |
| Escolaridade | | | | |
| 1º grau incompleto | 36 (22) | 18 (20) | 18 (23) | 0,415 |
| 1º grau completo | 25 (15) | 11 (12) | 14 (18) | |
| 2º grau incompleto | 13 (8) | 5 (6) | 8 (10) | |
| 2º grau completo | 70 (42) | 41 (46) | 29 (38) | |
| Graduação | 17 (10) | 12 (13) | 5 (6) | |

| | | | | |
|---------------------------|----------|---------|---------|-------|
| Outros | 6 (4) | 3 (3) | 3 (4) | |
| Renda familiar | | | | |
| Até 2 s.m. | 122 (73) | 63 (70) | 59 (78) | 0,267 |
| Mais de 2 s.m. | 44 (27) | 27 (30) | 17 (22) | |
| DM2 | | | | |
| Sim | 5 (3) | 2 (2) | 3 (4) | 0,661 |
| Não | 161 (97) | 88 (98) | 73 (96) | |
| DM2 familiar | | | | |
| Sim | 94 (57) | 53 (59) | 41 (54) | 0,522 |
| Não | 72 (43) | 37 (41) | 35 (46) | |
| HAS | | | | |
| Sim | 21 (13) | 15 (17) | 6 (8) | 0,105 |
| Não | 145 (87) | 75 (83) | 70 (92) | |
| HAS familiar | | | | |
| Sim | 111 (67) | 61 (68) | 50 (66) | 0,786 |
| Não | 55 (33) | 29 (32) | 26 (34) | |
| Fumante | | | | |
| Não | 142 (86) | 79 (88) | 63 (83) | 0,363 |
| Ex-fumante | 23 (14) | 10 (11) | 13 (17) | |
| Fumante passivo | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) | |
| Álcool | | | | |
| Não | 115 (69) | 63 (70) | 52 (68) | 0,510 |
| Deixei de beber | 5 (3) | 2 (2) | 3 (4) | |
| Sim, raramente | 30 (18) | 18 (20) | 12 (16) | |
| Sim, nos finais de semana | 14 (8) | 7 (8) | 7 (9) | |
| Sim, frequentemente | 2 (1) | 0 (0) | 2 (3) | |

Nota: #análises feitas por teste de qui-quadrado

Em relação aos dados da avaliação odontológica, não foi identificada diferença estatística entre casos e controles na análise da maioria das variáveis estudadas (sangramento e dor da gengiva, sensibilidade dentária, realização de tratamento ortodôntico, remoção de lesão na boca, histórico familiar de doença periodontal, frequência de escovação e uso de enxaguante bucal), entretanto, foi identificada diferença estatística em relação à mobilidade dos dentes, sendo que 38% dos casos relataram ter mobilidade dentária, enquanto apenas 15% dos controles referiram apresentar este sintoma, com $p < 0,001$ (**Tabela 3**).

Entre os casos, 52% relataram ter sangramento na gengiva, enquanto que 41% dos controles mencionaram sofrer sangramentos. A maioria da população não relatou dor na gengiva (71% casos e 79% controles), apresentavam sensibilidade nos dentes (73% casos e 72% controles), não fizeram tratamento ortodôntico prévio (69% casos e 64% controles), não removeram lesão na boca (91% tanto de casos como controles), não tinham familiares com doença periodontal (80% tanto de casos como controles), com

frequência de escovação referida como 'às vezes' (56% casos e 48% controles) e frequentemente bochecham alguma substância para higiene bucal (54% casos e 51% controles).

Tabela 3. Comparação da avaliação odontológica entre o grupo com doença periodontal e os controles atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| Variáveis odontológicas | Controle (n=100) n (%) | Periodontite (n=92) n (%) | p [#] |
|--|---------------------------|------------------------------|----------------|
| Sangramento da gengiva | | | |
| Sim | 39 (41) | 46 (52) | 0,148 |
| Não | 56 (59) | 43 (48) | |
| Dor nas gengivas | | | |
| Sim | 20 (21) | 26 (29) | 0,201 |
| Não | 75 (79) | 63 (71) | |
| Mobilidade dos dentes | | | |
| Sim | 14 (15) | 34 (38) | <0,001 |
| Não | 82 (85) | 55 (62) | |
| Sensibilidade nos dentes | | | |
| Sim | 69 (72) | 65 (73) | 0,860 |
| Não | 27 (28) | 24 (27) | |
| Realizou tratamento ortodôntico | | | |
| Sim | 35 (36) | 28 (31) | 0,474 |
| Não | 61 (64) | 61 (69) | |
| Removeu alguma lesão na boca | | | |
| Sim | 9 (9) | 8 (9) | 0,947 |
| Não | 87 (91) | 80 (91) | |
| Familiar com doença periodontal | | | |
| Sim | 19 (20) | 18 (20) | 0,911 |
| Não | 77 (80) | 70 (80) | |
| Frequência de escovação diária | | | |
| Sempre | 9 (9) | 8 (10) | 0,760 |
| Frequentemente | 34 (36) | 25 (30) | |
| Às vezes | 46 (48) | 47 (56) | |
| Nunca | 6 (6) | 4 (5) | |
| Bochecha algum enxaguante bucal | | | |
| Sempre | 47 (49) | 35 (41) | 0,154 |
| Frequentemente | 48 (51) | 46 (54) | |
| Às vezes | 0 (0) | 3 (4) | |
| Nunca | 0 (0) | 1 (1) | |

Nota: [#]análises feitas por teste de qui-quadrado.

A **tabela 4** mostra a frequência dos alelos da *IL-1RN*. Notar a frequência dos alelos selvagens (L) e o alelo curto*2 dos genótipos. Não houve diferença estatística entre os grupos. O alelo L foi o alelo mais frequente com 75% na população total, 77% nos controles e 72,5% nos casos com periodontite. O alelo *2 teve uma prevalência de 25% na população total, 23% no grupo controle, sendo mais prevalente no grupo com periodontite com 27,5%, contudo sem diferença estatística.

Tabela 4. Frequência dos alelos e genótipos da *IL-1RN* dos pacientes atendidos CEOs, no período de 2014-2017

| | Pop. total | Controle | Periodontite | P |
|---|------------|----------|--------------|-------|
| Frequência alélica (<i>IL-1RN</i>) | | | | |
| L | 189 (75) | 102 (77) | 87 (72,5) | 0,772 |
| *2 | 63 (25) | 30 (23) | 33 (27,5) | 0,251 |
| Genótipos | | | | |
| L/L | 72 (57) | 40 (61) | 32 (53) | 0,410 |
| L/*2 | 45 (36) | 22 (33) | 23 (38) | 0,559 |
| *2/*2 | 9 (7) | 4 (6) | 5 (8) | 0,622 |

Nota: #análises feitas por teste de qui-quadrado.

A **tabela 5** exibe análise multivariada mostrando que a presença de mobilidade dentária é significativamente superior nos pacientes com doença periodontal independente dos demais fatores clínicos e genéticos estudados.

Tabela 5. Análise multivariada da influência de fatores clínicos e genéticos na prevalência de doença periodontal em pacientes atendidos CEOs, no período de 2014-2017

| | p-Valor | OR Ajustada | IC 95% | |
|---|--------------|-------------|-------------|--------------|
| Frequência alélica (<i>IL-1RN</i>) | | | | |
| L | 0,375 | - | - | - |
| *2 | 0,200 | - | - | - |
| Sangramento da gengiva | 0,081 | - | - | - |
| Dor nas gengivas | 0,506 | - | - | - |
| Mobilidade dos dentes | 0,008 | 3,96 | 1,43 | 10,98 |
| Sensibilidade nos dentes | 0,234 | - | - | - |
| Realizou tratamento ortodôntico | 0,316 | - | - | - |
| Removeu alguma lesão na boca | 0,428 | - | - | - |
| Frequência de escovação diária | 1,000 | - | - | - |
| Bochecha algum enxaguante bucal | 1,000 | - | - | - |

Nota: #análises feitas por regressão logística multinomial.

A **tabela 6** ilustra que houve uma prevalência população alta de excesso de peso (67% e 63% nos casos e controles, respectivamente), considerando a classificação do estado nutricional de acordo com os valores de índice de massa corporal (IMC). Os grupos controles e casos apresentaram média de IMC em torno de 27 kg/m², incluído na classificação de sobrepeso para adultos (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²).

Em relação à circunferência de cintura (CC), tanto o grupo controle e como grupo caso apresentou risco elevado (24% e 27%, respectivamente) e muito elevado (37% e 31%, respectivamente), sendo que 42% dos controles e 39% dos casos não apresentaram risco segundo esse parâmetro, sem diferença estatística ($p = 0,723$). De acordo com o índice de adiposidade corporal (IAC), foram considerados sobrepesos 29% dos controles e 41% dos casos e considerados obesos 41% dos controles e 40% dos casos, com apenas 30% dos controles e 19% dos casos dentro do adequado (normal), sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,152$).

Tabela 6. Avaliação do perfil nutricional e comparação entre o grupo com doença periodontal e os controles atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| Variáveis antropométricas | Controle (n=100) | Periodontite (n=92) | p |
|---|------------------|---------------------|--------------------|
| Estado nutricional - n (%) | | | |
| Peso adequado | 33 (38) | 25 (33) | 0,551 * |
| Excesso de Peso (Sobrepeso e Obesidade) | 55 (63) | 50 (67) | |
| IMC (média ± DP) | 27 ± 4,6 | 26,9 ± 4,2 | 0,865 [#] |
| CB (média ± DP) | 31 ± 6,3 | 31 ± 6,4 | 0,969 [#] |
| DCT(média ± DP) | 24,6 ± 8,1 | 23,3 ± 8 | 0,335 [#] |
| CC (média ± DP) | 86,1 ± 11,4 | 87,9 ± 12,1 | 0,330 [#] |
| Classificação da CC - n (%) | | | |
| Sem risco | 36 (42) | 28 (39) | 0,723 * |
| Elevado | 23 (27) | 17 (24) | |
| Muito Elevado | 26 (31) | 26 (37) | |
| CQ (média ± DP) | 100,1 ± 8,8 | 100,6 ± 8,6 | 0,684 [#] |
| RCQ (média ± DP) | 0,86 ± 0,1 | 0,87 ± 0,1 | 0,306 [#] |
| Classificação da RCQ - n (%) | | | |
| Sem risco | 44 (52) | 36 (51) | 0,895 * |
| Muito Elevado | 41 (48) | 35 (49) | |
| IAC (média ± DP) | 32,9 ± 6,3 | 32,9 ± 5,3 | 0,953 [#] |
| Classificação do IAC - n (%) | | | |
| Normal | 25 (30) | 13 (19) | 0,152 * |

| | | |
|-----------|---------|---------|
| Sobrepeso | 24 (29) | 29 (41) |
| Obesidade | 34 (41) | 28 (40) |

DP=desvio-padrão; n=valor absoluto; % valor relativo. IMC=índice de massa corpórea; CB=circunferência do braço; DCT=dobra cutânea tricípital; CC=circunferência da cintura; CQ=circunferência do quadril; RCQ=relação cintura-quadril; IAC=índice de adiposidade corpórea.

Nota: #análise feita pelo teste de qui-quadrado; *valor de p pelo teste de *t* de Student

Em relação às análises de avaliação laboratorial dos exames de sangue, não foi possível identificar diferença estatística nos parâmetros analisados na comparação entre os grupos casos e controles (**Tabela 7**).

Tabela 7. Avaliação de marcadores hematológicos e bioquímicos no sangue e comparação entre o grupo com periodontite e os controles atendidos nos CEOs do Ceará, no período de 2014-2017.

| Variáveis bioquímicas | Controle (n=100) (média ± DP) | Periodontite (n=92) (média ± DP) | P* |
|--|---|--|-----------|
| Valores hematológicos | | | |
| Hemácias (milhões/mm ³) | 4,8 ± 0,4 | 4,8 ± 0,4 | 0,935 |
| Hemoglobina (g/dL) | 13,7 ± 1,1 | 13,3 ± 2,2 | 0,326 |
| Hematócrito (%) | 41,7 ± 3,2 | 41,3 ± 3,7 | 0,592 |
| VCM (fL) | 86,7 ± 4 | 85,9 ± 3,9 | 0,363 |
| HCM (pg) | 28,4 ± 1,5 | 28,2 ± 1,3 | 0,513 |
| CHCM (g/dL) | 32,8 ± 0,9 | 32,9 ± 1,1 | 0,660 |
| RDW (%) | 13,3 ± 0,7 | 13,5 ± 1,2 | 0,328 |
| Leucócitos (unidades/mm ³) | 6.591,5 ± 2051,2 | 7.075,7 ± 1880,4 | 0,267 |
| Neutrófilos (%) | 60,6 ± 7,9 | 58,3 ± 9,3 | 0,216 |
| Linfócitos (%) | 31,4 ± 6,7 | 32,2 ± 8,5 | 0,603 |
| Plaquetas (unidades/mm ³) | 274.312,5 ± 56955,4 | 261.645,9 ± 79526,9 | 0,395 |
| Glicose (mg/dL) | 89,4 ± 26,1 | 85,5 ± 12,3 | 0,357 |
| Frações lipídicas | | | |
| C.T. (mg/dL) | 203,8 ± 49,1 | 197,4 ± 39,9 | 0,484 |
| HDL (mg/dL) | 51,8 ± 11 | 48,7 ± 11,5 | 0,173 |
| Triglicérides (mg/dL) | 143,8 ± 85,1 | 150,2 ± 112,9 | 0,747 |
| LDL (mg/dL) | 140,1 ± 128,3 | 120,5 ± 30,4 | 0,328 |
| VLDL (mg/dL) | 28,7 ± 17,3 | 27,9 ± 14,2 | 0,814 |
| Função renal | | | |
| Ureia (mg/dL) | 25,4 ± 6,5 | 25,2 ± 6,6 | 0,849 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,8 ± 0,1 | 0,8 ± 0,2 | 0,742 |
| Função hepática | | | |
| TGO (U/L) | 29,1 ± 12,7 | 27,5 ± 9,4 | 0,484 |
| TGP (U/L) | 25,3 ± 19,6 | 23,4 ± 11,9 | 0,573 |
| Proteínas totais (g/dL) | 7 ± 0,9 | 7,1 ± 1 | 0,527 |
| Albumina (g/dL) | 3,9 ± 0,3 | 3,9 ± 0,3 | 0,662 |
| Globulina (g/dL) | 3 ± 0,7 | 3,2 ± 0,7 | 0,335 |

| | | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-------|
| Rel. Alb/Glob (g/dL) | 1,4 ± 0,3 | 1,3 ± 0,2 | 0,116 |
| Inflamação sistêmica | | | |
| PCRus (mg/dL) | 1 ± 2,4 | 0,9 ± 1,1 | 0,818 |

CT=colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; TGO=transaminase glutâmico-oxalacética; TGP=transaminase glutâmico-pirúvica; Rel. Alb/Glob =relação albumina / globulina PCRus=proteína C reativa ultrasensível. Nota: *valor de p pelo teste de *t* de Student.

Da série vermelha, não foi possível identificar diferença estatística nos biomarcadores analisados (hemácias e hemoglobina), sendo que na população total a média encontrada foi de $4,8 \pm 0,4$ milhões/mm³, naqueles pacientes abaixo de 45 anos e de $4,7 \pm 0,4$ milhões/mm³ naqueles acima de 45 anos (dados não mostrados). A **tabela 8** apresenta os dados dos exames laboratoriais da população estudada total e após estratificação em controles e casos (com periodontite), de acordo com a faixa etária. Houve aumento significativo na glicemia em pacientes de acordo com a faixa etária ($83,25 \pm 8,2$ e $91,98 \pm 27,2$ mg/dL, respectivamente para menores e maiores de 45 anos) na população total ($p=0,022$), contudo a média do parâmetro de glicemia está dentro dos valores de referência normais.

Não houve diferença estatística em todos os parâmetros lipídicos avaliados após estratificação por grupo e faixa etária. Na avaliação do colesterol total, as médias encontradas na população total estão próximas do limite máximo desejável (<200 mg/mL), apresentando $193,91 \pm 36,6$ e $205,26 \pm 51,5$ mg/dL, em menores e maiores de 45 anos, respectivamente. Os valores de LDL-c se encontraram na faixa desejável para adultos (entre 100 e 129 mg/dL) para os grupos e faixas etárias estudadas, enquanto o HDL apresentou médias abaixo do desejável (<60 mg/dL) para todos os grupos e faixas etárias e os triglicerídeos próximos do limítrofe (>150 mg/dL), principalmente considerando o grupo com periodontite acima de 45 anos, ainda que sem diferença estatística. Não houve diferença estatística em relação a PCRus em todas as condições estudadas.

Tabela 8. Avaliação laboratorial dos parâmetros hematológicos e metabólicos na população total e em cada grupo estudado, estratificado pela idade (< 45 anos ou >= 45 anos) entre o grupo com doença periodontal e os controles atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|-----------------------------|-----------------|----------------|--------------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|-------|
| | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | P | <45 anos | >= 45 anos | p |
| Glicose (mg/dL) | 83,25 ± 8,2 | 91,98 ± 27,2 | 0,022 | 83,1 ± 7,1 | 93,17 ± 33,8 | 0,124 | 83,33 ± 9,5 | 92,15 ± 21,5 | 0,058 |
| Frações lipídicas | | | | | | | | | |
| C. T. (mg/dL) | 193,91 ± 36,6 | 205,36 ± 51,5 | 0,179 | 190,41 ± 34,5 | 214,79 ± 62,4 | 0,078 | 197,26 ± 39,6 | 195,54 ± 41 | 0,877 |
| HDL (mg/dL) | 49,28 ± 11,5 | 51,23 ± 12,3 | 0,394 | 51,28 ± 11,5 | 52,17 ± 10,6 | 0,773 | 47,33 ± 11,6 | 49,31 ± 12 | 0,545 |
| Triglicérides (mg/dL) | 157,72 ± 142,8 | 149,62 ± 112,8 | 0,743 | 131,86 ± 81,3 | 143,71 ± 87,6 | 0,612 | 143,91 ± 70,5 | 157,08 ± 138 | 0,662 |
| LDL(mg/dL) | 115,44 ± 32,9 | 125,9 ± 39,4 | 0,138 | 112,96 ± 32,7 | 133,88 ± 48,4 | 0,067 | 119,14 ± 33,7 | 117,64 ± 28,6 | 0,867 |
| VLDL(mg/dL) | 28,31 ± 16,4 | 28,22 ± 16 | 0,977 | 26,09 ± 16,5 | 28,74 ± 17,5 | 0,577 | 29,14 ± 14,6 | 27,69 ± 15,1 | 0,733 |
| Índice aterogênico | | | | | | | | | |
| Castelli 1 | 4,04 ± 1,12 | 4,01 ± 1,11 | 0,890 | 4,04 ± 1,22 | 4,02 ± 1,26 | 0,677 | 4,18 ± 1,32 | 4,10 ± 1,14 | 0,763 |
| Castelli 2 | 2,44 ± 0,97 | 2,38 ± 1,02 | 0,801 | 2,43 ± 0,97 | 2,37 ± 1,04 | 0,569 | 2,42 ± 1,09 | 2,42 ± 0,98 | 0,863 |
| IAP | 0,40 ± 0,25 | 0,43 ± 0,29 | 0,712 | 0,42 ± 0,25 | 0,41 ± 0,34 | 0,934 | 0,41 ± 0,31 | 0,40 ± 0,26 | 0,870 |
| Função hepática | | | | | | | | | |
| TGO (U/L) | 28,46 ± 12,9 | 28,29 ± 9,2 | 0,938 | 28,79 ± 15,2 | 27,46 ± 9,4 | 0,709 | 28,26 ± 10,4 | 28,5 ± 8,9 | 0,929 |
| TGP (U/L) | 25,58 ± 19,2 | 24,48 ± 13,8 | 0,734 | 26,14 ± 23,4 | 23,21 ± 14,8 | 0,598 | 25,33 ± 14 | 24,96 ± 12,7 | 0,92 |
| Proteínas totais (g/dL) | 7,11 ± 0,9 | 7,05 ± 1 | 0,724 | 7,19 ± 0,7 | 6,72 ± 1 | 0,05 | 7,02 ± 1,1 | 7,29 ± 0,9 | 0,339 |
| Albumina (g/dL) | 3,95 ± 0,3 | 3,92 ± 0,3 | 0,593 | 3,98 ± 0,2 | 3,88 ± 0,4 | 0,228 | 3,92 ± 0,4 | 3,95 ± 0,3 | 0,762 |
| Globulina (g/dL) | 3,16 ± 0,7 | 3,13 ± 0,8 | 0,811 | 3,21 ± 0,7 | 2,84 ± 0,7 | 0,06 | 3,1 ± 0,8 | 3,34 ± 0,8 | 0,28 |
| Rel.Alb.Glob (g/dL) | 1,3 ± 0,2 | 1,32 ± 0,3 | 0,648 | 1,29 ± 0,3 | 1,43 ± 0,3 | 0,071 | 1,31 ± 0,2 | 1,24 ± 0,3 | 0,325 |
| Inflamação sistêmica | | | | | | | | | |
| PCRus (mg/dL) | 1,13 ± 2,4 | 0,78 ± 1,1 | 0,345 | 1,46 ± 3,3 | 0,46 ± 0,4 | 0,157 | 0,79 ± 0,8 | 1,04 ± 1,3 | 0,428 |

Dados expressos como média ± desvio padrão. Rel. Alb/Glob = relação albumina / globulina CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; IAP = índice aterogênico do plasma PCRus = proteína C reativa ultrasensível; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = transaminase glutâmico-pirúvica; Ptn = proteína. Valores de referência normais: glicose (70-99mg/dL); C.T < 200 mg/dL; HDL > 60mg/dL; Triglicérides < 150 mg/dL; LDL < 130 mg/dL; VLDL < 30 mg/dL; IAP < 0,11 Castelli 1 (H < 4,9; M < 4,3) Castelli 2 (H < 3,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina (3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob. > 1; PCR < 3mg/dL. Nota; H=homens; M=mulheres.

Dos cinco alelos polimórficos da *IL-1RN*, o alelo 2 é classificado como preditor de processo inflamatório. A **tabela 9** mostra os valores dos parâmetros metabólicos (glicemia, frações lipídicas, funções renal e hepática e PCRus, esse último como marcador de inflamação sistêmica) de risco cardiovascular dos pacientes estratificando com e sem a presença do alelo 2. A glicemia dos portadores do alelo 2 mostrou diferença estatisticamente significativa quando comparado aos não portadores do alelo 2 tanto na população total ($82,25 \pm 7,88$ vs $105,7 \pm 39,82$, respectivamente, $p=0,007$) e no grupo com periodontite ($80 \pm 6,71$ vs $104,64 \pm 27,66$, respectivamente, $p= 0,009$). Contudo, os valores de glicemia para todos os grupos estavam dentro dos valores de referência para adultos.

Além disso, os portadores do alelo 2 apresentaram os níveis de hemoglobina ($13,86 \pm 0,87$ g/dL) mais elevados quando comparado com os não portadores ($12,9 \pm 0,72$ g/dL) no grupo controle ($p=0,027$). As demais variáveis se mantiveram em níveis séricos normais. Não foi identificada anemia em nenhum dos grupos estudados.

Tabela 9. Avaliação laboratorial dos parâmetros metabólicos na população total e em cada grupo estudado, grupos com doença periodontal e controles de acordo com a presença ou não do alelo 2 de *IL-1RN* em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|--------------|
| | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | p | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | p | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | p |
| Glicose (mg/dL) | 105,7 ± 39,82 | 82,25 ± 7,88 | 0,007 | 107 ± 52,97 | 84,15 ± 8,53 | 0,139 | 104,64 ± 27,66 | 80 ± 6,71 | 0,009 |
| Frações lipídicas | | | | | | | | | |
| C T(mg/dL) | 206,4 ± 45,25 | 207,92 ± 59,17 | 0,926 | 214,44 ± 44,31 | 223,23 ± 74,8 | 0,756 | 199,82 ± 47,05 | 189,82 ± 25,96 | 0,544 |
| HDL(mg/dL) | 50,8 ± 10,36 | 52,83 ± 11,81 | 0,551 | 51 ± 8,03 | 53,23 ± 12,5 | 0,643 | 50,64 ± 12,34 | 52,36 ± 11,52 | 0,738 |
| Triglicérides (mg/dL) | 174,55 ± 150,3 | 138,67 ± 87,29 | 0,329 | 150,44 ± 62,92 | 150,54 ± 105,09 | 0,998 | 194,27 ± 196,99 | 124,64 ± 62,22 | 0,277 |
| LDL(mg/dL) | 125,11 ± 32,29 | 127,35 ± 46,2 | 0,861 | 133,36 ± 37,39 | 139,89 ± 57,4 | 0,768 | 116,87 ± 25,78 | 112,53 ± 22,56 | 0,693 |
| VLDL(mg/dL) | 30,33 ± 15,16 | 27,73 ± 17,46 | 0,616 | 30,09 ± 12,58 | 30,11 ± 21,02 | 0,998 | 30,58 ± 18,16 | 24,93 ± 12,44 | 0,421 |
| Índices aterogênicos | | | | | | | | | |
| Castelli 1 | 4,04 ± 1,17 | 4,13 ± 1,00 | 0,710 | 4,06 ± 1,27 | 4,20 ± 0,95 | 0,688 | 4,03 ± 1,14 | 3,78 ± 1,34 | 0,717 |
| Castelli 2 | 2,39 ± 1,06 | 2,49 ± 0,71 | 0,622 | 2,51 ± 1,06 | 2,55 ± 0,71 | 0,900 | 2,35 ± 1,07 | 2,26 ± 0,86 | 0,845 |
| IAP | 0,40 ± 0,28 | 0,40 ± 0,29 | 0,880 | 0,40 ± 0,24 | 0,41 ± 0,30 | 0,918 | 0,39 ± 0,32 | 0,36 ± 0,29 | 0,907 |
| Função hepática | | | | | | | | | |
| TGO (U/L) | 29,5 ± 11,69 | 27,83 ± 7,41 | 0,569 | 29,56 ± 13,52 | 26,23 ± 6,51 | 0,449 | 29,45 ± 10,64 | 29,73 ± 8,25 | 0,947 |
| TGP (U/L) | 24,35 ± 13,85 | 24,83 ± 14,81 | 0,912 | 24,78 ± 16,95 | 23,31 ± 14,68 | 0,830 | 24 ± 11,58 | 26,64 ± 15,46 | 0,656 |
| Prot. _totais (g/dL) | 6,97 ± 0,96 | 6,95 ± 0,86 | 0,942 | 6,47 ± 0,63 | 6,83 ± 0,93 | 0,322 | 7,38 ± 1 | 7,09 ± 0,78 | 0,455 |
| Albumina (g/dL) | 3,95 ± 0,31 | 3,89 ± 0,28 | 0,487 | 3,9 ± 0,27 | 3,89 ± 0,37 | 0,958 | 3,99 ± 0,34 | 3,88 ± 0,16 | 0,346 |
| Globulina (g/dL) | 3,02 ± 0,83 | 3,06 ± 0,7 | 0,838 | 2,57 ± 0,5 | 2,94 ± 0,7 | 0,189 | 3,38 ± 0,88 | 3,21 ± 0,71 | 0,616 |
| Rel Alb/Glob (g/dL) | 1,39 ± 0,34 | 1,33 ± 0,27 | 0,477 | 1,56 ± 0,24 | 1,38 ± 0,29 | 0,156 | 1,26 ± 0,36 | 1,26 ± 0,24 | 0,989 |
| Inflamação sistêmica | | | | | | | | | |
| PCRus (g/dL) | 0,68 ± 1,1 | 0,66 ± 0,75 | 0,921 | 0,39 ± 0,35 | 0,54 ± 0,53 | 0,478 | 0,9 ± 1,4 | 0,8 ± 0,96 | 0,838 |

Dados expressos como média±desvio padrão. Rel. Alb/Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma PCRus=proteína C reativa ultrassensível;TGO=transaminase glutâmico-oxalacética;TGP=transaminase glutâmico-pirúvica;Ptn=proteína. Valores de referência normais: glicose (70-99mg/dL); C.T<200 mg/dL; HDL > 60mg/dL; Triglicérides < 150 mg/dL; LDL <130 mg/dL; VLDL < 30 mg/dL; IAP < 0,11 Castelli 1 (H< 4,9; M < 4,3) Castelli 2 (H< 3,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina (3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L) Rel. Alb/Glob. >1; PCR < 3mg/dL. H=homens; M=mulheres.

Confrontando os valores recomendados para os fatores de risco cardiovascular na **tabela 10**, na população total e no grupo com periodontite, foi observada maior frequência de sujeitos com glicemia elevada (>100 mg/dL) na faixa etária acima de 45 anos quando comparado com indivíduos abaixo de 45 anos (população total: $p = 0,003$ e grupo com periodontite: $p = 0,03$, respectivamente). Não houve diferença estatística nos outros parâmetros analisados. Apesar de não haver diferença estatística significativa entre os grupos estudados, identificou-se alta prevalência de pacientes que apresentaram PCRus elevado, sendo mais da metade dos pacientes com idades menores de 45 anos, tanto na população total, nos controles e nos pacientes com doença periodontal. Ademais, praticamente $1/3$ dos pacientes em todos os grupos estudados apresentaram níveis elevados (acima do limite desejável) de quase todas frações lipídicas avaliadas (CT, triglicérides, LDL e VLDL), independente da faixa etária, embora sem diferença estatística.

Tabela 10. Frequência dos sujeitos em relação aos valores de referência de fatores de risco cardiovascular na população total e grupos controle e com periodontite (< 45 anos ou >= 45 anos) atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População total | | p | Controle | | p | Periodontite | | P# |
|--------------------------|-----------------|------------|--------------|----------|------------|-------|--------------|------------|--------------|
| | <45 anos | >= 45 anos | | <45 anos | >= 45 anos | | <45 anos | >= 45 anos | |
| Plaquetas_ref | | | | | | | | | |
| >266 mil | 27 (53) | 17 (41) | | 13 (50) | 9 (45) | | 13 (54) | 7 (39) | 0,327 |
| Glicemia_Ref | | | | | | | | | |
| Normal | 132 (100) | 100 (93) | 0,003 | 56 (100) | 43 (93) | 0,052 | 57 (100) | 46 (92) | 0,030 |
| Aumentada | 0 (0) | 7 (7) | | 0 (0) | 3 (7) | | 0 (0) | 4 (8) | |
| C. T. Ref | | | | | | | | | |
| Normal | 30 (53) | 30 (57) | 0,676 | 15 (52) | 13 (54) | 0,859 | 15 (56) | 17 (65) | 0,465 |
| Alto | 27 (47) | 23 (43) | | 14 (48) | 11 (46) | | 12 (44) | 9 (35) | |
| HDL_ref | | | | | | | | | |
| Normal | 50 (88) | 49 (92) | 0,408 | 27 (93) | 23 (96) | 0,669 | 22 (81) | 23 (88) | 0,478 |
| Baixo | 7 (12) | 4 (8) | | 2 (7) | 1 (4) | | 5 (19) | 3 (12) | |
| Triglicerides_Ref | | | | | | | | | |
| Normal | 38 (67) | 34 (64) | 0,782 | 20 (69) | 14 (58) | 0,422 | 18 (67) | 18 (69) | 0,842 |
| Elevado | 19 (33) | 19 (36) | | 9 (31) | 10 (42) | | 9 (33) | 8 (31) | |
| LDL_Ref | | | | | | | | | |
| Normal | 38 (68) | 33 (65) | 0,730 | 20 (69) | 13 (54) | 0,269 | 17 (65) | 18 (75) | 0,459 |
| Elevado | 18 (32) | 18 (35) | | 9 (31) | 11 (46) | | 9 (35) | 6 (25) | |
| VLDL_ref | | | | | | | | | |
| Normal | 38 (70) | 32 (64) | 0,489 | 21 (75) | 14 (58) | 0,202 | 17 (68) | 17 (71) | 0,830 |
| Elevado | 16 (30) | 18 (36) | | 7 (25) | 10 (42) | | 8 (32) | 7 (29) | |
| PCR_Ref | | | | | | | | | |
| Normal | 22 (42) | 29 (57) | 0,140 | 11 (41) | 14 (61) | 0,156 | 11 (46) | 14 (54) | 0,571 |
| Elevado | 30 (58) | 22 (43) | | 16 (59) | 9 (39) | | 13 (54) | 12 (46) | |

Dados expressos como contagem absoluta e porcentagem entre parêntesis. Glicemia aumentada: > 100mg/dL; CT aumentado >200mg/Dl; HDL baixo < 40mg/dL; LDL > 130mg/dL; VLDL > 40mg/dL; PCRus elevado >3 mg/dL. # valor de p após análises com teste qui-quadrado.

Em relação às variáveis antropométricas utilizadas para avaliação do risco cardiovascular, os valores médios de índice de massa corporal (IMC) da população total e nos grupos estudados, independente da faixa etária, mostraram faixa de sobrepeso para indivíduos adultos (25 a 29,99 kg/m²), sem diferença estatística, conforme descrito na **tabela 11**. Vale reforçar novamente que mais de 60% dos indivíduos, independente da faixa etária e do grupo estudado, apresentavam-se com sobrepeso.

A frequência de sujeitos com risco elevado da razão cintura:quadril (RCQ) foi significativamente maior na faixa etária de mais 45 anos (63%) em comparação com menos de 45 de anos (38%) no grupo com doença periodontal ($p = 0,028$). Além disso, a média dos valores de RCQ foi significativamente maior nos indivíduos acima de 45 anos na população total ($0,89 \pm 0,13$ vs. $0,85 \pm 0,08$), $p=0,042$.

A frequência de indivíduos com risco elevado da circunferência da cintura (CC) foi maior na faixa etária de mais 45 anos (72%) em comparação com menos de 45 de anos (51%) no grupo com doença periodontal ($p = 0,050$), atingindo o limiar de significância. Vale também enfatizar que no parâmetro CC mais de 50% dos indivíduos estavam acima do valor de referência normal independente da faixa etária e grupo estudado, sendo que os indivíduos do grupo com periodontite e acima de 45 anos apresentaram maior frequência de todos os grupos, com 72% de sujeitos acima do CC normal.

Tabela 11. Frequência dos sujeitos em relação aos valores de referência e valores médios dos parâmetros antropométricos de risco cardiovascular na população total e grupos controle e com periodontite (< 45 anos ou >= 45 anos) atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População Total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|-------------------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|--------------|
| | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | p |
| IMC (Kg/m²) | 26,69 ± 4,6 | 27,54 ± 4,56 | 0,192 | 27,16 ± 4,75 | 27,63 ± 5,34 | 0,661 | 26,06 ± 3,62 | 27,5 ± 4,08 | 0,091 |
| CC (cm) | 86,32 ± 11,37 | 89,75 ± 17,48 | 0,109 | 85,98 ± 11,48 | 90,07 ± 22,85 | 0,281 | 86,46 ± 10,77 | 89,79 ± 12,07 | 0,191 |
| CQ (cm) | 100,9 ± 8,92 | 101,08 ± 8,94 | 0,889 | 100,62 ± 8,91 | 101,39 ± 10 | 0,705 | 100,48 ± 8,1 | 100,65 ± 8,27 | 0,926 |
| RCQ | 0,85 ± 0,08 | 0,89 ± 0,13 | 0,042 | 0,85 ± 0,08 | 0,88 ± 0,16 | 0,259 | 0,86 ± 0,07 | 0,89 ± 0,09 | 0,090 |
| IMC: | | | | | | | | | |
| Normal | 38 (38) | 29 (31) | 0,250 | 17 (35) | 16 (38) | 0,792 | 16 (40) | 12 (26) | 0,170 |
| Sobrepeso | 61 (62) | 66 (69) | | 31 (65) | 26 (62) | | 24 (60) | 34 (74) | |
| CC | | | | | | | | | |
| Sem Risco | 44 (46) | 30 (33) | 0,072 | 20 (43) | 16 (39) | 0,674 | 19 (49) | 12 (28) | 0,050 |
| Risco elevado | 52 (54) | 61 (67) | | 26 (57) | 25 (61) | | 20 (51) | 31 (72) | |
| RCQ | | | | | | | | | |
| Sem Risco | 55 (58) | 40 (44) | 0,057 | 25 (54) | 20 (49) | 0,604 | 24 (62) | 16 (37) | 0,028 |
| Risco elevado | 40 (42) | 51 (56) | | 21 (46) | 21 (51) | | 15 (38) | 27 (63) | |

Dados expressos como média±desvio padrão e como contagem absoluta e porcentagem entre parêntesis. IMC =índice de massa corpórea; CC=circunferência da cintura; RCQ =relação cintura-quadril; CQ=circunferência do quadril. Valores de referência: IMC elevado >30kg/m²; CC risco elevado (> 102cm); RCQ(>1,0).

Ao se estratificar os grupos controle e caso, utilizando a presença ou não do alelo 2 da *IL-1RN* acima de 45 anos na população estudada, não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros referentes à composição antropométrica (IMC, CC, CQ e RCQ), tanto na avaliação das frequências de indivíduos como em relação aos valores de referência quanto às médias desses parâmetros (**tabela12**).

Tabela 12. Frequência dos sujeitos em relação aos valores de referência e valores médios dos parâmetros antropométricos de risco cardiovascular na população total e grupos controle e com periodontite (≥ 45 anos), com ou sem a presença do alelo 2 da *IL-1RN* atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|-------|
| | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | P | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | P | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | P |
| IMC (Kg/m²) | 26,83 ± 4,68 | 27,4 ± 4,37 | 0,635 | 26,2 ± 6,06 | 26,65 ± 4,39 | 0,822 | 27,23 ± 3,73 | 28,31 ± 4,32 | 0,466 |
| CC (cm) | 87,82 ± 13,03 | 86,75 ± 9,86 | 0,725 | 84,5 ± 12,15 | 84,24 ± 9 | 0,949 | 89,9 ± 13,5 | 89,81 ± 10,3 | 0,983 |
| CQ (cm) | 101,37 ± 7,84 | 100,47 ± 8,95 | 0,691 | 101,7 ± 9,14 | 99,12 ± 9,14 | 0,486 | 101,16 ± 7,23 | 102,1 ± 8,75 | 0,748 |
| RCQ | 0,87 ± 0,1 | 0,86 ± 0,07 | 0,944 | 0,83 ± 0,06 | 0,85 ± 0,06 | 0,320 | 0,89 ± 0,12 | 0,88 ± 0,08 | 0,785 |
| IMC: | | | | | | | | | |
| Normal | 8 (31) | 12 (39) | 0,532 | 4 (40) | 8 (47) | 0,722 | 4 (25) | 4 (29) | 0,825 |
| Sobrepeso | 18 (69) | 19 (61) | | 6 (60) | 9 (53) | | 12 (75) | 10 (71) | |
| CC | | | | | | | | | |
| Sem Risco | 10 (40) | 11 (37) | 0,800 | 5 (50) | 7 (44) | 0,756 | 5 (33) | 4 (29) | 0,782 |
| Risco elevado | 15 (60) | 19 (63) | | 5 (50) | 9 (56) | | 10 (67) | 10 (71) | |
| RCQ | | | | | | | | | |
| Sem Risco | 12 (48) | 14 (47) | 0,921 | 7 (70) | 8 (50) | 0,315 | 5 (33) | 6 (43) | 0,597 |
| Risco elevado | 13 (52) | 16 (53) | | 3 (30) | 8 (50) | | 10 (67) | 8 (57) | |

Dados expressos como média±desvio padrão e como contagem absoluta e porcentagem entre parêntesis. IMC=índice de massa corpórea; CC=circunferência da cintura; RCQ=relação cintura-quadril; CQ=circunferência do quadril. Valores de referência: IMC elevado $>30\text{kg/m}^2$; CC risco elevado ($> 102\text{cm}$); RCQ($>1,0$).

De acordo com os achados ultrassonográficos do exame de doppler colorido da artéria carótida comum direita para medição da espessura médio-intimal (EMI) e ramos da artéria carótida comum e da artéria vertebral direitas para medição da velocidade de pico de fluxo sistólico (VPS) e diastólico (VDF), evidenciou-se aumento significativo da EMI da população mais velha (≥ 45 anos), tanto na população total ($p = 0,000$), como nos grupos controle ($p=0,002$) e casos (com periodontite) ($p=0,004$), quando comparado com indivíduos mais jovens (<45 anos). Essa espessura aumentada na faixa etária de ≥ 45 anos, no grupo caso afetou a velocidade de pico sistólico (VPS) da carótida interna, diminuindo a velocidade quando comparado ao grupo mais jovem (< 45 anos), com diferença estatística ($p = 0,039$) entre os valores encontrados ($78,16 \pm 16,62$ vs. $90,41 \pm 23,38$) (**Tabela 13**). Vale salientar que todos os valores de EMI, VPS e VDF estavam dentro dos parâmetros normais.

Tabela 13. Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum direita e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral direitas, avaliados em cada grupo estratificado pela idade (< 45 anos ou >= 45 anos), em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População Total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|----------------------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | p |
| Carótida comum direita | | | | | | | | | |
| EMI (mm) | 0,062 ± 0,012 | 0,077 ± 0,023 | 0,000 | 0,060 ± 0,013 | 0,075 ± 0,022 | 0,002 | 0,064 ± 0,012 | 0,081 ± 0,024 | 0,004 |
| VPS (cm ³ /s) | 88,52 ± 15,03 | 84,09 ± 18,28 | 0,158 | 88,57 ± 17,09 | 87,9 ± 19,59 | 0,888 | 86,71 ± 11,32 | 79,61 ± 16,28 | 0,084 |
| VDF (cm ³ /s) | 27,3 ± 5,97 | 26,36 ± 6,39 | 0,417 | 26,29 ± 6,11 | 26,76 ± 6,31 | 0,768 | 28,03 ± 5,61 | 25,56 ± 6,45 | 0,160 |
| Carótida interna direita | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 81,06 ± 23,31 | 81 ± 15,28 | 0,987 | 81,19 ± 22,9 | 80,33 ± 16,4 | 0,867 | 78,12 ± 24,04 | 81,92 ± 14,48 | 0,504 |
| VDF (cm ³ /s) | 28,23 ± 9,38 | 30,49 ± 9,4 | 0,201 | 25,46 ± 7,77 | 28,92 ± 9,4 | 0,121 | 31,5 ± 10,35 | 31,86 ± 9,25 | 0,900 |
| Carótida externa direita | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 84,91 ± 21,54 | 80,55 ± 27,6 | 0,347 | 81,36 ± 20,42 | 81,67 ± 34,64 | 0,966 | 90,41 ± 23,38 | 78,16 ± 16,62 | 0,039 |
| VDF (cm ³ /s) | 18,59 ± 6,86 | 21,52 ± 14,89 | 0,174 | 18,41 ± 7,2 | 24,63 ± 18,97 | 0,090 | 19,04 ± 6,89 | 17,69 ± 7,16 | 0,507 |
| Artéria vertebral direita | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 47,3 ± 13,63 | 49,85 ± 12,49 | 0,309 | 45,87 ± 10,29 | 51,64 ± 11,73 | 0,047 | 46,49 ± 15,44 | 47,95 ± 13,53 | 0,732 |
| VDF (cm ³ /s) | 17,32 ± 6,16 | 18,02 ± 6,98 | 0,579 | 16,75 ± 5,74 | 17,8 ± 5,88 | 0,486 | 17,28 ± 6,64 | 18,23 ± 8,39 | 0,668 |

Dados expressos como média±desvio padrão. VPS=velocidade de pico sistólico; VDF=velocidade diastólica final; EMI=espessura médio-intimal.

Valores de referência normais: EMI < 1,0 mm; VPS < 125cm³/s; VDF < 40 cm³/s

Ao se estratificar os grupos controle e caso, utilizando a presença ou não do alelo 2 da IL1RN acima de 45 anos na população estudada, não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros referentes aos achados ultrassonográficos do exame de doppler colorido da artéria carótida comum direita para medição da espessura médiointimal (EMI) e ramos da artéria carótida comum e da artéria vertebral direitas para medição da velocidade de pico de fluxo sistólico (VPS) e diastólico (VDF). Entretanto, a VDF (cm^3/s) foi significativamente menor nos sujeitos portadores do alelo 2 da IL-1RN do grupo controle quando comparado aos não portadores desse alelo ($24,37 \pm 6,09$ vs $30,48 \pm 4,77$), $p=0,012$ (**tabela 14**). Vale ressaltar que os valores médios achados para todos parâmetros estavam dentro dos valores de referência normais para indivíduos adultos.

Tabela 14. Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum direita e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral direitas, de acordo com a presença ou não do alelo 2 de *IL-1RN* em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017

| | População total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|-------|
| | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | P | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | P | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | P |
| | | | | | | | | | |
| Carótida comum direita | | | | | | | | | |
| EMI (mm) | 0,081 ± 0,020 | 0,074 ± 0,026 | 0,292 | 0,083 ± 0,017 | 0,072 ± 0,026 | 0,247 | 0,081 ± 0,023 | 0,079 ± 0,027 | 0,854 |
| VPS (cm ³ /s) | 83,73 ± 22,26 | 81,52 ± 12,8 | 0,659 | 94,75 ± 25,4 | 81,74 ± 13,31 | 0,091 | 75,25 ± 15,68 | 81,17 ± 12,6 | 0,325 |
| VDF (cm ³ /s) | 27,3 ± 6,27 | 24,91 ± 6,29 | 0,183 | 30,48 ± 4,77 | 24,37 ± 6,09 | 0,012 | 24,85 ± 6,33 | 25,75 ± 6,81 | 0,740 |
| Carótida interna direita | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 80,87 ± 14,74 | 81,79 ± 16,7 | 0,838 | 79,9 ± 13,98 | 81,11 ± 18,6 | 0,860 | 81,62 ± 15,82 | 82,85 ± 14,06 | 0,845 |
| VDF (cm ³ /s) | 30,9 ± 11,38 | 30,02 ± 8 | 0,747 | 29,47 ± 12,4 | 28,62 ± 8,09 | 0,831 | 32 ± 10,91 | 32,18 ± 7,71 | 0,964 |
| Carótida externa direita | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 80,1 ± 16,44 | 79,75 ± 35,65 | 0,966 | 77,71 ± 16,21 | 84,36 ± 43,95 | 0,651 | 81,93 ± 17,03 | 72,63 ± 15,76 | 0,182 |
| VDF (cm ³ /s) | 18,36 ± 5,73 | 23,77 ± 19,69 | 0,209 | 17,75 ± 5,29 | 29,66 ± 23,27 | 0,126 | 18,83 ± 6,22 | 14,67 ± 5,56 | 0,101 |
| Artéria vertebral direita | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 49,42 ± 11,11 | 49,6 ± 13,88 | 0,962 | 53,43 ± 9,7 | 50,04 ± 12,65 | 0,490 | 46,42 ± 11,54 | 48,86 ± 16,48 | 0,687 |
| VDF (cm ³ /s) | 17,23 ± 5,21 | 18,85 ± 8,34 | 0,442 | 17,56 ± 5,03 | 18,26 ± 6,28 | 0,776 | 16,99 ± 5,54 | 19,85 ± 11,37 | 0,450 |

Dados expressos como média±desvio padrão. VPS (velocidade de pico sistólico); VDF (velocidade diastólica final); EMI (espessura médio-intimal)

Valores de referências normais: EMI < 1,0 mm; VPS < 125cm³/s; VDF < 40 cm³/s

Analisando os achados do doppler colorido da carótida comum esquerda, houve diferença estatística entre as espessuras da camada íntima média (mm), quando comparados por faixa etária a amostra total (<45 anos: $0,059 \pm 0,014$ mm; e ≥ 45 anos: $0,076 \pm 0,031$; $p=0,000$) e o grupo controle (<45 anos: $0,058 \pm 0,011$ mm; e ≥ 45 anos: $0,076 \pm 0,024$; $p=0,000$). No grupo caso, com doença periodontal, não foi possível identificar diferença estatística entre os valores encontrados, assim como não houve impacto nas velocidades de picos nas demais variáveis (**Tabela 15**).

Tabela 15. Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum esquerda e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral esquerda, avaliados em cada grupo estratificado pela idade (< 45 anos ou >= 45 anos), em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017.

| | População Total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------|
| | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | p | <45 anos | >= 45 anos | p |
| Carótida comum esquerda | | | | | | | | | |
| EMI (mm) | 0,059 ± 0,014 | 0,076 ± 0,031 | 0,000 | 0,058 ± 0,011 | 0,076 ± 0,024 | 0,000 | 0,063 ± 0,013 | 0,077 ± 0,039 | 0,120 |
| VPS (cm ³ /s) | 91,98 ± 17,61 | 87,33 ± 20,84 | 0,199 | 94,61 ± 20,74 | 85,68 ± 22,16 | 0,109 | 87,19 ± 12,13 | 88,77 ± 19,81 | 0,739 |
| VDF (cm ³ /s) | 26,82 ± 14,7 | 25,96 ± 6,64 | 0,694 | 24,93 ± 6,06 | 24,05 ± 6,07 | 0,575 | 29,11 ± 21,98 | 27,98 ± 6,83 | 0,806 |
| Carótida interna esquerda | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 74,71 ± 20,46 | 78,95 ± 16,63 | 0,229 | 73,11 ± 18,74 | 74,21 ± 16,18 | 0,807 | 77,16 ± 20,47 | 83,61 ± 15,78 | 0,221 |
| VDF (cm ³ /s) | 27,98 ± 10,51 | 29,98 ± 9,67 | 0,293 | 24,1 ± 8,15 | 26,73 ± 9,33 | 0,243 | 31,76 ± 11,63 | 33,47 ± 9,02 | 0,567 |
| Carótida externa esquerda | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 78,19 ± 31,31 | 72,67 ± 18,6 | 0,259 | 73,04 ± 20,97 | 70,51 ± 17,96 | 0,617 | 83,04 ± 41,29 | 74,19 ± 19,23 | 0,338 |
| VDF (cm ³ /s) | 18,04 ± 7,06 | 15,97 ± 6,55 | 0,109 | 17,53 ± 7,06 | 15,59 ± 5,13 | 0,229 | 18,88 ± 7,38 | 16,24 ± 8,06 | 0,238 |
| Artéria vertebral esquerda | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 47,74 ± 13,5 | 45,89 ± 13,75 | 0,478 | 48,68 ± 13,07 | 46,31 ± 15,83 | 0,524 | 44,84 ± 12,22 | 45,78 ± 11,12 | 0,786 |
| VDF (cm ³ /s) | 18,43 ± 7,73 | 17,49 ± 5,27 | 0,458 | 18,81 ± 9,35 | 16,79 ± 5,97 | 0,325 | 17,67 ± 5,2 | 18,41 ± 4,33 | 0,603 |

Dados expressos como média±desvio padrão. Dados expressos como média±desvio padrão. VPS=velocidade de pico sistólico; VDF=velocidade diastólica final; EMI=espessura médio-intimal)

Valores de referência normais: EMI < 1,0 mm; VPS < 125cm³/s; VDF < 40 cm³/s

A **tabela 16** mostra diferenças estatísticas entre os grupos casos e controles com idade acima de 45 anos com ou sem a presença do alelo 2 na velocidade de pico sistólico (VPS) e velocidade diastólica final na artéria carótida interna esquerda ($p=0,020$ e $0,025$, respectivamente). Ademais, também foi verificada diferenças estatisticamente significativas na velocidade diastólica final (VDF) na artéria vertebral esquerda (AVE) tanto na população total ($p=0,030$) como no grupo com periodontite ($p=0,010$).

Entretanto, clinicamente estes valores não denotam alterações significativas nos respectivos picos de velocidade tanto sistólica como diastólica das artérias analisadas dos pacientes recrutados. Estas observações ressaltam-se também nas **tabelas 13, 14 e 15** deste estudo, uma vez que as velocidades se encontram dentro dos padrões de normalidade mencionados na **tabela 1**.

Tabela 16. Comparação de parâmetros ultrassonográficos de EMI da carótida comum esquerda e velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum e vertebral esquerdas, de acordo com a presença ou não do alelo 2 de IL-1RN em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017

| | População total | | | Controle | | | Periodontite | | |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|--------------|
| | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | p | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | p | Ausência do Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | p |
| Carótida comum esquerda | | | | | | | | | |
| EMI (mm) | 0,074 ± 0,034 | 0,079 ± 0,032 | 0,580 | 0,081 ± 0,022 | 0,074 ± 0,027 | 0,503 | 0,068 ± 0,040 | 0,087 ± 0,039 | 0,269 |
| VPS (cm ³ /s) | 86,13 ± 20,05 | 85,78 ± 20,41 | 0,952 | 91,65 ± 26,14 | 81,77 ± 20,86 | 0,289 | 81,88 ± 13,4 | 91,98 ± 18,96 | 0,141 |
| VDF (cm ³ /s) | 26,74 ± 4,98 | 24,7 ± 7 | 0,246 | 25,82 ± 5,55 | 23,22 ± 6,56 | 0,304 | 27,45 ± 4,59 | 26,99 ± 7,33 | 0,855 |
| Carótida interna esquerda | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 82,12 ± 16,59 | 74,85 ± 16,48 | 0,124 | 83,29 ± 15,59 | 68,22 ± 15,05 | 0,020 | 81,22 ± 17,89 | 85,08 ± 13,47 | 0,562 |
| VDF (cm ³ /s) | 34,33 ± 10,33 | 26,69 ± 8,24 | 0,005 | 32,19 ± 12,06 | 23,73 ± 6,45 | 0,025 | 35,98 ± 8,94 | 31,26 ± 8,89 | 0,210 |
| Carótida externa esquerda | | | | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 73,74 ± 17,39 | 70,64 ± 20,15 | 0,564 | 76,71 ± 11,43 | 67,12 ± 21,25 | 0,201 | 71,45 ± 21,06 | 76,09 ± 17,89 | 0,571 |
| VDF (cm ³ /s) | 16,23 ± 4,96 | 15,06 ± 7,35 | 0,519 | 16,75 ± 5,44 | 14,68 ± 4,44 | 0,293 | 15,83 ± 4,76 | 15,64 ± 10,66 | 0,955 |
| Artéria vertebral esquerda | | | 0,145 | | | | | | |
| VPS (cm ³ /s) | 49,74 ± 15,23 | 44,49 ± 9,34 | 0,145 | 52,17 ± 17,96 | 45,72 ± 10,03 | 0,240 | 47,71 ± 12,99 | 42,39 ± 8,08 | 0,274 |
| VDF (cm ³ /s) | 19,57 ± 5,18 | 16,61 ± 4,06 | 0,030 | 18,46 ± 5,88 | 17,06 ± 4,72 | 0,504 | 20,49 ± 4,57 | 15,83 ± 2,65 | 0,010 |

Dados expressos como média±desvio padrão. Dados expressos como média±desvio padrão. VPS =velocidade de pico sistólico; VDF =velocidade diastólica final; EMI =espessura médio-intimal
Valores de referência normais: EMI < 1,0 mm; VPS < 125cm³/s; VDF < 40 cm³/s

A **tabela 17** mostra correlações das variáveis de risco para doença aterosclerótica, já descritas na literatura, e a espessura da camada médio-intimal (EMI) das artérias carótidas do lado direito dos pacientes. A EMI foi incluída nas análises de correlação como variável dependente, por ter apresentado diferença estatisticamente significativa na população com idade acima de 45 anos (**tabela 13**). Desta forma, foi possível identificar correlações moderadas e positivas relacionada à faixa etária, tanto na população total ($p=0,000$), como dentro dos grupos estudados [controle ($p = 0,013$) e caso ($p = 0,002$)], assim como os valores de VLDL [população total ($p = 0,004$, controle ($p = 0,050$) e casos ($p=0,005$), respectivamente)], de acordo com o coeficiente de Pearson. Os valores de glicemia apresentaram correlação leve positiva para a população total ($p=0,039$) e para o grupo caso ($p=0,014$). Os níveis de triglicerídeos séricos correlacionaram positivamente apenas para o grupo caso ($p= 0,013$). O único parâmetro antropométrico que foi correlacionado positivamente com EMI foi a CC tanto na população total ($p=0,019$) com no grupo caso, com doença periodontal ($p=0,049$).

Tabela 17. Correlação de Pearson entre a espessura da camada médio-intimal (EMI) da artéria comum direita com fatores de risco aterosclerótico em cada grupo de pacientes atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017.

| | EMI (População Total) | | | EMI (Controle) | | | EMI (Periodontite) | | |
|----------------|-----------------------|----------|--------------|----------------|----------|--------------|--------------------|----------|--------------|
| | <i>n</i> | <i>R</i> | <i>p</i> | <i>n</i> | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>n</i> | <i>r</i> | <i>p</i> |
| Idade | 113 | 0,350** | 0,000 | 61 | 0,315* | 0,013 | 49 | 0,439** | 0,002 |
| Renda familiar | 112 | 0,103 | 0,281 | 60 | 0,157 | 0,230 | 49 | 0,063 | 0,668 |
| Plaquetas | 76 | -0,105 | 0,369 | 41 | 0,234 | 0,140 | 33 | -0,302 | 0,087 |
| Glicemia | 90 | ,218* | 0,039 | 47 | 0,098 | 0,514 | 41 | 0,379* | 0,014 |
| CT | 90 | 0,138 | 0,194 | 47 | 0,271 | 0,065 | 41 | 0,075 | 0,639 |
| HDL | 90 | -0,138 | 0,196 | 47 | -0,029 | 0,846 | 41 | -0,176 | 0,271 |
| Triglicérides | 90 | 0,111 | 0,297 | 47 | 0,282 | 0,055 | 41 | 0,386* | 0,013 |
| LDL | 88 | 0,116 | 0,281 | 47 | 0,217 | 0,143 | 39 | 0,051 | 0,759 |
| VLDL | 85 | 0,310** | 0,004 | 46 | 0,291* | 0,050 | 38 | 0,444** | 0,005 |
| PCRus | 84 | -0,112 | 0,309 | 44 | -0,129 | 0,405 | 39 | -0,099 | 0,547 |
| IMC | 106 | 0,167 | 0,087 | 57 | 0,219 | 0,102 | 46 | 0,084 | 0,580 |
| CC | 105 | 0,230* | 0,019 | 56 | 0,151 | 0,267 | 46 | 0,292* | 0,049 |
| CQ | 105 | 0,141 | 0,150 | 56 | 0,194 | 0,153 | 46 | 0,073 | 0,630 |
| RCQ | 105 | 0,173 | 0,078 | 56 | 0,003 | 0,985 | 49 | 0,285 | 0,055 |

*Correlação leve; **Correlação moderada.

CT=colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL=lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade; PCRus=proteína C reativa ultrasensível; IMC =índice de massa corpórea; CC=circunferência da cintura; CQ=circunferência do quadril; RCQ =relação cintura-quadril.

A **tabela 18** mostra análises de correlação de Pearson da EMI da artéria carótida comum direita com algumas variáveis sociodemográficas (idade e renda familiar), antropométricas (IMC, CC, CQ e RCQ) e metabólicas (frações lipídicas, PCRus e glicemia) de risco aterosclerótico em pacientes com idade acima de 45 anos. Foi identificada uma correlação moderada positiva nos níveis séricos de triglicérides ($p=0.007$) e VLDL ($p=0,002$) com a EMI no grupo com periodontite. Notar que houve também uma correlação leve positiva entre triglicérides e VLDL na população total e no grupo controle em relação à EMI. Além disso, uma correlação leve foi verificada no grupo controle nos parâmetros antropométricos de IMC, CC e CQ ($p=0,028$, $0,019$ e $0,035$, respectivamente) em relação à EMI do lado direito dos pacientes recrutados.

Tabela 18. Correlação de Pearson entre a espessura da camada médio-intimal (EMI) da artéria comum direita com fatores de risco para aterosclerose em cada grupo estratificado pela idade maior que 45 anos em pacientes atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017.

| | EMI (população Total) | | | EMI (Controle) | | | EMI (Periodontite) | | |
|----------------|-----------------------|---------|--------------|----------------|--------|--------------|--------------------|---------|--------------|
| | N | R | p | n | r | P | n | r | p |
| Idade | 25 | 0,278 | 0,179 | 29 | 0,075 | 0,700 | 25 | 0,278 | 0,179 |
| Renda familiar | 25 | 0,060 | 0,774 | 28 | 0,164 | 0,405 | 25 | 0,060 | 0,774 |
| Plaquetas | 15 | -0,264 | 0,342 | 19 | 0,413 | 0,079 | 15 | -0,264 | 0,342 |
| Glicemia | 21 | 0,332 | 0,142 | 22 | 0,075 | 0,740 | 21 | 0,332 | 0,142 |
| CT | 21 | 0,225 | 0,326 | 22 | 0,209 | 0,351 | 21 | 0,225 | 0,326 |
| HDL | 21 | -0,390 | 0,081 | 22 | -0,065 | 0,773 | 21 | -0,390 | 0,081 |
| Triglicérides | 21 | 0,574** | 0,007 | 22 | 0,531* | 0,011 | 21 | 0,574** | 0,007 |
| LDL | 20 | 0,185 | 0,434 | 22 | 0,093 | 0,680 | 20 | 0,185 | 0,434 |
| VLDL | 20 | 0,654** | 0,002 | 22 | 0,531* | 0,011 | 20 | 0,654** | 0,002 |
| IAP | 20 | 0,025 | 0,729 | 22 | 0,324 | 0,634 | 20 | 0,331 | 0,551 |
| PCRus | 21 | -0,204 | 0,374 | 21 | 0,194 | 0,399 | 21 | -0,204 | 0,374 |
| IMC | 24 | -0,026 | 0,905 | 26 | 0,432* | 0,028 | 24 | -0,026 | 0,905 |
| CC | 24 | 0,303 | 0,151 | 26 | 0,455* | 0,019 | 24 | 0,303 | 0,151 |
| CQ | 24 | 0,076 | 0,724 | 26 | 0,415* | 0,035 | 24 | 0,076 | 0,724 |
| RCQ | 24 | 0,283 | 0,180 | 26 | 0,215 | 0,291 | 24 | 0,076 | 0,724 |

*Correlação leve; **Correlação moderada.

CT=colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL=lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade; IAP= índice aterogênico do plasma; PCR =proteína C reativa; IMC=índice de massa corpórea; CC=circunferência da cintura; CQ=circunferência do quadril; RCQ =relação cintura-quadril.

Podemos verificar na **tabela 19** que houve uma correlação moderada entre os níveis séricos de triglicéridos e VLDL com EMI na população total ($p=0,002$) e no grupo controle ($p=0,019$) e pacientes com periodontite ($p=0,02$) que apresentavam idade acima de 45 anos e com o alelo 2 da *IL-1RN* presente no seu genótipo. Outro achado relevante, a correlação leve CC e EMI ($p=0,023$), porém apenas evidenciado na população total estudada. O IAP apresentou correlação leve positiva na população total ($p=0,027$) e moderada positiva para o grupo com periodontite ($p=0,011$) em relação à EMI, porém não para o grupo controle.

Tabela 19. Correlação de Pearson entre a camada médio-intimal (EMI) na artéria comum direita com fatores de risco para aterosclerose nos participantes de cada grupo que tinham idade maior que 45 anos e que apresentaram alelo 2 da *IL-1RN* atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017

| | EMI (População Total) | | | EMI (Controle) | | EMI (Periodontite) | | | |
|------------------|-----------------------|---------|--------------|----------------|--------|--------------------|----|---------|--------------|
| | n | R | p | N | r | p | n | r | p |
| Idade | 27 | 0,184 | 0,358 | 16 | 0,265 | 0,322 | 11 | 0,098 | 0,774 |
| Renda familiar | 27 | 0,198 | 0,323 | 16 | 0,246 | 0,358 | 11 | 0,283 | 0,399 |
| Plaquetas | 18 | -0,398 | 0,102 | 10 | 0,445 | 0,197 | 8 | -0,592 | 0,122 |
| Glicemia | 23 | 0,142 | 0,519 | 12 | 0,277 | 0,383 | 11 | 0,11 | 0,747 |
| Colesterol total | 23 | 0,100 | 0,649 | 12 | 0,216 | 0,501 | 11 | 0,123 | 0,718 |
| HDL | 23 | -0,288 | 0,182 | 12 | -0,097 | 0,764 | 11 | -0,513 | 0,107 |
| Triglicérides | 23 | 0,619** | 0,002 | 12 | 0,663* | 0,019 | 11 | 0,814** | 0,002 |
| LDL | 23 | -0,029 | 0,894 | 12 | 0,067 | 0,837 | 11 | -0,045 | 0,895 |
| VLDL | 23 | 0,619** | 0,002 | 12 | 0,663* | 0,019 | 11 | 0,814** | 0,002 |
| IAP | 21 | 0,483* | 0,027 | 10 | -0,122 | 0,738 | 11 | 0,731** | 0,011 |
| PCRus | 23 | -0,049 | 0,823 | 12 | 0,272 | 0,393 | 11 | -0,301 | 0,368 |
| IMC | 25 | 0,237 | 0,253 | 14 | 0,390 | 0,168 | 11 | 0,008 | 0,982 |
| CC | 25 | 0,454* | 0,023 | 14 | 0,413 | 0,142 | 11 | 0,482 | 0,133 |
| CQ | 25 | 0,342 | 0,094 | 14 | 0,342 | 0,232 | 11 | 0,315 | 0,345 |
| RCQ | 25 | 0,248 | 0,232 | 14 | 0,148 | 0,613 | 11 | 0,307 | 0,358 |

*Correlação leve; **Correlação moderada.

IMC =índice de massa corpórea); CC=circunferência da cintura; RCQ=relação cintura-quadril; CQ=circunferência do quadril; HDL =lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma; PCRus proteína C reativa

Analisando a **tabela 20**, pode-se observar que não houve diferenças estatisticamente significativas ao comparar os valores de referência dos diversos parâmetros nos participantes com idade maior que 45 anos, bem como quando se analisa a presença ou não do Alelo 2 da IL-1RN. Embora, a frequência dos sujeitos com níveis elevados de glicemia foram significativamente maiores no que não possui o alelo 2 da IL1-RN quando comparado com os portadores desse alelo, resultado encontrado apenas no grupo controle. Interessantemente, nenhum indivíduo portador do alelo 2 da IL-1RN apresentou níveis elevados de glicemia tanto no grupo controle e no grupo com periodontite.

Tabela 20. Frequência dos sujeitos da pesquisa em relação aos valores de referência aos parâmetros de risco aterosclerótico no grupo controle e casos com idade maior que 45 anos, e de acordo com a presença ou não do alelo 2 da *IL-1RN* em pacientes atendidos nos CEO's do Ceará, no período de 2014-2017.

| | Controle | | O.R (I.C) | p | Periodontite | | O.R (I.C) | p |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|--------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| | Ausência de Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | | | Ausência de Alelo 2 | Presença do Alelo 2 | | |
| Hipertensão (sim) | 3 (30) | 5 (26) | 0,833 (0,153-4,537) | 0,833 | 3 (17) | 2 (14) | 0,833 (0,119-5,820) | 0,854 |
| Histórico familiar de hipertensão (sim) | 6 (60) | 17 (89) | 5,667 (0,818-39,267) | 0,063 | 13 (72) | 12 (80) | 1,538 (0,301-7,870) | 0,604 |
| Risco metabólico | | | | | | | | |
| Glicemia (>100mg/dL) | 3 (27) | 0 (0) | - | 0,016 | 4 (22) | 0 (0) | - | 0,051 |
| Triglicerídeo alto (>150 mg/dL) | 3 (33) | 5 (38) | 1,250 (0,211-7,414) | 0,806 | 3 (27) | 2 (18) | 0,593 (0,078-4,498) | 0,611 |
| CT Alto (>200mg/dL) | 4 (44) | 7 (54) | 1,458 (0,264-8,048) | 0,665 | 5 (45) | 3 (27) | 0,450 (0,076-2,669) | 0,375 |
| HDL Baixo (<40 mg/dL) | 1 (11) | 2 (15) | 1,455 (0,112-18,956) | 0,774 | 2 (18) | 1 (9) | 0,450 (0,035-5,843) | 0,534 |
| LDL Elevado (>130mg/dL) | 4 (44) | 6 (46) | 1,071 (0,194-5,913) | 0,937 | 1 (11) | 3 (27) | 3,000 (0,255-35,334) | 0,369 |
| VLDL Elevado (>30mg/dL) | 2 (22) | 2 (15) | 0,684 (0,072-5,613) | 0,683 | 2 (22) | 1 (9) | 0,350 (0,026-4,654) | 0,413 |
| Risco Nutricional | | | | | | | | |
| IMC alto (>30kg/m ²) | 3 (30) | 3 (18) | 0,460 (0,079-3,147) | 0,456 | 4 (25) | 5 (36) | 1,667 (0,346-8,038) | 0,523 |
| CC alto (>102cm) | 5 (50) | 9 (56) | 1,286 (0,264-6,273) | 0,756 | 10 (67) | 10 (71) | 1,250 (0,257-6,070) | 0,782 |
| RCQ alto (> 1) | 3 (30) | 8 (50) | 2,333 (0,439-12,398) | 0,315 | 10 (67) | 8 (57) | 0,667 (0,148-3,011) | 0,597 |
| PCR elevado (> 3 mg/dL) | 3 (37,5) | 6 (46,2) | 1,429 (0,236-8,637) | 0,697 | 5 (45,5) | 4 (36,4) | 0,686 (0,124-3,784) | 0,665 |
| EMI (>1,0 mm) | 2 (18) | 2 (10) | 0,557 (0,069-4,410) | 0,552 | 2 (11) | 2 (13) | 1,231 (0,152-9,972) | 0,846 |

Dados expressos como contagem absoluta e porcentagem entre parêntesis. O.R=Odds ratio para a presença do alelo 2. IC=Intervalo de confiança. IMC=índice de massa corpórea; CC = circunferência da cintura; RCQ =relação cintura-quadril; CQ=circunferência do quadril.; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade; PCR=proteína C reativa; EMI=espessura da camada médio-intimal

A **tabela 21** ilustra modelo de regressão linear múltipla da influência de fatores clínicos, bioquímicos e do índice de risco no EMI do lado direito e do lado esquerdo. Observa-se que nos pacientes em que o alelo 2 da *IL1RN* está ausente os fatores que aumentam significativamente o EMI direito são o CC ($p=0,038$) e o índice de risco do respectivo lado ($p=0,001$) e que nenhum fator estudado aumenta o EMI do lado esquerdo. Nos pacientes em que o alelo 2 da *IL-1RN* está presente os fatores que aumentam independentemente dos demais o EMI direito são a doença periodontal ($p=0,039$), o IMC ($p=0,046$), a CC ($p=0,042$) e o RCQ ($p=0,021$) e o EMI do lado esquerdo são a doença periodontal ($p=0,044$), a CC ($p=0,025$) e o RQC ($p=0,027$).

Tabela 21. Análise multivariada dos fatores modificadores do EMI direito e esquerdo em pacientes atendidos nos CEOs do Ceará, no período de 2014-2017.

| | Alelo 2 presente | | Alelo 2 ausente | |
|--------------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | β ajustado | p-Valor | β ajustado | p-Valor |
| EMI direito | | | | |
| Doença periodontal | - | 0,225 | 0,720 | 0,039 |
| Idade | - | 0,168 | - | 0,732 |
| Renda familiar | - | 0,296 | - | 0,816 |
| Plaquetas | - | 0,138 | - | 0,977 |
| Glicose | - | 0,167 | - | 0,445 |
| HDL | - | 0,609 | - | 0,827 |
| Triglicerídeos | - | 10,000 | - | 0,071 |
| LDL | - | 0,595 | - | 0,464 |
| VLDL | - | 0,195 | - | 0,068 |
| PCR | - | ,979 | - | 0,925 |
| IMC | - | 0,069 | 1,406 | 0,046 |
| CC | 0,989 | 0,038 | 2,189 | 0,042 |
| RCQ | - | 0,391 | 1,358 | 0,021 |
| Índice de risco direito | 0,571 | 0,001 | - | 0,891 |
| EMI Esquerdo | | | | |
| Doença periodontal | - | 0,151 | 0,715 | 0,044 |
| Idade | - | 0,534 | - | 0,337 |
| Renda familiar | - | 0,845 | - | 0,126 |
| Plaquetas | - | 0,328 | - | 0,740 |
| Glicose | - | 0,588 | - | 0,298 |
| HDL | - | 0,894 | - | 0,651 |
| Triglicerídeos | - | 0,241 | - | 0,170 |
| LDL | - | 0,676 | - | 0,676 |
| VLDL | - | 1,000 | - | 0,159 |
| PCR | - | 0,543 | - | 0,927 |
| IMC | - | 0,371 | - | 0,072 |
| CC | - | 0,451 | 2,874 | 0,025 |
| RCQ | - | 0,418 | 1,515 | 0,027 |
| Índice de risco esquerdo | - | 0,159 | - | 0,660 |

*p<0,05, Regressão linear múltipla

Na **figura 14** é possível identificar as variáveis correlatas, separando os grupos controle (A) e (B) e casos (C) e (D) com e sem a presença do alelo 2 em indivíduos com idade acima de 45 anos. Em todos os grupos foi identificada uma correlação significativa entre VLDL e triglicerídeos e circunferência da cintura (CC) e o índice de massa corporal (IMC).

Na comparação entre os grupos controle e casos com periodontite, sem o alelo 2, foi identificada uma correlação negativa entre HDL e VLDL e HDL e triglicerídeos nos controles que não foi observado no grupo periodontite. Ainda foi detectada uma correlação positiva entre CC e EMI nesse grupo.

No grupo com periodontite (caso), nos pacientes com a presença do alelo 2, houve correlação moderada positiva da EMI da artéria carótida comum direita com valores séricos de VLDL e de triglicerídeos ($r=0,814$; $p=0,002$, para ambos), ver **gráfico D** ($r=0,454$; $p=0,023$). Essas duas correlações também são observadas no grupo controle com o alelo 2 (apesar de que seja forma leve), sugerindo um efeito mais importante do alelo 2, independente da periodontite.

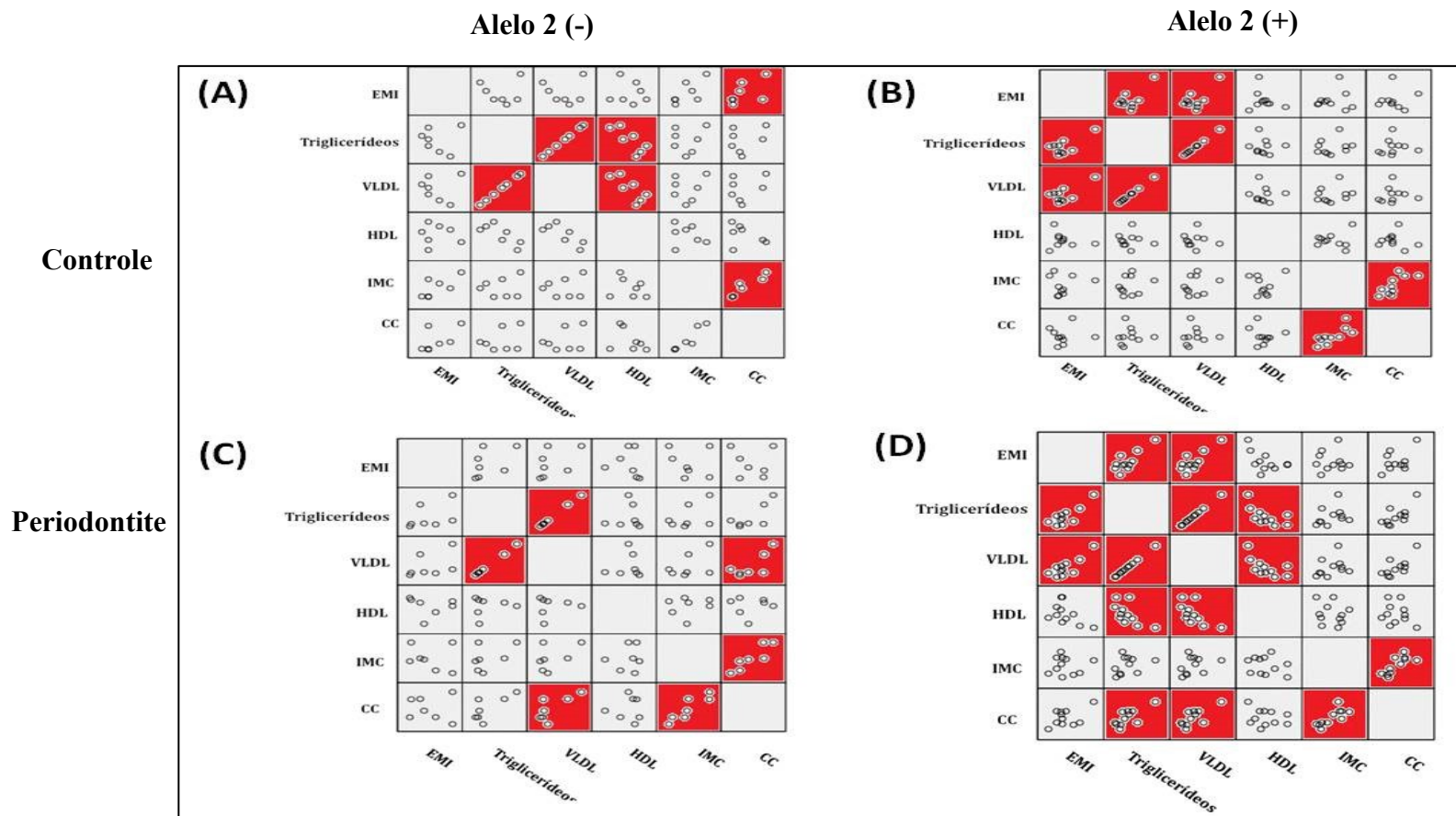


Figura 14. Gráficos de dispersão em matriz representando as correlações entre variáveis de risco aterosclerótico no grupo controle sem alelo 2 (A) e com alelo 2 (B), e no grupo com doença periodontal sem alelo 2 (C) e com alelo 2 (D), todos estratificados pela idade maior do que 45 anos. A cor vermelha representa valor significativo. Notar valores significativos mais comuns no grupo com doença periodontal portador do alelo 2.

A **figura 15** enfatiza as correlações positivas de VLDL (em azul) e triglicerídeos (em verde) com EMI da artéria carótida comum direita em pacientes com idade acima de 45 anos. O eixo das abscissas representa EMI (em cm) e o eixo das ordenadas VLDL e triglicerídeos (em mg/dL).

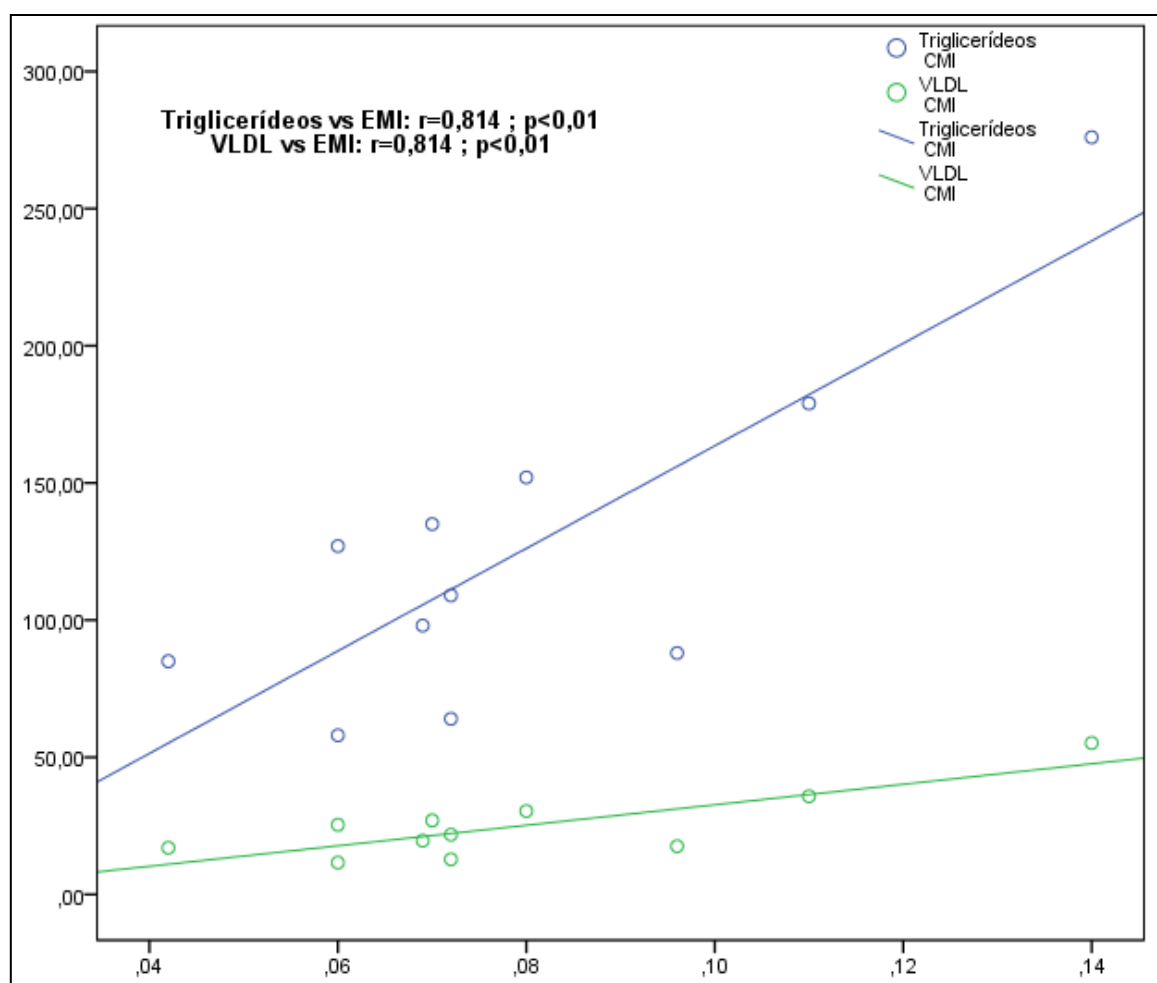


Figura 15. Gráfico de dispersão representando a correlação entre os níveis de triglicerídeos e VLDL e a espessura da camada médio-intimal (EMI) no grupo com doença periodontal com idade maior que 45 anos e que tiveram a presença do alelo 2 da IL-1RN.

As **figuras 16 (A e B)** mostra representações gráficas em linhas dos níveis de triglicerídeos (em azul) e VLDL (em verde), de acordo com o aumento da EMI nos grupos com periodontite em pacientes com idade acima de 45 anos sem a presença do alelo 2 da *IL-1RN* e com a presença do alelo 2 da *IL-1RN*, respectivamente. Podemos observar uma leve constância no traçado da VLDL à medida que aumenta EMI tanto no grupo caso como no grupo controle. Em contrapartida, o traçado para os níveis de triglicerídeos séricos mostram-se bastante destoantes em algumas medidas ao longo do eixo das abscissas, embora haja diferenças estatisticamente significativas para este parâmetro ($p=0,02$).

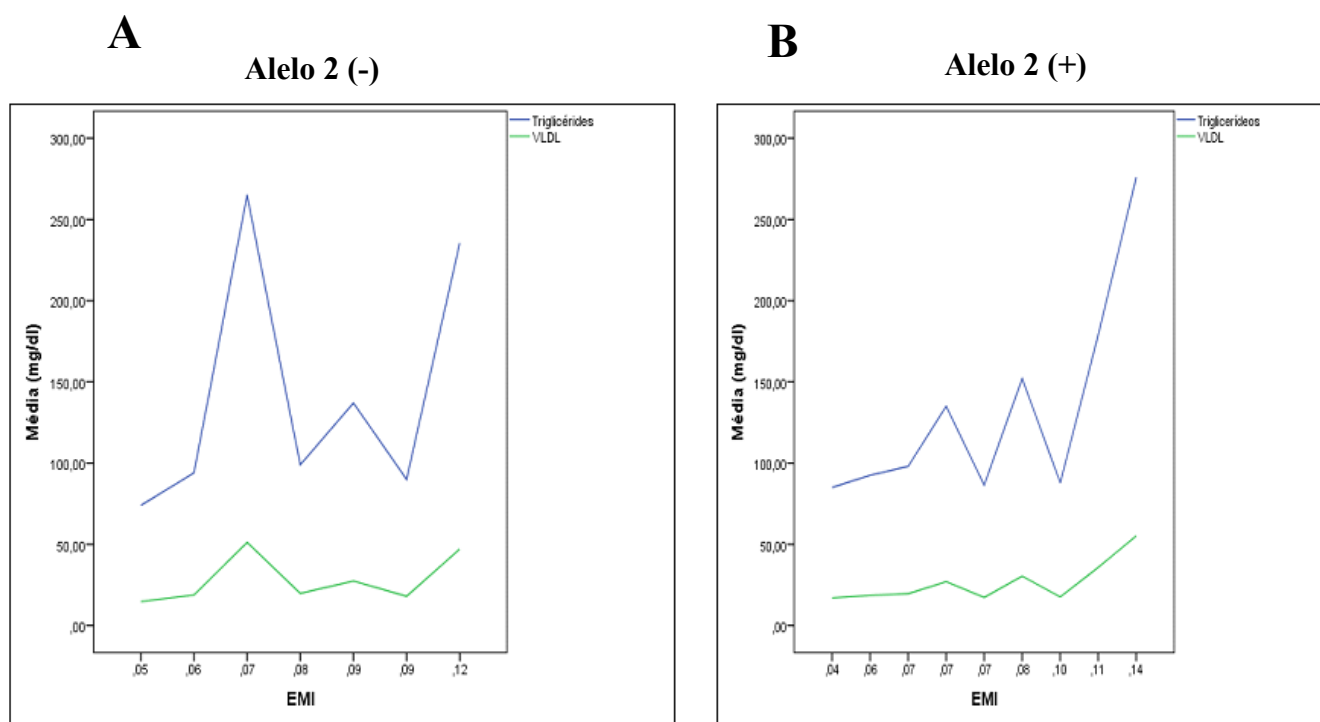


Figura 16. Representação gráfica de linhas dos níveis de triglicerídeos e VLDL de acordo com o aumento da espessura médio-intimal direita (EMI) no grupo com doença periodontal com idade maior que 45 anos e que não tiveram a presença do Alelo 2 da *IL-1RN*.

A **figura 17 (A e B)** mostra gráficos em barras comparando os níveis séricos de triglicerídeos e VLDL em relação à EMI das artérias carótidas comuns do lado direito dos pacientes recrutados com idade acima de 45 anos com e sem a presença do alelo 2 da *IL-1RN*. É possível verificar diferença significativa nos pacientes casos com EMI maior do que 1 mm nos níveis séricos de VLDL e triglicerídeos nos portadores do alelo 2. Achado que não é observado nos pacientes que não possuem o alelo 2 da *IL-1RN*

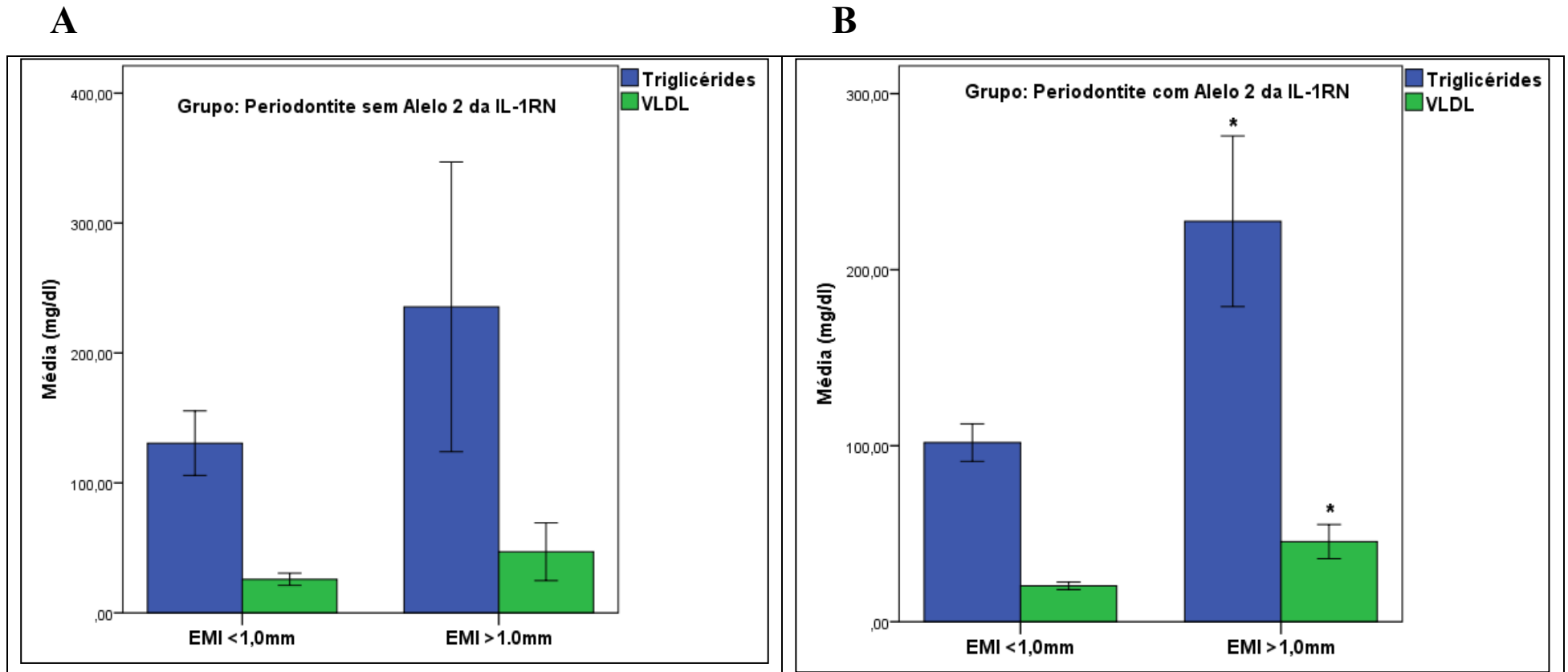


Figura 17. Comparação entre as médias dos valores de triglicérides e VLDL de acordo com a estratificação de risco da EMI nos grupos com periodontite que não possuem (A) ou que possuem (B) o alelo 2 da IL-1RN. * $p < 0,05$ pelo teste *t de Student* em relação aos níveis do grupo com EMI <1,0 mm.

Analisando a figura **18 (A e B)**, é possível verificar uma correlação positiva significativa entre as variáveis de índice aterogênico do plasma (IAP) e a espessura da camada médio-intimal (EMI) no grupo controle e no grupo com doença periodontal que tiveram a presença do alelo 2 da IL-1RN em pacientes idade acima 45 anos. IAP trata-se de um parâmetro que mensura risco aterogênico através da razão logarítmica decimal entre triglicédeos e HDL. Valores acima de 0,21 denotam risco cardiovascular aumentado.

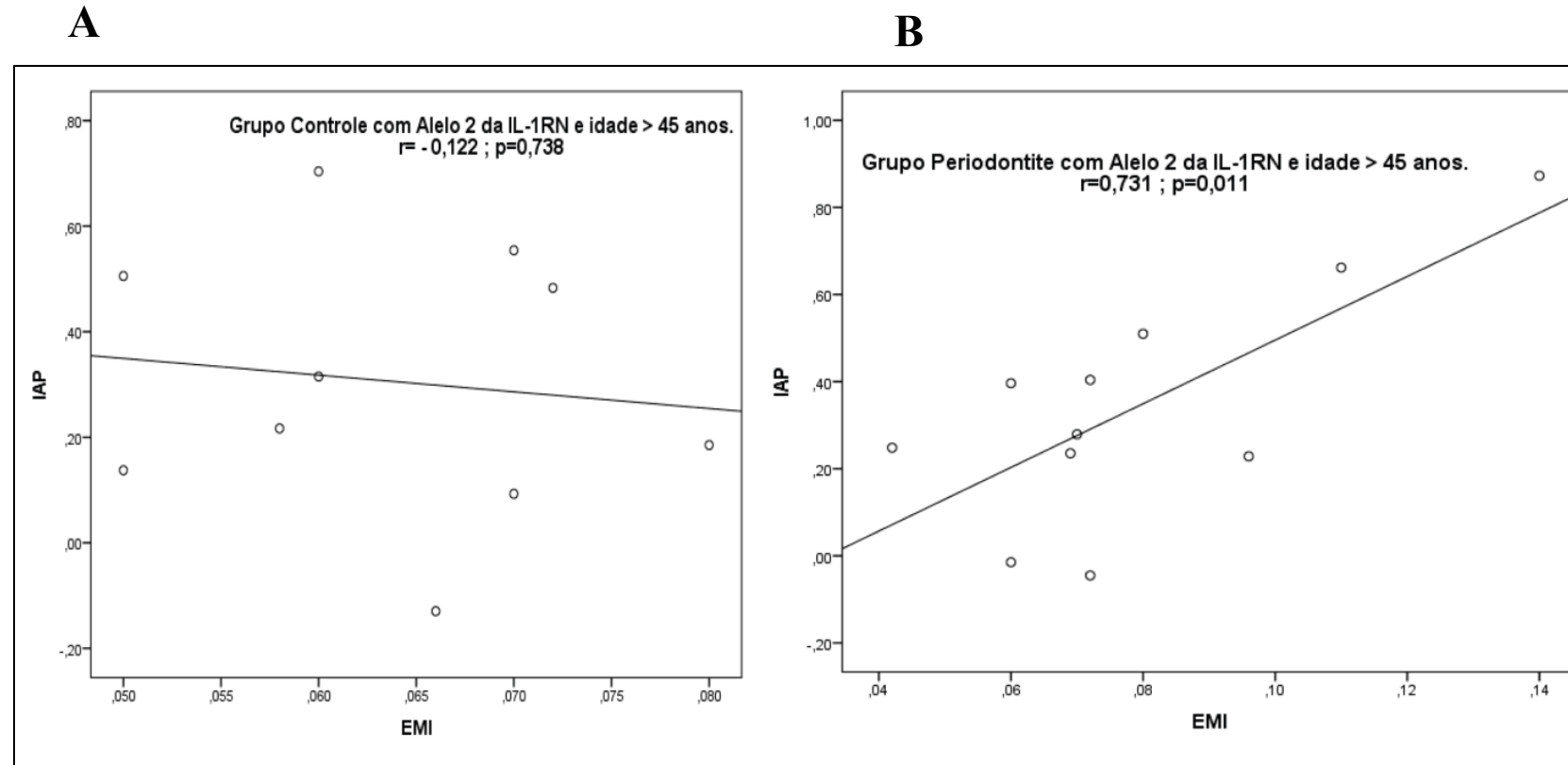


Figura 18. Gráficos de dispersão representando as correlações entre variáveis no grupo controle e no grupo com doença periodontal que tiveram a presença do alelo 2 da *IL-1RN*, todos estratificados pela idade >45 anos.

A figura 19 (A e B) mostra a grande prevalência de indivíduos portadores do alelo 2 da *IL-1RN*, estratificado por idade da população estudada com índice aterogênico do plasma (IAP) acima dos valores de referência (valores acima de 0,21 denotam risco cardiovascular aumentado) atingindo mais de 80% na população total, no grupo controle e nos casos.

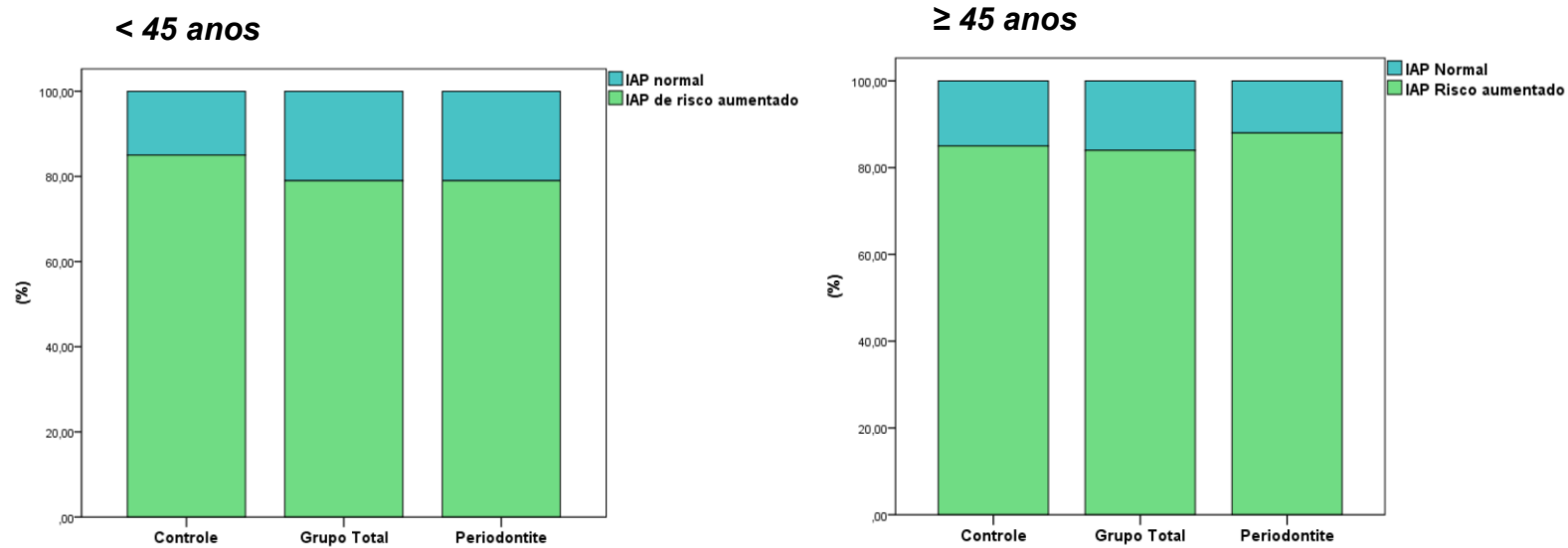
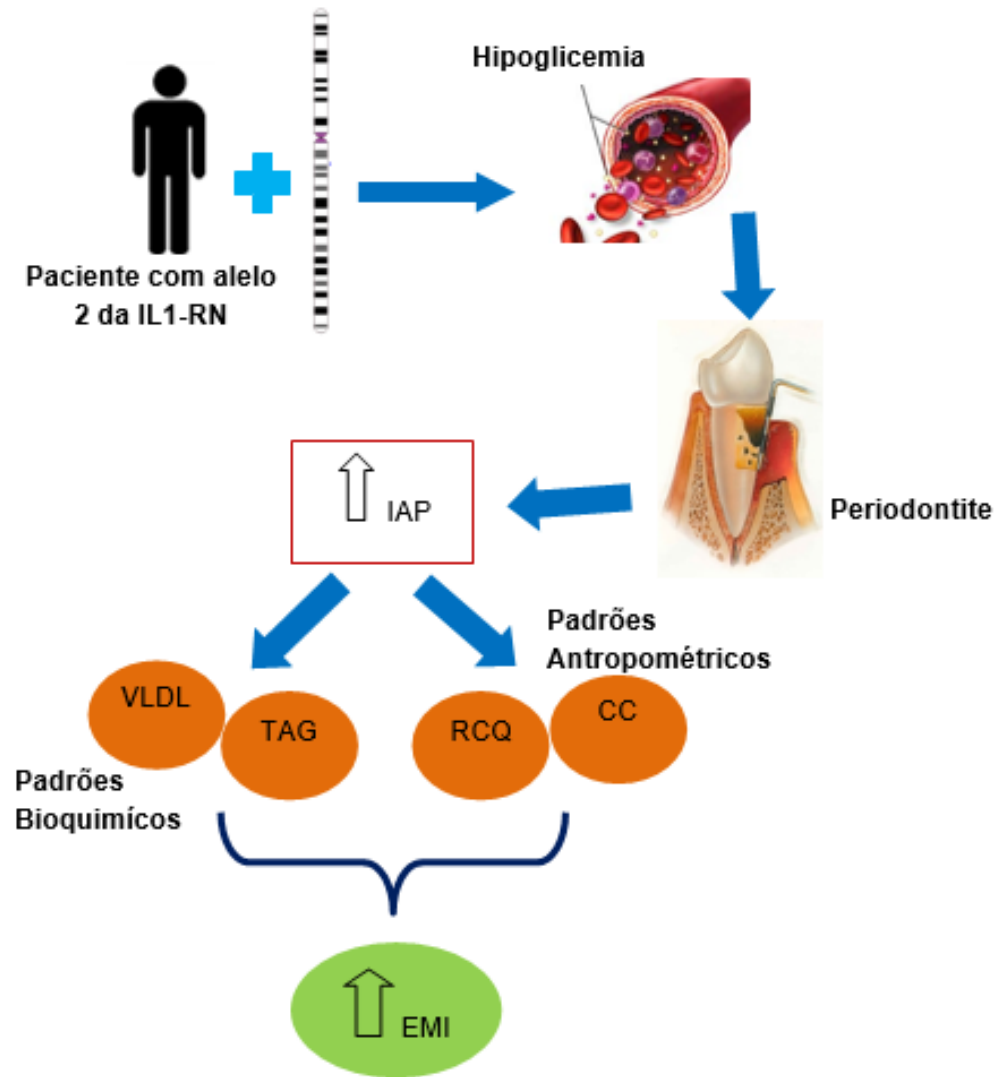


Figura19. Gráficos de barras representando percentuais de IAP dentro dos parâmetros normais e aumentados na população total, grupo controle e no grupo com doença periodontal com alelo 2 da *IL-1RN*, todos estratificados pela idade >45 anos

Figura 20. Fluxograma de resultados



5 DISCUSSÃO

Ressalta-se, inicialmente, a relevância deste estudo por ser pioneiro e contribuir de forma inédita para identificar a prevalência de genes de risco para doença aterosclerótica e sua correlação com marcadores clínicos no estado do Ceará, envolvendo pacientes com periodontite, bem como beneficiar unidades de saúde de atenção básica e terciária do estado do Ceará.

A equipe de saúde bucal, na abordagem à periodontite crônica, deve levar em consideração não somente a interação biofilme-hospedeiro, mas as características étnicas, diferenças socioeconômicas e culturais em que o indivíduo está inserido, já que essas peculiaridades podem interferir na condição de saúde ou doença (SHIN et al., 2015).

BONFIM et al., (2013) em um estudo transversal com adultos entre 35 e 49 anos mostraram uma maior prevalência de doenças periodontais em pessoas de baixa renda, corroborando com estudo de NICOLAU e MARCENES, 2012. O grau de escolaridade é um fator preditor sobre a saúde bucal. Quanto maior a escolaridade melhor a percepção sobre a importância da sua saúde bucal e maior a percepção da necessidade para a realização de tratamento odontológico (CHRYSANTHAKOPOULOS, 2017), pois maior informação pode auxiliar na tomada de decisões sobre o autocuidado, buscando melhorar suas condições de saúde e as suas aplicações no cotidiano (CHAPPLE et al., 2017).

Os indivíduos que apresentam piores condições socioeconômicas têm demonstrado maior risco para gengivite e periodontite, uma vez que influenciam diretamente nos hábitos de higiene bucal, quantidade de biofilme dental e sangramento gengival (AMOO-ACHAMPONG et al., 2018). Nos grupos populacionais que estão em vulnerabilidade social, é percebido que a doença periodontal é mais comum, e, além disso, o gradiente entre posição socioeconômica e doenças crônicas também tem sido observado em relação à doença periodontal (SABBAH; SHEIHAM; BERNABÉ, 2010); CASTREJÁN-PÉREZ et al., 2012).

ABABNEH; ABU HWAIJ; KHADER,(2012) em estudo multicêntrico com 595 pacientes jordanianos de clínicas odontológicas e hospitais, demonstraram que 3/4 apresentavam alguma patologia bucal, e que condições econômicas, grau de escolaridade e frequência de escovação baixos estavam intrinsecamente ligados ao aumento de periodontite crônica na amostra analisada.

O presente estudo não mostrou diferenças estatísticas entre as variáveis estudadas no tocante às condições sociodemográficas, socioeconômicas e à higiene entre o grupo controle e com periodontite, sugerindo que a população estudada é homogênea, com características sociodemográficas relativamente comuns.

Nosso estudo avaliou os dados antropométricos de todos os pacientes recrutados, tais como, índice de massa corpórea (IMC), dobras cutâneas e circunferências da cintura e quadril, preditores de fatores de risco cardiovascular, bem como no intuito de identificar associações com a doença periodontal (DP). EKUNI e colaboradores (2014) verificaram em um estudo coorte prospectivo, numa população de 234 estudantes universitários japoneses, uma piora do estado periodontal associada a sangramento gengival aumentado quando o IMC era mais elevado. MORITA et al., 2011, avaliando uma comunidade rural com 18022 participantes, também do Japão, em estudo coorte com 5 anos de duração. Os pacientes tinha idade variando de 21 a 69 anos e uma associação significativa entre o IMC nos grupos com periodontite crônica foi encontrada.

Nossos resultados mostraram, tanto no grupo controle como no grupo com periodontite, uma tendência maior ao sobrepeso e à obesidade; no entanto, não houve diferença estatística entre os grupos. A maior frequência de sobrepeso e obesidade encontrada em nosso estudo sugere uma mudança na composição corporal com estilo de vida em mulheres na região do Semiárido do Brasil. Num estudo envolvendo 6.845 mulheres em oito mil domicílios no estado do Ceará, a prevalência de sobrepeso e obesidade foi de 32,6% e 16,1%, respectivamente (CORREIA et al., 2011).

Nosso estudo mostrou uma prevalência alta de excesso de peso (67% e 63% nos casos e controles, respectivamente) e média de IMC de 27Kg/m², embora sem diferença estatística, corroborando com estudo recente de GOULART et al., (2017) que avaliaram 539 pacientes com e sem doença periodontal em um hospital de referência de São Paulo. Esses autores encontraram uma média de IMC de 26,8 Kg/m² no grupo com periodontite.

Os dados da avaliação laboratorial dos parâmetros hematológicos e metabólicos das amostras dos pacientes recrutados em nosso estudo, não mostraram diferenças estatísticas significativas entre os biomarcadores analisados entre os grupos caso e controle. Isto corrobora com estudos de LÓPEZ-JORNET et al., 2012 que avaliaram 60 pacientes (30 casos e 30 controles) em uma clínica de Odontologia de uma Universidade na Espanha com a mesma faixa etária do nosso trabalho. Dos marcadores séricos apenas

os níveis de colesterol não estiveram em consonância com nosso estudo, uma vez que nos pacientes espanhóis houve diferença estatística quando comparado casos e controles.

Todavia, vale salientar que os valores da glicemia dos pacientes mostraram diferenças estatísticas significativas quando estratificado por idade (abaixo ou acima de 45 anos) na população total estudada. Entretanto, ao analisar os grupos com periodontite e sem periodontite separadamente, não encontramos diferenças estatísticas.

LUOTOLA et al., 2009, em um estudo com 6771 sujeitos finlandeses, sugeriram que alguns haplótipos de genes da família da IL-1 (IL-1B) estavam associados com glicemia mais elevada após teste de tolerância à glicose. Recentemente, este mesmo grupo de pesquisadores, LUOTOLA et al., (2016) mostraram que as concentrações séricas de IL-1Ra aumentavam os níveis de glicose de independentemente do IMC, sugerindo que o aumento de IL-1Ra pode estar associado com distúrbios no metabolismo da glicose.

Um dos marcadores de exposição bacteriana provinda da periodontite é a proteína C reativa (PCR). A PCR é uma molécula pentamérica produzida sobretudo pelo fígado em resposta aos sinais derivados dos macrófagos, primeiramente a IL-6, como parte da resposta de imunidade inata à infecção bacteriana (BECK et al., 2018a). Os níveis individuais de PCR, como um marcador de resposta inflamatória sistêmica, têm sido associados com os eventos cardiovasculares. Entretanto, estudos controversos têm sido mostrado de forma positiva como descrito por GUPTA et al., (2017) que ao estudar 62 sujeitos indianos num estudo caso/controle com e sem periodontite mostraram haver correlação positiva entre a doença e os níveis de PCR. Por outro lado, uma associação negativa entre pacientes com periodontite e grupo sem diagnóstico com foi encontrada em estudo de AMEJEIRA et al., (2018) com 193 sujeitos em um hospital japonês. O presente estudo não mostrou diferenças estatísticas entre os grupos caso e controles, embora o primeiro tenha revelado uma leve tendência ao aumento acima dos valores de referência.

A associação entre periodontite e aterosclerose é interessante, todavia apresenta controvérsias, com diferentes conclusões, que vão desde a ausência de uma relação causal até fortes ligações entre as condições envolvidas. A razão para os resultados discordantes encontrados na literatura pode ser atribuída às diferenças nas populações estudadas (grupos distintos, etnias e distribuições geográficas), assim como na medição da

periodontite, com alguns estudos sendo baseados apenas na avaliação da inflamação gengival.

Contudo, muitos estudos casos-controle, transversais e longitudinais têm sido registrados na literatura, mostrando que a periodontite está associada às doenças cardiovasculares (MATTILA; PUSSINEN; PAJU, 2005; GUPTA, MILI, CHATURVEDI; JAIN, 2015 GÓRSKA et al., 2017). Um aumento na espessura médio-intimimal (EMI), de artérias carótidas comuns detectado pela ultrassonografia, está associado a um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio e eventos cerebrovasculares, como acidente vascular cerebral em pacientes sem antecedentes de doença, sugerindo assim que a aterosclerose subclínica ou alteração pré-ateroscleróticas está presente em muitos pacientes com periodontite (TAPASHETTI et al., 2014). Kudo et al., (2016) em estudo prospectivo, multicêntrico e observacional com 130 pacientes, mostraram que o tratamento periodontal preventivo pode contribuir para prevenção de aumento de EMI

Em estudo multicêntrico, envolvendo mais de 15000 participantes, BECK et al., (2018b), utilizando uma medida de modo a estratificar os pacientes por um sistema taxonômico clínico, de sete classes para o status da doença do paciente, denominado classe período de periodonto (PPC) mostraram resultados interessantes. As variáveis tradicionais associadas à diabetes prevalente, acidente vascular cerebral, doença coronariana e medidas sistêmicas de inflamação resultaram em uma melhoria muito forte dos modelos gerais de risco. O PPC parece capturar o componente de exposição sistêmica do fenótipo, porque está mais fortemente associado a marcadores sistêmicos de inflamação do que os índices de comparação. Além disso, também apresenta que a perda dentária leve está fortemente associada à inflamação sistêmica, diabetes prevalente e doença coronariana. Os componentes do PPC fornecem com mais clareza sobre como o fenótipo pode estar relacionado à doença sistêmica. Desta forma, as doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, independente de medidas de proteção, também está associada à periodontite.

Estudos intervencionais também contribuem para minimizar um quadro de piora da doença periodontal, conforme relatado recentemente por KUDO e colaboradores (2018) em estudo prospectivo, multicêntrico e observacional com 130 pacientes, mostraram que o tratamento periodontal preventivo pode contribuir para prevenção de aumento de EMI em carótidas comuns.

No presente estudo, utilizamos ultrassonografia modo-B para detecção de placas de ateroma nos pacientes recrutados, bem como as velocidades de pico sistólico (VPS) e de diastólico final (VDF), tanto de artérias carótidas comuns (interna e externa) como também de artéria vertebral por doppler colorido, além da EMI de artérias carótidas comuns. Em ambos os grupos, caso e controle, os valores de EMI mostraram diferenças significativas nos pacientes com idade mais avançada (acima de 45 anos) para os dois lados das cervicais analisadas. Estes achados corroboram com de LÓPEZ-JORNET et al., (2012) e com estudo Khatri et al. (2016). Este último, com uma população de apenas 40 pacientes, porém com idade entre 35 e 65 anos de idade, utilizando a ultrassonografia modo-B para avaliar aterosclerose subclínica por análise de EMI, semelhante ao que fizemos, mostrando diferenças estatísticas significativas entre os com e sem periodontite. Embora em nosso trabalho poucos pacientes apresentaram indícios de placas de ateroma, ao se verificar este cenário, o médico responsável pela análise, encaminhava o paciente para tratamento preventivo. Ademais, em nenhum caso foi necessário o encaminhamento cirúrgico dos pacientes recrutados.

ORLANDI e colaboradores em 2014, em um estudo de metanálise com uma população de 5.452 demonstraram que os pacientes com periodontite tinham em média uma EMI da artéria carótida comum maior do que o grupo controle. Neste estudo, os pesquisadores sugerem que para cada 0,1 mm de diferença em EMI das artérias carótidas, há um aumento em 1,15 e de 1,18 vez, de ocorrência de infarto agudo do miocárdio e AVC, respectivamente.

Outro aspecto importante a ser salientado em nosso trabalho, são as análises de VPS e VDF das artérias carótidas e vertebral por doppler colorido. Ainda que alguns resultados mostrem diferenças estatisticamente significativas nestes vasos sanguíneos, não podemos inferir como alterações relevantes do ponto de vista clínico, visto que na maioria dos pacientes recrutados não se verificou padrões de anormalidades nestas velocidades, nem tampouco graus de estenose acima dos valores descritos pelo consenso brasileiro de cardiologia (vide tabela 1).

O papel da família IL- 1 na patogênese da periodontite tem sido extensivamente demonstrado em estudos. O gene *IL-1RN* contém VNTR de 86pb no íntron 2, geralmente com alelos curtos com 2 repetições e com 3 a 6 repetições nos alelos longos (DING et al., 2012). Entretanto, os estudos têm sido conflitantes acerca da relação entre o polimorfismo

da *IL-1RN* e a susceptibilidade tanto a periodontite crônica (PC) como a periodontite agressiva (PA).

DING e colaboradores (2012) avaliaram a associação dos alelos da *IL1RN* e a doença periodontal (especialmente o alelo 2) e mostraram resultados conflitantes sobre a relação entre estes polimorfismos com a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença. Recentemente, GOTO et al., (2015) demonstraram que o alelo 2 se encontrava associado com um aumento da produção da proteína IL-1Ra e também com um aumento da produção da proteína IL-1 β por monócitos. Além disso, em um estudo realizado por HURME; SANTTILA, 1998, os portadores do alelo 2 do gene *IL-1RN* tinham níveis de IL-1Ra mais elevados do que os não portadores.

Cinco estudos foram realizados em caucasianos dos quais quatro não encontraram correlação entre o alelo 2 e a doença periodontal (KORNMAN, 1997; SAKELLARI et al., 2006); ZUCCARELLO et al., 2014). Em contrapartida, BERDELI e colaboradores (2006) analisaram um total de 241 indivíduos caucasianos (51 com periodontite crônica e 190 controles) onde verificaram uma maior frequência do alelo 2 nos pacientes com PC (28,4%) em comparação com o grupo controle (2,6%). Em suma, existem dados inconsistentes e contraditórios sobre a associação dos polimorfismos de *IL-1RN* com a presença doença periodontal crônica.

A maioria dos estudos transversais relata associações negativas entre os polimorfismos da *IL-1RN* com a extensão e/ou maior grau de severidade da doença periodontal e uma porção significativa das variações nas manifestações clínicas e radiográficas de periodontite podem ser explicadas por fatores genéticos (KARIMBUX et al., 2012).

TREVILATTO et al., 2011, mostraram que os portadores do genótipo 2/2 do gene da *IL-1RN* apresentava uma maior susceptibilidade genética à periodontite. Por outro lado, o polimorfismo *IL-1RN* íntron 2 VNTR não apresentou efeito sobre o risco de PC em população iraniana (BARADARAN-RAHIMI et al., 2010). Pesquisas clínicas e básicas trazem uma associação entre o aumento de IL-1 β ou mesmo uma redução na síntese de proteína IL-1Ra. Estudo *in vitro*, mostraram que a presença do alelo 2 foi associada com maior produção de IL-1 β e diminuição de IL-1Ra em cultura de leucócitos mononucleares (PERRIER et al., 1998). Em uma metanálise realizada por DING et al., 2012, por exemplo, os autores sugeriram que os polimorfismos do VNTR íntron *IL-1RN*

poderiam contribuir para um aumento do risco de periodontite crônica em asiáticos e uma diminuição do risco de periodontite agressiva em caucasianos.

A resposta inflamatória desempenha, claramente, um papel na patogênese da doença periodontal. Embora vários mediadores possam influenciar o desenvolvimento da resposta inflamatória, as atividades biológicas da IL-1 podem ser responsáveis pela perda de inserção e reabsorção óssea (NICKLIN et al., 2002; KARIMBUX et al., 2012). A resposta inflamatória parece ser “programada/conduzida” geneticamente e alguns indivíduos exibem uma maior secreção da IL-1 do que outros para o mesmo desafio microbiano (HUYNH-BA et al., 2007).

KAYAR; ALPTEKIN; ERDAL, (2015) mostraram que mulheres turcas que apresentavam o alelo 2 do *IL-1RN* com doença periodontal, tinham maior perda de inserção clínica, e ainda que havia uma maioria prevalência de nascimento de bebês prematuros. Já LAVU et al., (2015) estudando uma população no sul da Índia, verificaram que alelo 2 da *IL-1RN* tinha uma associação significativa com a suscetibilidade à periodontite crônica.

Embora sejam poucos os estudos do alelo 2 da *IL-1RN* com doenças periodontais, outras patologias têm sido estudadas e associadas com este alelo. Por exemplo, recentemente, ALVES DE SOUZA et al., (2017), ao estudar 153 pacientes de um hospital público de referência em trauma na cidade de Fortaleza- CE, demonstraram que o alelo 2 da *IL-1RN* foi associado com o desenvolvimento de osteomielite e que isto poderia ter implicações mais sérias nestes pacientes com traumas ósseos, desta forma, estimulando os pesquisadores a novas estratégias terapêuticas para essa doença.

A circunferência da Cintura (CC) e os níveis de triglicerídeos séricos e VLDL são reconhecidamente preditores para doenças cardiovasculares. KELLER et al., 2015 em uma revisão sistemática sugeriram que o excesso de peso, a obesidade, o ganho de peso e o aumento da CC podem ser fatores de risco para o desenvolvimento ou agravamento em relação às doenças periodontais. Em um outro estudo, CIRERA e colaboradores (2016) em estudo em murinos mostraram uma relação positiva entre os níveis séricos de proteína transferidora de éster de colesterol (CETP) e *IL-1RN* e propuseram que os níveis plasmáticos aumentados desta proteína ao longo tempo poderiam desencadear uma das etapas iniciais à uma inflamação crônica de baixo grau resultando em comprometimento metabólico. Ressalta-se que esta enzima tem por função transferir triglicerídeos da VLDL para HDL, e esta última, contrapartida, de forma concomitante, transfere ésteres de

colesterol para VLDL, o que se forma pode contribuir para aumento nos níveis de VLDL plasmáticos com sua produção exacerbada.

Nosso estudo mostrou que a presença do alelo 2 como o fator de risco às doenças inflamatórias correlacionou-se de forma moderada e positiva para as variáveis VLDL e triglicerídeos e de forma leve com a CC em pacientes com idade acima de 45 anos com doença periodontal quando comparado ao grupo controle, onde numa análise mais detalhada pode contribuir a uma maior propensão à periodontite. Os achados estão em consonância com o de KUMAR et al., 2016 com pacientes asiáticos com faixa etária semelhante.

O índice aterogênico do plasma (IAP) é um preditor significativo para riscos DCV melhor do que os parâmetros tradicionais, pois apresenta maior sensibilidade que reflete uma interação entre aterosclerose e a lipoproteína protetora (HDL). Apresenta algumas vantagens, tais como, ser obtido por cálculo direto sem requerer custos extras e servir indiretamente como substituto do índice do cálculo do tamanho da partícula de LDL que muito vezes é impreciso (CAI et al., 2017).

ZHU et al., 2018 em estudo com 6465 sujeitos com idade acima de 30 anos, mostraram que os níveis altos de IAP estavam fortemente associados à obesidade e doenças cardiovasculares. Já CAI et al., 2017 em um estudo caso/controle com 5387 pacientes, utilizando vários biomarcadores, tais como, LDL, HDL, triglicerídeos e outros índices aterogênicos em uma população chinesa para risco aterogênico, verificaram que o IAP foi o mais fortemente associado com DCV.

Nosso estudo encontrou um IAP com correlação leve positiva na população total e moderada positiva para o grupo com periodontite em relação à EMI, chegando a mais de 80% na população portadora do alelo 2, corroborando com estudos recentes que utilizam esta ferramenta como marcador de risco para doenças ateroscleróticas.

Desta forma, mais estudos acerca do polimorfismo da *IL-1RN* são necessários para compreender suas associações com os fatores de risco de doenças ateroscleróticas em pacientes com periodontite. O aumento do tamanho da amostra bem como análise de polimorfismo da *IL-1β* podem contribuir para um melhor entendimento dos resultados. Nosso grupo de pesquisa continua ainda trabalhando nos dados de outros polimorfismos de interleucinas, assim como de outras moléculas envolvidas em doenças periodontais, a fim de que possamos dirimir cada vez mais dúvidas e pormenores que permeiam as pesquisas clínicas em nosso estado.

6 CONCLUSÃO

- Nesse estudo o grupo controle e casos com periodontite não apresentaram diferenças estatísticas nas variáveis sociodemográficas analisadas.
- Houve maior frequência de paciente com periodontite relatando mobilidade dentária em relação aos controles.
- A população estudada mostrou elevada prevalência de sobrepeso e risco elevado na circunferência de cintura. Em relação índice de adiposidade corporal foi elevado para o grupo com periodontite (41%) quando comparado ao grupo controle (29%), não havendo diferença estatística em relação aos grupos estudados. Não houve diferença no relato de hipertensão e de sua história familiar entre os grupos estudados.
- Não houve diferença significativa em relação à média das variáveis hematológicas e metabólicas entre os grupos estudados. Entretanto, foi observada maior frequência de indivíduos na população total e no grupo com periodontite com níveis aumentados de glicemia (acima de 45 anos).
- A frequência de sujeitos com risco elevado em relação à RCQ ($p=0,028$) e CC ($p=0,05$) acima de 45 anos foi maior no grupo com periodontite comparado com indivíduos do mesmo grupo com menos 45 anos. Esse resultado não foi observado na população total e no grupo controle. A presença do alelo 2 da IL-1RN não influenciou esses resultados.
- Houve aumento significativo da EMI da carótida comum direita nos grupos controle e com periodontite acima de 45 anos quando comparado com indivíduos mais jovens de cada grupo. Esse achado foi acompanhado pela redução significativa da VPS na carótida externa direita. Em relação à EMI da carótida comum esquerda, essa diferença foi vista na população total e no grupo controle. A presença do alelo 2 reduziu a VDF da carótida comum direita, e na VPS e na VDF da carótida interna esquerda. Entretanto, as médias das variáveis observadas estavam dentro dos parâmetros clínicos.
- Identificamos correlação moderada positiva da EMI da carótida comum direita com triglicerídeos e VLDL no grupo com periodontite e correlação

leve positiva entre triglicérides e VLDL na população total e no grupo controle em relação à EMI. Além disso, uma correlação leve foi verificada no grupo controle nos parâmetros antropométricos de IMC, CC e CQ em relação à EMI do lado direito dos pacientes.

- Houve uma correlação moderada entre os níveis séricos de triglicérides e VLDL com EMI na população total e no grupo controle e pacientes com periodontite que apresentavam idade acima de 45 anos e com o alelo 2 da IL-1RN. O IAP apresentou correlação leve positiva na população total e moderada positiva para o grupo com periodontite em relação à EMI, porém não para o grupo controle.
- A presença do alelo 2 parece ter um efeito hipoglicêmico, pelo achado de que a frequência da glicemia aumentada foi maior em pacientes alelo 2 negativos no grupo controle e no grupo com periodontite (esse último com quase nível de significância).
- Houve uma grande prevalência dos níveis aumentados de IAP na população estudada, chegando a mais de 80% na população com o alelo 2.

REFERÊNCIAS

- AARABI, G. et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease--Fact or fiction? **Atherosclerosis**, v. 241, n. 2, p. 555–60, ago. 2015.
- ABABNEH, K. T.; ABU HWAJ, Z. M. F.; KHADER, Y. S. Prevalence and risk indicators of gingivitis and periodontitis in a Multi-Centre study in North Jordan: a cross sectional study. **BMC Oral Health**, v. 12, n. 1, p. 1, 2012.
- AL-MAWERI, S.; ZIMMER, S. Oral Health Survey of 6-14-Year-Old Children with Disabilities Attending Special Schools Yemen. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 39, n. 3, p. 272–276, mar. 2015.
- ALVES DE SOUZA, C. et al. A link between osteomyelitis and IL1RN and IL1B polymorphisms—a study in patients from Northeast Brazil: 153 patients followed for 2 years. **Acta Orthopaedica**, v. 88, n. 5, p. 556–561, 2017.
- AMAR, S.; WU, S.; MADAN, M. Is Porphyromonas gingivalis cell invasion required for atherogenesis? Pharmacotherapeutic implications. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 182, n. 3, p. 1584–92, 1 fev. 2009.
- AMARENCO, P. et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa1802712, 16 maio 2018.
- AMEIJEIRA, P. et al. Association between periodontitis and chronic migraine: a case–control study. **Odontology**, n. 0123456789, 2018.
- AMOO-ACHAMPONG, F. et al. Complex patterns of response to oral hygiene instructions: longitudinal evaluation of periodontal patients. **BMC Oral Health**, v. 18, n. 1, p. 72, 2 dez. 2018.
- AMORINO, G. P.; HOOVER, R. L. Interactions of monocytic cells with human endothelial cells stimulate monocytic metalloproteinase production. **The American journal of pathology**, v. 152, n. 1, p. 199–207, jan. 1998.

ANAND, P. S. et al. Relationship of smoking and smokeless tobacco use to tooth loss in a central Indian population. **Oral health & preventive dentistry**, v. 10, n. 3, p. 243–52, 2012.

AREND, W. P. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, n. 5, p. 1445–1451, 1 nov. 1991.

ARMITAGE, G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. **Periodontology 2000**, v. 34, p. 9–21, 2004.

ARMITAGE, G. C.; CULLINAN, M. P. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. **Periodontology 2000**, v. 53, n. 1, p. 12–27, jun. 2010.

ASMIS, R. et al. Lipoprotein aggregation protects human monocyte-derived macrophages from OxLDL-induced cytotoxicity. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 6, p. 1124–1132, jun. 2005.

BAR-SHAVIT, Z. The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 102, n. 5, p. 1130–1139, 1 dez. 2007.

BARADARAN-RAHIMI, H. et al. Association of Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms With Generalized Aggressive Periodontitis in an Iranian Population. **Journal of Periodontology**, v. 81, n. 9, p. 1342–1346, 2010.

BARONI, M. G. et al. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. **BMC medical genetics**, v. 4, n. 1, p. 8, 10 set. 2003.

BECK, J. D. et al. Periodontal profile class is associated with prevalent diabetes, coronary heart disease, stroke, and systemic markers of C-reactive protein and interleukin-6. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 2, p. 157–165, 2018a.

BECK, J. D. et al. Periodontal profile class is associated with prevalent diabetes, coronary

heart disease, stroke, and systemic markers of C-reactive protein and interleukin-6. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 2, p. 157–165, fev. 2018b.

BEHERA, S. N.; XIAN, H.; BALASUBRAMANIAN, R. Human health risk associated with exposure to toxic elements in mainstream and sidestream cigarette smoke. **Science of the Total Environment**, v. 472, p. 947–956, 2014.

BELIBASAKIS, G. N. et al. Cytokine responses of human gingival fibroblasts to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin. **Cytokine**, v. 30, n. 2, p. 56–63, 21 abr. 2005.

BERDELI, A. et al. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. **Clinical Biochemistry**, v. 39, n. 4, p. 357–362, abr. 2006.

BINDERMAN, I.; GADBAN, N.; YAFFE, A. Cytoskeletal disease: a role in the etiology of adult periodontitis. **Oral Diseases**, v. 20, n. 1, p. 10–16, jan. 2014.

BONFIM, M. DE L. C. ARVALH. et al. Social determinants of health and periodontal disease in Brazilian adults: a cross-sectional study. **BMC oral health**, v. 13, p. 22, 2013.

BONOMINI, F. et al. Atherosclerosis and oxidative stress. **Histology and histopathology**, v. 23, n. 3, p. 381–90, 2008.

BORGNAKKE, W. S. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? **Dental Clinics of North America**, v. 59, n. 4, p. 885–917, 2015.

BORING, L. et al. Decreased lesion formation in *CCR2*^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. **Nature**, v. 394, n. 6696, p. 894–897, 27 ago. 1998.

BRAY, G. A.; GRAY, D. S. Obesity. Part II--Treatment. **The Western journal of medicine**, v. 149, n. 5, p. 555–71, nov. 1988.

BUCHHOLZ, T. et al. Vasoconstrictively acting AT1R A1166C and NOS3 4/5 polymorphisms in recurrent spontaneous abortions (RSA). **American journal of**

reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989), v. 51, n. 5, p. 323–8, maio 2004.

CAI, G. et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. **Medicine**, v. 96, n. 37, p. e8058, set. 2017.

CANDIOTTI, K. A. et al. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with serum interleukin-1 receptor antagonist concentrations and postoperative opioid consumption. **Anesthesiology**, v. 114, n. 5, p. 1162–1168, 2011.

CASANOVA, L.; HUGHES, F. J.; PRESHAW, P. M. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. **British Dental Journal**, v. 217, n. 8, p. 433–437, 24 out. 2014.

CASTREJÁN-PÉREZ, R. C. et al. Oral health conditions and frailty in Mexican community-dwelling elderly: A cross sectional analysis. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, 2012.

CHAPPLE, I. L. C. et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, p. S39–S51, mar. 2017.

CHATZISTAVRIANOU, D.; BLAIR, F. Diagnosis and management of chronic and aggressive periodontitis part 1: periodontal assessment and diagnosis. **Dental Update**, v. 44, n. 4, p. 306–315, 2 abr. 2017.

CHENG, Y.-C. et al. Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-Related Ischemic Heart Disease and Stroke. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–16, 2017.

CHRYSANTHAKOPOULOS, N. A. Risk factors for the progression of periodontal disease in a Greek adult population. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 8, n. 2, p. 3–9, 2017.

CIRERA, S. et al. Hepatic expression of inflammatory genes and microRNAs in pigs with

high “cholesteryl ester transfer protein” (CETP) activity. **Mammalian Genome**, v. 27, n. 9–10, p. 503–510, 30 out. 2016.

CLINTON, S. K. et al. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. **The American journal of pathology**, v. 140, n. 2, p. 301–16, fev. 1992.

COCHRAN, D. L. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8s, p. 1569–1576, ago. 2008.

CORREIA, L. L. et al. [Prevalence and determinants of obesity and overweight among reproductive age women living in the semi-arid region of Brazil]. **Ciencia & saude coletiva**, v. 16, n. 1, p. 133–45, jan. 2011.

DE ANDRADE, F. et al. Association between –250G/A polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and coronary artery disease and HDL-C levels in a Southern Brazilian population. **Clinical Genetics**, v. 65, n. 5, p. 390–395, 20 abr. 2004.

DIAZ, R. et al. Characterization of leukotoxin from a clinical strain of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Microbial pathogenesis**, v. 40, n. 2, p. 48–55, fev. 2006.

DINARELLO, C. A. Interleukin-1, Interleukin-1 Receptors and Interleukin-1 Receptor Antagonist. **International Reviews of Immunology**, v. 16, n. 5–6, p. 457–499, 10 jan. 1998.

DINARELLO, C. A. Immunity. v. 281, n. 1, p. 8–27, 2018.

DING, C. et al. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism (rs2234663) and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. **Archives of Oral Biology**, v. 57, n. 6, p. 585–593, 2012.

DOBIÁSOVÁ, M.; FROHLICH, J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). **Clinical biochemistry**, v. 34, n. 7, p. 583–8, out. 2001.

DRIPPS, D. J. et al. Interleukin-1 receptor antagonist binds to the type II interleukin-1 receptor on B cells and neutrophils. **The Journal of biological chemistry**, v. 266, n. 30, p.

20311–5, 25 out. 1991.

EKUNI, D. et al. Relationship between increases in BMI and changes in periodontal status: A prospective cohort study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 41, n. 8, p. 772–778, 2014.

GENCO, R. J.; GENCO, F. D. Common Risk Factors in the Management of Periodontal and Associated Systemic Diseases: The Dental Setting and Interprofessional Collaboration. **Journal of Evidence Based Dental Practice**, v. 14, p. 4–16, jun. 2014.

GOLUB, L. M.; RYAN, M. E.; WILLIAMS, R. C. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. **Dentistry today**, v. 17, n. 10, p. 102–6, 108–9, out. 1998.

GONÇALVES, P. F. et al. Genetic polymorphisms and periodontal disease in populations of African descent: A review. **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 2, p. 164–173, 2018.

GOTO, H. et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Has a Novel Function in the Regulation of Matrix Metalloproteinase-13 Expression. **PLOS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0140942, 16 out. 2015.

GOULART, A. C. et al. Relationship between periodontal disease and cardiovascular risk factors among young and middle-aged Brazilians. Cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 3, p. 226–233, jun. 2017.

GRAVES, D. T. et al. Animal Models to Study Host-Bacteria Interactions Involved in Periodontitis. In: **Frontiers of oral biology**. [s.l: s.n.]. v. 15p. 117–132.

GROOTAERT, M. O. J. et al. Defective Autophagy in Atherosclerosis: To Die or to Senesce? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1–12, 2018.

GRÜNENFELDER, J. et al. Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor beta as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 128, n. 1, p. 92–7, jul. 2004.

GUPTA, MILI, CHATURVEDI, R.; JAIN, A. Role of cardiovascular disease markers in periodontal infection: Understanding the risk. **Indian Journal of Dental Research**, v. 26, n.

3, p. 231, 2015.

GUPTA, S. et al. C-reactive Protein in Periodontitis and its Comparison with Body Mass Index and Smoking Behaviour. **JNMA; journal of the Nepal Medical Association**, v. 56, n. 206, p. 226–233, [s.d.].

HAASE, E. M. et al. Environmental influences on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* biofilm formation. **Archives of Oral Biology**, v. 51, n. 4, p. 299–314, abr. 2006.

HASKILL, S. et al. cDNA cloning of an intracellular form of the human interleukin 1 receptor antagonist associated with epithelium. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 88, n. 9, p. 3681–5, 1 maio 1991.

HIENZ, S. A.; PALIWAL, S.; IVANOVSKI, S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, 2015.

HIGGS, J. T. et al. Mesenchymal stem cells expressing osteoprotegerin variants inhibit osteolysis in a murine model of multiple myeloma. **Blood Advances**, v. 1, n. 25, p. 2375–2385, 28 nov. 2017.

HIGHFIELD, J. Diagnosis and classification of periodontal disease. **Australian dental journal**, v. 54 Suppl 1, p. S11-26, set. 2009.

HIRSCH, H. H.; BACKENSTOSS, V.; MORONI, C. Impaired interleukin-3 mRNA decay in autocrine mast cell tumors after transient calcium ionophore stimulation. **Growth factors (Chur, Switzerland)**, v. 13, n. 1–2, p. 99–110, 1996.

HO, S. S. Y. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 6, n. 3, p. 285–296, 2016.

HU, Z. et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. **Oncotarget**, v. 7, n. 41, p. 66700–12, 2016.

HURME, M.; SANTTILA, S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 β genes. **European Journal of Immunology**, v.

28, n. 8, p. 2598–2602, ago. 1998.

HUSSAIN, M.; STOVER, C. M.; DUPONT, A. P. gingivalis in periodontal disease and atherosclerosis - Scenes of action for antimicrobial peptides and complement. **Frontiers in Immunology**, v. 6, n. FEB, p. 1–5, 2015.

HUYNH-BA, G. et al. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. **Journal of clinical periodontology**, v. 34, n. 4, p. 305–17, abr. 2007.

INABA, Y.; CHEN, J. A.; BERGMANN, S. R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 220, n. 1, p. 128–33, jan. 2012.

IZAWA, A. et al. Inflammatory bone loss in experimental periodontitis induced by aggregatibacter actinomycetemcomitans in interleukin-1 receptor antagonist knockout mice. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 5, p. 1904–1913, 2014.

JOAQUIM, C. R. et al. The combined and individual impact of diabetes and smoking on key subgingival periodontal pathogens in patients with chronic periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, n. September, p. 1–9, 2017.

KAPHINGST, K. A.; PERSKY, S.; LACHANCE, C. NIH Public Access. v. 14, n. 4, p. 384–399, 2010.

KAPLAN, J. B. et al. Structural and genetic analyses of O polysaccharide from Actinobacillus actinomycetemcomitans serotype f. **Infection and immunity**, v. 69, n. 9, p. 5375–84, set. 2001.

KARIMBUX, N. Y. et al. Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Chronic Periodontitis in Adult Whites: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Periodontology**, v. 83, n. 11, p. 1407–1419, nov. 2012.

KAYAR, N. A.; ALPTEKIN, N. Ö.; ERDAL, M. E. Interleukin-1 receptor antagonist gene

polymorphism, adverse pregnancy outcome and periodontitis in Turkish women. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 12, p. 1777–1783, 2015.

KAZI, M. M. A. G.; BHARADWAJ, R. Role of herpesviruses in chronic periodontitis and their association with clinical parameters and in increasing severity of the disease. **European journal of dentistry**, v. 11, n. 3, p. 299–304, [s.d.].

KELLER, A. et al. Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 6, p. 766–776, jun. 2015.

KIM, J. J.; KIM, C. J.; CAMARGO, P. M. Salivary biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. **Journal of the California Dental Association**, v. 41, n. 2, p. 119–24, fev. 2013.

KORNMAN, K. S. **The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease** **Journal of Clinical Periodontology**, 1997.

KOTSAKIS, G. A. et al. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. **Journal of periodontology**, v. 86, n. 2, p. 254–63, fev. 2015.

KRUMM, B.; XIANG, Y.; DENG, J. Structural biology of the IL-1 superfamily: Key cytokines in the regulation of immune and inflammatory responses. **Protein Science**, v. 23, n. 5, p. 526–538, 2014.

KUDO, C. et al. Effects of periodontal treatment on carotid intima - media thickness in patients with lifestyle - related diseases : Japanese prospective multicentre observational study. n. 0123456789, 2018.

KUMAR, N. et al. Association of chronic periodontitis with metabolic syndrome: A cross-sectional study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 0, n. 0, p. 0, 2016.

LALLA, E. et al. Oral Infection With a Periodontal Pathogen Accelerates Early Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Null Mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 8, p. 1405–1411, 1 ago. 2003.

LAMACCHIA, C. et al. Distinct Roles of Hepatocyte- and Myeloid Cell-Derived IL-1 Receptor Antagonist during Endotoxemia and Sterile Inflammation in Mice. **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 4, p. 2516–2524, 15 ago. 2010.

LAVU, V. et al. Polymorphic Regions in the Interleukin-1 Gene and Susceptibility to Chronic Periodontitis: A Genetic Association Study. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, n. 4, p. 175–181, 2015.

LEITE, F. R. M. et al. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. **American Journal of Preventive Medicine**, p. 1–11, 2018.

LIBBY, P. et al. Inflammation in Atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 23, p. 2129–2138, 1 dez. 2009.

LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of coronary artery disease. **Circulation**, v. 111, n. 25, p. 3481–8, 28 jun. 2005.

LILJESTRAND, J. M. et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. **Journal of clinical periodontology**, v. 44, n. 8, p. 784–792, ago. 2017.

LOE, H. Periodontal diseases : a brief historical perspective. **Periodontology 2000**, v. 2, p. 7–12, 1993.

LOHMAN, T. G. Exercise training and body composition in childhood. **Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport**, v. 17, n. 4, p. 284–7, dez. 1992.

LONDON, S. J. et al. Collection of buccal cell DNA in seventh-grade children using water and a toothbrush. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 10, n. 11, p. 1227–30, nov. 2001.

LÖNN, J. et al. Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 3, p. 403–413, jun. 2018.

- LÓPEZ-JORNET, P. et al. Measurement of Atherosclerosis Markers in Patients With Periodontitis: A Case-Control Study. **Journal of Periodontology**, v. 83, n. 6, p. 690–698, 2012.
- LORENZ, M. W. et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). **Stroke**, v. 37, n. 1, p. 87–92, 1 jan. 2006.
- LUOTOLA, K. et al. Association of Variation in the Interleukin-1 Gene Family with Diabetes and Glucose Homeostasis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4575–4583, nov. 2009.
- LUOTOLA, K. et al. IL-1 receptor antagonist levels are associated with glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 85, n. 3, p. 430–435, set. 2016.
- MARCENES, W. et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: A systematic analysis. **Journal of Dental Research**, v. 92, n. 7, p. 592–597, 2013.
- MATTILA, K. J.; PUSSINEN, P. J.; PAJU, S. Dental Infections and Cardiovascular Diseases: A Review. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 11–s, p. 2085–2088, nov. 2005.
- MICHAUD, D. S. et al. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, 12 jan. 2018.
- MILLÁN, J. et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. **Vascular health and risk management**, v. 5, p. 757–65, 2009.
- MITEVA, K. et al. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. **Vascular Pharmacology**, 22 abr. 2018.
- MORALES, A. et al. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow-up. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, n. 0, p. 1–9, 2018.

MORITA, I. et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 2, p. 199–202, 2011.

MOUSOPOULOS, N. M.; LIONAKIS, M. S.; HAJISHENGALLIS, G. Inborn errors in immunity: Unique natural models to dissect oral immunity. **Journal of Dental Research**, v. 94, n. 6, p. 753–758, 2015.

NAZIR, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. **International journal of health sciences**, v. 11, n. 2, p. 72–80, 2017.

NICKLIN, M. J. H. et al. A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. **Genomics**, v. 79, n. 5, p. 718–725, 2002.

NICOLAU, B.; MARCENES, W. How will a life course framework be used to tackle wider social determinants of health? **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 40 Suppl 2, p. 33–8, out. 2012.

ÖBERG, M. et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. **The Lancet**, v. 377, n. 9760, p. 139–146, 8 jan. 2011.

OGAWA, H. et al. Risk factors for periodontal disease progression among elderly people. **Journal of clinical periodontology**, v. 29, n. 7, p. 592–7, jul. 2002.

OH, T.-J.; EBER, R.; WANG, H.-L. Periodontal diseases in the child and adolescent. **Journal of clinical periodontology**, v. 29, n. 5, p. 400–10, maio 2002.

OKAMOTO, K.; TAKAYANAGI, H. Osteoclasts in arthritis and Th17 cell development. **International Immunopharmacology**, v. 11, n. 5, p. 543–548, maio 2011.

OREKHOV, A. N. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis. **Current Opinion in Lipidology**, p. 1, 8 maio 2018.

ORLANDI, M. et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-

analysis. **Atherosclerosis**, v. 236, n. 1, p. 39–46, 2014.

PACKARD, R. R. S.; LIBBY, P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. **Clinical Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 24–38, 16 nov. 2007.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontology 2000**, v. 14, n. 1, p. 9–11, 1997.

PALOMO, J. et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family – Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. **Cytokine**, v. 76, n. 1, p. 25–37, nov. 2015.

PERRIER, S. et al. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. **Clinical immunology and immunopathology**, v. 87, n. 3, p. 309–13, jun. 1998.

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575–584, maio 2018.

REDLITZ, K. H.; YAMSHCHIKOV, V. F.; COMINELLI, F. Differential contribution of IL-1Ra isoforms to allele-specific IL-1Ra mRNA accumulation. **Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v. 24, n. 4, p. 253–60, abr. 2004.

RENVERT, S. A. P. R. Treatment of periodontal disease in older adults. **Periodontol 2000**, v. 16, p. 106–112, 2016.

RHEU, G.-B. et al. Risk assessment for clinical attachment loss of periodontal tissue in Korean adults. **The journal of advanced prosthodontics**, v. 3, n. 1, p. 25–32, mar. 2011.

ROGER, V. L. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. 188–197, 3 jan. 2012.

SABBAH, W.; SHEIHAM, A.; BERNABÉ, E. Income inequality and periodontal diseases in rich countries: an ecological cross-sectional study. **International dental journal**, v. 60, n. 5, p. 370–4, out. 2010.

SAKELLARI, D. et al. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 33, n. 11, p. 765–770, 2006.

SANZ, M.; VAN WINKELHOFF, A. J.; WORKING GROUP 1 OF SEVENTH EUROPEAN WORKSHOP ON PERIODONTOLOGY. Periodontal infections: understanding the complexity--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **Journal of clinical periodontology**, v. 38 Suppl 11, p. 3–6, mar. 2011.

SCHMIDT, W. A. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 3, n. 1, p. 35–42, 1 jan. 2007.

SERGIN, I.; RAZANI, B. Self-eating in the plaque: What macrophage autophagy reveals about atherosclerosis. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 5, p. 225–234, 2014.

SHEN, W.-J. et al. Scavenger receptor B type 1 : Expression, Molecular Regulation, and Cholesterol Transport Function. **Journal of Lipid Research**, p. jlr.R083121, 2 maio 2018.

SHIAU, H. J.; AICHELMANN-REIDY, M. E.; REYNOLDS, M. A. Influence of sex steroids on inflammation and bone metabolism. **Periodontology 2000**, v. 64, n. 1, p. 81–94, 2014.

SHIM, S.-H.; HAN, D.-H. Exposure to occupational noise and periodontitis in Korean workers. **Journal of periodontology**, v. 89, n. 4, p. 431–439, 2018.

SHIN, B. M. et al. Which life course model better explains the association between socioeconomic position and periodontal health? **Journal of Clinical Periodontology**, v. 42, n. 3, p. 213–220, 2015.

SMITH, I. M. et al. Yeast Modulation of Human Dendritic Cell Cytokine Secretion: An In

Vitro Study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e96595, 9 maio 2014.

SZULC, M. et al. Presence of Periodontopathic Bacteria DNA in Atheromatous Plaques from Coronary and Carotid Arteries. **BioMed Research International**, v. 2015, n. Cmv, 2015.

TAPASHETTI, R. P. et al. C-reactive Protein as Predict of Increased Carotid Intima Media Thickness in Patients with Chronic Periodontitis. **Journal of international oral health : JIOH**, v. 6, n. 4, p. 47–52, 2014.

TOUBOUL, P.-J. et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: The Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. **Atherosclerosis**, v. 192, n. 2, p. 363–369, jun. 2007.

TREVILATTO, P. C. et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 1, p. 54–62, 2011.

UNDERHILL, H. R. et al. A Noninvasive Imaging Approach to Assess Plaque Severity: The Carotid Atherosclerosis Score. **American Journal of Neuroradiology**, v. 31, n. 6, p. 1068–1075, jun. 2010.

WALTER, C. et al. Does three-dimensional imaging offer a financial benefit for treating maxillary molars with furcation involvement? - A pilot clinical case series. **Clinical Oral Implants Research**, v. 23, n. 3, p. 351–358, 2012.

WARD, B.; BAKER, A. C.; HUMPHREY, V. F. Nonlinear propagation applied to the improvement of resolution in diagnostic medical ultrasound. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 101, n. 1, p. 143–54, jan. 1997.

WEI, S.; SIEGAL, G. P. Mechanisms modulating inflammatory osteolysis: A review with insights into therapeutic targets. **Pathology - Research and Practice**, v. 204, n. 10, p. 695–706, out. 2008.

WIDLANSKY, M. E. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 42, n. 7, p. 1149–60, 1 out. 2003.

- WILSON, M. et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans. **Journal of Medical Microbiology**, v. 51, n. 12, p. 1013–1020, 1 dez. 2002.
- WORRALL, B. B. et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms in Carotid Atherosclerosis. **Stroke**, v. 34, n. 3, p. 790–793, 1 mar. 2003.
- ZHANG, T. et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. **FEMS immunology and medical microbiology**, v. 59, n. 2, p. 143–51, 1 jul. 2010.
- ZHU, X. et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 37, 5 dez. 2018.
- ZUCCARELLO, D. et al. Role of familiarity versus interleukin-1 genes cluster polymorphisms in chronic periodontitis. **Gene**, v. 535, n. 2, p. 286–289, 10 fev. 2014.
- ZUPAN, J.; JERAS, M.; MARC, J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. **Biochemia medica**, v. 23, n. 1, p. 43–63, 2013.
- ZWIEBEL, W. J.; PELLERITO, J. S. Tricky and interesting carotid cases. **Ultrasound quarterly**, v. 21, n. 2, p. 113–22; quiz 151, 153–4, jun. 2005.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ

Introdução Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Antes de decidir, é importante que você entenda o porquê da realização desta pesquisa e o que ela envolve. Por favor, dedique um tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes e, se preferir, discutir com seus familiares, amigos ou com seu médico. Pergunte-nos se houver alguma coisa que não esteja clara ou se precisar de mais informações.

Para ser lido para ou por todos os participantes do estudo As informações a seguir descrevem o estudo e os seus direitos como participante. Além do que for aqui esclarecido, o entrevistador poderá responder qualquer questão que você tenha referente ao estudo. Por favor, leia ou ouça com atenção e sempre que achar necessário interrompa para perguntar.

Justificativa e objetivos do estudo A periodontite é uma doença que se caracteriza por uma inflamação e perda do osso que envolve os dentes, levando ao amolecimento dos dentes, mau hálito e, até mesmo, ao comprometimento da saúde geral da pessoa. O estudo das células e moléculas envolvidas no processo inflamatório e de reabsorção óssea será importante para compreender melhor a atividade dessa doença e seus fatores de risco. O estudo visa relacionar a doença periodontal com a expressão de genes em humanos correlacionando com alterações ateroscleróticas. Os resultados nos ajudarão a ter uma melhor compreensão desta doença e poderão possibilitar um crescimento científico relacionado a este tema.

O objetivo deste trabalho: Avaliar a relação da doença periodontal com o gene de risco para doença aterosclerótica (gordura e entupimento dos vasos) para prevenir o avanço da doença.

Procedimentos Serão realizados: preenchimento de questionários com perguntas sobre sua saúde e seus hábitos de higiene da boca; exames para diagnóstico da doença periodontal realizados por dentistas (consiste na introdução indolor de uma sonda no sulco gengival); Será feita coleta de células bucais por através de uma simples escovação e bochecho com água potável, colhendo o expectorado em um tubo estéril para análise em laboratório e de sangue por punção venosa por um método indolor e de mínimo risco para purificação de DNA genômico (que confere as suas características hereditárias) e estudo dos níveis de gordura no sangue e para construir um perfil genético. Além disso, você será avaliado por ultrassom com

doppler (método indolor e não invasivo) no hospital universitário, acompanhado por um médico, para avaliar a gordura na carótida e seu coração.

Os desconfortos ou riscos esperados Durante a coleta você não sentirá nenhum ou pouco desconforto, as células do sangue e bucais coletadas envolve mínimo risco, sendo um método eficaz de purificação do DNA genômico. Os resultados dos dados genéticos serão mantidos em sigilo através de estudo duplo cego, sendo mantidos em armário fechado com segredo, apenas com acesso dos pesquisadores principais do estudo. Todas as amostras serão codificadas e a confidencialidade dos resultados mantidos. Existe um pequeno risco de vazamento de informação sigilosa, apesar de todo cuidado com a codificação, prática de confidencialidade e barreira eletrônica dos arquivos com senha, contudo os benefícios potenciais desse estudo superam esse mínimo risco.

Os benefícios que pode ter Participando dessa pesquisa, você não receberá nenhum benefício direto como dinheiro, mas estará contribuindo para a elaboração de um trabalho científico que poderá proporcionar benefícios futuros à sociedade. Independente da sua decisão de participar ou não desta pesquisa, o seu plano de tratamento seguirá conforme estabelecido e de acordo com o cronograma de atividades proposto e será instruído em relação aos cuidados com a sua higiene oral.

Garantia de resposta a qualquer pergunta A qualquer momento, você poderá fazer perguntas sobre esta pesquisa com a garantia de que estas serão respondidas.

Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si A qualquer momento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores desta pesquisa e pedir que os seus dados sejam retirados da mesma. A concordância em participar deste estudo não implica em qualquer modificação no seu tratamento.

Garantia de privacidade Os dados obtidos neste estudo, bem como fotografias que possam ser tiradas, serão apresentados em congressos e encontros da comunidade científica e poderão ser publicados em revistas especializadas. No entanto, a sua identidade nunca será revelada. E seu rosto nunca será mostrado totalmente nas fotografias. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. As amostras serão codificadas e as fichas e registros médicos mantidos em armários com segredo de acesso limitado apenas aos pesquisadores principais do projeto. A confidencialidade e gerenciamento dos dados serão mantidos por arquivos com dupla digitação fechados com uso de senhas.

Garantia de acesso aos resultados Você poderá ter acesso aos dados obtidos pelos pesquisadores, e, a qualquer momento, ficar atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas.

Despesas e compensações Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Contato: as dúvidas não esclarecidas ou o não cumprimento do que foi acordado podem ser informados ao responsável pelo estudo, ao pesquisador Dr. Reinaldo Barreto Oriá.

Responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE

Telefones: 33668239

E-mail: oria@ufc.br

Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, ou quiser informar qualquer questionamento durante a sua participação no estudo, entre em contato com:

- **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará**

Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo

Telefone: 3366-8344

- **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará**

Av. Paranjana, 1700, Conj. Itaperi

Telefone: 3101-9890

- **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio**

Rua Cap. Francisco Pedro, 1290 - Rodolfo Teófilo

Telefone: 3366-8045

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE, OU DO RESPONSÁVEL

Eu, _____, _____ anos, portador(a) do
RG n° _____ e CPF n° _____

_____, após leitura cuidadosa do documento acima, declaro minha participação voluntária no **“FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ”**. Tenho conhecimento dos objetivos e métodos de estudo a serem utilizados, dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e benefícios e de que me submeterei à realização de exames clínicos e laboratoriais. Tenho liberdade para recusar minha participação, assim como retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ser-me-á assegurado o sigilo quanto aos

meus dados envolvidos no estudo. POR FIM, DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Fortaleza, _____ de _____ de 201__.

(Assinatura ou digital do participante ou responsável)

Testemunha

Membro da Equipe de Pesquisa

ANEXO



QUESTIONÁRIO ODONTOLÓGICO

Plataforma Brasil: CAAE: 18220713.1.0000.5054

Avaliação Odontológica “**FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ**” para dentistas do CEO. **Aprovado em 05/08/2014 (versão 1.0)**

TÍTULO: Questionário para avaliação odontológica no projeto “Fatores de risco e prevenção da doença aterosclerótica em pacientes com periodontite no Ceará” para dentistas do CEO

OBJETIVO: Avaliar o quadro odontológico e para identificação dos pacientes do grupo com periodontite e sem periodontite.

Código do paciente:

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Histórico Odontológico

| | | |
|---|--|---|
| Motivo da consulta atual | | |
| Última visita ao dentista | Quando: | O que realizou: |
| Tratamento periodontal prévio | Quando: | O que realizou: |
| Sangramento da gengiva | () sim () não | () estimulado () espontâneo |
| Dores nas gengivas | () sim () não | Frequência da dor: |
| Mobilidade nos dentes | () sim () não | () localizada () vários dentes |
| Gosto desagradável na boca | () sim () não | () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |
| Hálito desagradável | () sim () não | () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |
| Sensibilidade nos dentes | () sim () não | () sempre () frequentemente () às vezes () nunca Quando: |
| Ingere alimentos ácidos/ refrigerantes/ sucos cítricos | () sim () não | Qual: Frequência: |
| Hábitos | () roer unhas () pressão lingual () morder objetos () morder lábios () ranger dentes | |
| Respiração | () nariz () boca | Dorme de boca aberta () sim () não |
| Ronco ao dormir | () sim () não | () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |

| | | |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|
| Ingere alimentos entre as refeições | () sim () não | Quais: |
| Realizou tratamento ortodôntico | () sim () não | Quando: |
| Removeu alguma lesão da boca | () sim () não | Qual: Quando: |
| Familiar com doença periodontal | () sim () não | Quem: |
| Outros hábitos | | |

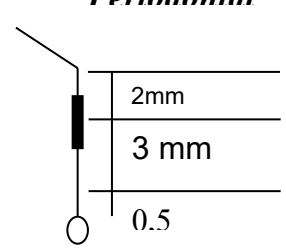
Recursos de Higiene Bucal

| | | |
|--|------------------------------|--|
| Escovação dental | Frequência/dia | () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |
| Recebeu orientação de higiene | () sim () não | Quando: |
| Qual tipo de escova dental | () dura () média () macia | Quanto tempo está com a escova: |
| Creme dental que utiliza | | Motivo: |
| Utiliza fio dental | () sim () não | Motivo: () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |
| Utiliza palito dental | () sim () não | Motivo: () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |
| Utiliza outro recurso de limpeza | Qual: | () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |
| Considera higiene adequada | () sim () não | |
| Bochecha alguma substância para higiene oral | Qual: | Motivo: () sempre () frequentemente () às vezes () nunca |

4 Exame Periodontal Simplificado – PSR (Registro do PSR nos Sextantes)

Ó

1.1.1.1.1 PSR – Exame Periodontal



I – 18 – 14 II – 13 – 23 III – 24 - 28

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

VI - 48 - 44 V – 43 – 33 IV – 34 - 38

CÓDIGOS APLICADOS AO PSR

- 0 – ausência de sangramento e fatores retentivos e faixa escura da sonda totalmente visível;
 1 – presença de sangramento à sondagem/ ausência de fatores retentivos/ faixa escura da sonda totalmente visível;
 2 – presença de fatores retentivos de placa (cálculo, restaurações com falhas marginais, cáries)/ faixa escura totalmente visível;
 3 – faixa escura da sonda parcialmente visível – 4 a 5 mm de profundidade de sondagem;
 4 – faixa escura da sonda não mais visível – 6 mm ou mais de profundidade de sondagem;
 * – indica presença de recessão gengival maior que 3 mm/ mobilidade dental/ envolvimento de furca/ problemas mucogengivais

Obs: Anotar o * juntamente com o código atribuído a cada sextante

5 – Plano de tratamento

| PROCEDIMENTO | Data de Execução |
|--------------|------------------|
| | |
| | |

6 - Registro dos procedimentos executados

| Data | Região | Procedimentos Executados | Ass. Prof. | Ass. Pac. |
|------|--------|--------------------------|------------|-----------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

7. CPOD:

Quantos dentes cariados e quais:

Quantos dentes perdidos e quais:

Quantos dentes cariados e quais:

Fortaleza, _____ de _____ de 201____.

 Nome por extenso do membro da Equipe de Pesquisa

 Assinatura do Membro da Equipe de Pesquisa



Plataforma Brasil: CAAE: 18220713.1.0000.5054
 “FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA
 EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ” para dentistas do CEO.
 Aprovado em 05/08/2014 (versão 1.0)

FICHA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Data ___/___/___

Código do Paciente:

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

1. DADOS PESSOAIS:

- 1.1. Nome: _____
 1.2. Sexo: Feminino () Masculino ()
 1.3. Data de nascimento: ___/___/_____. Idade: _____
 1.4. Estado civil: _____
 1.5. Endereço: _____
 Bairro: _____ Complemento: _____
 CEP: _____ cidade: _____ UF: _____
 1.6. Telefone residencial: _____. Celular: _____
 1.7. E-mail: _____
 1.8 Profissão: _____

OBS: _____

2. HISTÓRICO CLÍNICO

- 2.1. Funcionamento do intestino: _____
 2.2. Diurese: _____
 2.3. Sono (horas por dia): _____
 2.4. Alergias: _____
 2.5. Cirurgias: _____
 2.6. Uso de medicamentos: _____
 2.7 Tabagismo: _____
 2.8: Bebidas alcoólicas: _____
 2.9: Patologias: _____

OBS: _____

3. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

A) Anamnese

1) Peso corpóreo

Mudou nos últimos 6 meses () sim () não

Continua perdendo atualmente () sim () não

Peso atual _____ kg

Peso habitual _____ kg

Perda de peso (PP) _____ % Se > 10% ()

Se < 10% ()

Altura: _____ m

IMC: $P / A^2 =$ _____ Kg/m²

CB: _____ cm % CB: _____

Classificação: _____

DCT: _____ % DCT: _____

Classificação: _____

CMB: _____ cm % CMB: _____

_____ Classificação: _____

Circ. Cintura: _____ cm Classificação: _____

Circ. Quadril: _____ cm

RCQ: CC/ CQ: _____ Classificação: _____

Circ. Abdominal: _____ cm Classificação: _____

D. Cut.Sub-escapular: _____

D.Cut.Coxa: _____

D.Cut. Abdominal: _____

D.Cut. Supra Iliaca: _____

Fortaleza, _____ de _____ de 201 ____.

Nome por extenso do membro da Equipe de Pesquisa

Assinatura do Membro da Equipe de Pesquisa



QUESTIONÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO
Plataforma Brasil: CAAE: 18220713.1.0000.5054
“FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA
EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ”

AVALIAÇÃO SÓCIODEMOGRÁFICA

Código do paciente:

IDENTIFICAÇÃO E DADOS SOCIOECONÔMICOS

| | |
|---|----------|
| Código da paciente | |
| Nome | Telefone |
| Data de Nascimento | |
| Idade | |
| Procedência: 1. Capital 2. Interior, especificar | |
| Endereço atual (Não esquecer o Bairro) Ponto de referência | |
| Estado civil: 1. Casado/união consensual 2. Solteiro 3. divorciado 4. viúvo | |
| Ocupação: 1. Trabalhador autônomo 2. Comerciante 3. Funcionário público 4. Economia informal 5. outro, especificar | |
| Escolaridade: 1. Analfabeto 2. nunca estudou 3. 1º grau incompleto 4. 1º grau completo 5. 2º grau incompleto 6. 2º grau completo 7. Graduação 8. Outros, especificar * em caso de 1º ou 2º graus incompletos, registrar a série em que interrompeu o estudo, para que a escolaridade possa ser convertida para anos de estudo no momento da análise | |
| Quantas pessoas moram na casa? | |
| Das pessoas que moram na casa, quantas ajudam no sustento da família? | |

| | |
|--|--|
| Qual a renda aproximada da família* (número de salários mínimos)? *Salário mínimo por ocasião da pesquisa de campo: R\$ 380.00 | |
| Quanto tempo mora nesse endereço? _____(meses) | |
| Fumante? 1. sim 2. não 3. ex-fumante 4. fumante passivo 1. não 2. ex-fumante 3. fumante passivo 4. sim (se reside ou trabalha no mesmo ambiente que outros fumantes) | |
| Nº de cigarros por dia: | |
| Diabético? 1. Sim 2. Não Algum diabético na família? Sim Não | |
| Hipertenso? 1. Sim 2. Não Informar PA no momento do recrutamento: História de hipertensão na família: 1. Sim 2 Não | |
| Bebida alcoólica: 1. não 2. deixei de beber 3. sim, raramente 4. sim, só nos fins de semana 5. sim, freqüentemente | |

Fortaleza, _____ de _____ de 201____.

Nome por extenso do membro da Equipe de Pesquisa

Assinatura do Membro da Equipe de Pesquisa