UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto n°17.228 de 25/11/2016
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2021

EMPREGO DO MODELO RECESSIVO NO ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIANTES DO GENE IL33 RS2381416 E A PERIODONTITE

Mariza Mascarenhas Cordeiro[1]; Soraya Castro Trindade[2]; Antonio Pedro Fróes de Farias[3]; Isaac Suzart Gomes-Filho[4];

1. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduanda em Odontologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: mmascarenhasc@hotmail.com
2. Participante do projeto, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: soraya@uefs.br
3. Participante do projeto, Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Universidade Federal da Bahia, e-mail: froes_pedro@hotmail.com
2. Orientador, Departamento de saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: isuzart@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: periodontite; IL-33; imunologia.

INTRODUÇÃO

A IL-33 é uma citocina da família IL-1 (Lomba, 2014), que está presente em processos inflamatórios, como o da periodontite, uma doença caracterizada pela perda de tecidos de sustentação, reabsorção do osso alveolar e formação de bolsas periodontais (Lima *et al*., 2008). Ela também está relacionada ao desenvolvimento ou piora no quadro de asma, uma vez que a liberação de IL-33 induz uma contração muito rápida das vias aéreas (Queiroz, 2016), que implica em alterações no trato respiratório do indivíduo, promovendo obstrução brônquica generalizada (Moore *et al.*, 2010).

O polimorfismo genético das citocinas, como variações de nucleotídeo único do gene que codifica a IL-33 (rs2381416), quando apresentada na forma selvagem (Adenina) ou polimórfica (Citosina), pode influenciar o perfil da resposta inflamatória (Queiroz, 2016). Sendo assim, este estudo teve como objetivo analisar a associação entre as variantes de nucleotídeo único do gene IL33 (rs2381416) e a periodontite, investigada na perspectiva do modelo genético recessivo, em homozigose e/ou heterozigose, em indivíduos com e sem asma grave.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal aninhado a um estudo do tipo caso-controle, formado por indivíduos diagnosticados com asma grave e pelos acompanhantes sem diagnóstico de doenças respiratórias. A amostra foi dividida em dois grupos: com periodontite e sem periodontite, nos quais foi investigada a presença do polimorfismo da IL33 rs2381416 como fator de exposição.

Um questionário foi aplicado para obtenção de informações sobre dados socioeconômicos, fatores biológicos, hábitos de vida e de saúde, presença de comorbidades e acesso à atenção odontológica. O exame periodontal foi feito por um periodontista treinado e foram considerados com periodontite os indivíduos que estavam de acordo com a classificação de Gomes-Filho *et al.* (2007). Aqueles participantes não classificados nestes critérios foram considerados sem periodontite.

Foi coletado sangue dos participantes para a extração do DNA genômico, com posterior genotipagem das variantes de único nucleotídeo (SNV) do gene IL33 (rs2381416) por PCR quantitativo. Analisou-se a taxa de genotipagem (<0,98) pelo equilíbrio de Hardy Weinberg (valor de $p<0.05$) e o valor de

p para o alelo de menor frequência menor que 5%. A análise descritiva foi executada com a variável dependente (periodontite) e todas as covariáveis avaliadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram deste estudo 359 indivíduos, sendo 77 indivíduos que apresentaram diagnóstico de periodontite e 282 sem o diagnóstico de periodontite.

Os dados das características socioeconômicas e demográficas, relacionadas a hábitos de vida e condição de saúde bucal e relacionadas às condições gerais de saúde e a periodontite, são apresentados na Tabela 1.

Pela análise da tabela é possível observar que o grau de escolaridade, respiração bucal, hipertensão, IMC e diagnóstico de asma apresentaram significância estatística (p=0,03; p=0,01; p<0,01; p=0,03; p<0,01 respectivamente) para a presença da periodontite.

Tabela 1. Características socioeconômico demográficas empregadas na análise de regressão logística, relacionadas a hábitos de vida, condição de saúde bucal e condições gerais de saúde entre indivíduos com diagnóstico de periodontite e indivíduos sem diagnóstico de periodontite.

Variáveis	Sem periodontite	Com periodontite	Valor de p
	(N = 282)	(N = 77)	
Sexo	**N (%)**	**N (%)**	0,98
Feminino	242 (85,8%)	66 (85,7%)	
Masculino	40 (14,2%)	11 (14,3%)	
Idade (em anos)	**N (%)**	**N (%)**	0,1
18-39	81 (28,7%)	15 (19,5%)	
> 39	201 (71,3%)	62 (80,5%)	
Nível de escolaridade	**N (%)**	**N (%)**	0,03
> 4 anos	26 (9,2%)	14 (18,2%)	
≤ 4 anos	256 (90,8%)	63 (81,8%)	
Hábito de fumar atual	**N (%)**	**N (%)**	0,14
Não	265 (94%)	76 (98,7%)	
Sim	17 (6%)	1 (1,3%)	
Hábito de respiração bucal	**N (%)**	**N (%)**	0,01
Não	140 (49,6%)	26 (33,8%)	
Sim	142 (50,4%)	51 (66,2%)	
Frequência de escovação	**N (%)**	**N (%)**	0,38
<3x ao dia	109 (38,7%)	34 (44,2%)	
3x ao dia ou mais	173 (61,3%)	43 (55,8%)	
Hipertensão	**N (%)**	**N (%)**	<0,01
Não	208 (74%)	45 (58,4%)	
Sim	73 (26%)	32 (41,6%)	
Índice de massa corporal (peso/altura²)	**N (%)**	**N (%)**	0,03
< 25	87 (30,9%)	14 (18,2%)	
≥ 25	195 (69,1%)	63 (81,8%)	
Diagnóstico de asma	**N (%)**	**N (%)**	<0,01
Sem asma grave	201 (71,3%)	26 (33,8%)	
Asma grave	81 (28,7%)	51 (66,2%)	

Fonte: os autores. *Diagnóstico de periodontite segundo Gomes-Filho et al. (2007); **N (%)** - número de indivíduos e porcentagem; **p** - nível de significância (≤ 0,05) qui-quadrado de Pearson.

A associação entre as variantes de nucleotídeo único do gene IL33 (rs2381416) e a periodontite, quando apresentada na forma selvagem (adenina - A) ou variante (citosina-C), em homozigose e/ou heterozigose, são apresentadas na Figura 1.

Sendo o alelo A o recessivo selvagem e o C o alelo polimórfico, o modelo recessivo da avaliação genotípica indicou uma associação negativa entre IL33 rs2381416 e periodontite (OR 0,46). Sendo assim, as pessoas que apresentavam a variante C em homozigose tiveram uma chance 54% menor de desenvolver a doença (p=0,03; OR=0,46).

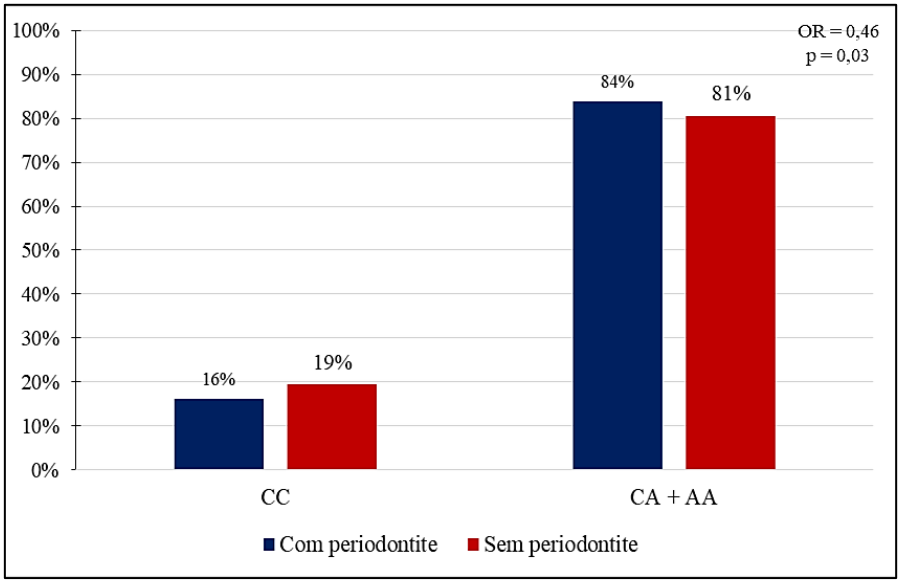

Figura 1. Associação entre as variantes de nucleotídeo único do gene IL33 (rs2381416) e a periodontite, quando apresentada na forma selvagem (adenina - A) ou polimórfica (citosina-C), em homozigose e/ou heterozigose. Fonte: o autor. CC - homozigose para a condição polimórfica; CA+AA - heterozigose para a condição polimórfica ou homozigose para a condição selvagem, respectivamente; OR: Odds Ratio.

O principal achado indica uma ação protetora do alelo variante C do IL33 rs2314816 no desenvolvimento da periodontite. Os dados na literatura acerca de SNV de genes da citocina IL-33 na periodontite são escassos, porém Lopes (2018) com dados obtidos a partir de GWAS realizado na mesma população, encontrou resultado semelhante. Embora seja uma citocina envolvida na resposta imune do perfil Th-2 (Murakami-Satsutani *et al*., 2014), menos relacionado à patogênese da periodontite (Carvalho-Filho *et al.*, 2016), a IL-33 parece estar envolvida na sinalização do dano tecidual causado pela infecção periodontal, ativando a osteoclastogênese (Lopes *et al*., 2020).

Quanto às características socioeconômicas, demográficas e de condições de saúde averiguadas, os grupos se mostraram homogêneos em covariáveis importantes, como idade, sexo e hábito de fumar, fortalecendo a validade interna do estudo. Sabe-se que a prevalência de doença periodontal é maior em homens, pessoas mais velhas e quanto maior for a proporção de tabagismo (Vettore, Marques, Peres, 2013), o que poderia influenciar nos achados principais. O mesmo ocorreu com a frequência de escovação, cuja ocorrência foi similar entres ambos os grupos, embora a frequência de escovação de três ou mais vezes, aliada ao uso de fio dental, determine uma baixa prevalência de doenças periodontais em adultos (Lee *et al.*, 2018). Estes dados podem ser explicados pela complexidade da periodontite, resultante da interação dos mecanismos de defesa do hospedeiro, agentes microbianos, fatores ambientais e, principalmente, genéticos (Finoti *et al*., 2017).

Os grupos mostraram-se heterogêneos quanto ao grau de escolaridade, respiração bucal, hipertensão, IMC e diagnóstico de asma, covariáveis que podem estar relacionadas com a periodontite (Vettore, Marques, Peres, 2013; Soledade-Marques, et al., 2018; Lopes, 2018). Em relação à asma, vale ressaltar que a sua associação com a periodontite já foi demonstrada em uma relação bidirecional

(Marques, 2012). Ademais, a ocorrência desta doença na amostra estudada é superior à sua prevalência na população, em razão deste estudo ser aninhado de uma investigação original do tipo caso-controle sobre a associação entre a periodontite e a asma. Serão necessárias etapas subsequentes de análise estatística multivariada para o devido controle dessas covariáveis.
Destaca-se como fortaleza do estudo o tamanho da amostra, que possibilitou intervalos de confiança mais justos, e a relevância da temática, que ainda se encontra pouco investigada, demonstrando uma lacuna na literatura.

CONCLUSÃO

O alelo variante C tem uma relação protetora com a periodontite. A presença de hipertensão, hábito de respiração bucal e diagnóstico de asma parece ser mais frequente no grupo com a doença, indicando uma possível relação entre essas variáveis.

REFERÊNCIAS

CARVALHO-FILHO, P.C. et al. 2016. Role of *Porphyromonas gingivalis* HmuY in immunopathogenesis of chronic periodontitis. *Mediat Inflamm*. 2016:1-9.

FINOTI, L.S. et al. 2017. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease - a Prisma compliant systematic rewiew and meta-analysis. *Medicine*. 96:1- 8.

GOMES-FILHO I. S., et al. 2007. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J. Periodontol*. 34(11):957-63.

LEE, J.H., et al. 2018. Association of toothbrushing and proximal cleaning with periodontal health among Korean adults: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey in year 2010 and 2012. *J Clin Periodontol*. 45(3):322-335.

LIMA V. et al. 2008. Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da Periodontite - papel de moduladores farmacológicos. *R Periodontia*. 18 (3):7-19.

LOMBA, K.S.B. 2014. Utilização de biópsias gengivais minimamente invasivas para o estudo da expressão de mediadores inflamatórios e sua correlação com a expressão do fluido gengival em pacientes com periodontite severa. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Tese.

LOPES M.P.P. et al. 2020. The role of the IL-33-ST2 axis in the pathogenesis of periodontitis. *J Dent Public Health*. 11(2):148-158.

LOPES, M.P.P. 2018. O papel da microbiota subgengival e de variantes dos genes IL1RL1 e IL33 na relação entre periodontite e asma. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Tese.

MARQUES, K.R.S. 2012. Doença periodontal: fator associado à asma grave? Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Tese.

MOORE, W.C. et al. 2010. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 181: 315–323.

MURAKAMI-SATSUTANI, N. et al. 2014. IL-33 Promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand. *Allergol Int*. 63:433-455.

QUEIROZ, G.A. 2016. Estudo da influência de polimorfismos em IL33 e IL1RL1 na asma. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde**,** MSc diss.

SOLEDADE-MARQUES K.R. et al. 2018. Association between periodontitis and severe asthma in adults: a case-control study. *Oral Dis*. 24(3): 442-448.

VETTORE, M.V.; MARQUES, R.A.A.; PERES, M.A. 2013. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrasil 2010: abordagem multinível. *Rev Saúde Publ*, 7(3): 29-39.