



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**O PAPEL DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA
PERIODONTITE**

Trabalho submetido por
Mehdi Edmundo Fouad Masmoudi
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**O PAPEL DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA
PERIODONTITE**

Trabalho submetido por
Mehdi Edmundo Fouad Masmoudi
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Mestre José Maria Cardoso

Setembro de 2020

Agradecimentos

Ao meu orientador de tese, o Mestre José Maria Cardoso que sempre demonstrou uma grande disponibilidade e um grande apoio para esclarecer todas as minhas dúvidas durante a redação da minha tese.

Aos meus pais, por todo o amor, motivação e apoio incondicional prestados ao longo de todos estes anos, bem como pela educação e valores transmitidos. Sem eles, nada teria sido possível.

Aos meus irmãos, Billal e Ridwan, que sempre me apoiaram ao longo da minha vida.

Aos meus avós maternos, pelo amor, carinho e por todo o apoio incondicional e que sei de onde eles estão, estarão sempre comigo.

Aos meus avós paternos, que sempre me encorajaram e acompanharam ao longo da minha vida.

Aos meus tios, e aos meus primos, agradeço a confiança, o apoio, a preocupação e o afeto sempre presentes na nossa família.

Aos meus amigos de infância, por continuarem presentes e sempre disponíveis.

Aos meus amigos e colegas que me acompanharam neste percurso e, fizeram dele uma agradável caminhada, em que partilhamos amizade e experiências. Nunca vou esquecer os últimos cinco anos.

Resumo

A periodontite pode ser definida como uma doença inflamatória crônica multifatorial caracterizada pela destruição progressiva do periodonto. É provocada por microrganismos da placa bacteriana e inicia-se devido a certas bactérias ou associações bacterianas da microbiota periodontal. Contudo, a suscetibilidade do hospedeiro aos agentes patogénicos difere de um indivíduo para outro e, atualmente, considera-se que esta resposta do hospedeiro é crucial para o desenvolvimento e iniciação da doença.

A resposta imuno-inflamatória e o metabolismo do tecido conjuntivo e ósseo dependem de muitos indicadores/fatores de risco como o tabaco, idade, sexo, etnia e determinantes genéticos. Constatou-se que um grande número de genes pode estar associado à periodontite e desempenhar um papel na predisposição e progressão da doença periodontal. Demonstrou-se também que os indicadores/fatores genéticos alteram as respostas inflamatórias e imunitárias nas doenças periodontais.

Assim, a identificação e investigação dos diferentes polimorfismos genéticos associados à periodontite poderia ser muito valiosa no desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e estratégias individuais de tratamento.

O objetivo desta revisão será mostrar o impacto da genética na periodontite, tema que ainda é controverso na literatura, em parte devido à sua etiologia multifatorial e complexa.

Para a realização desta revisão narrativa, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica recorrendo às plataformas informáticas de literatura científica Pub-Med, SciELO, Medline e Cochrane. A pesquisa foi efetuada em Português e Inglês, recorrendo a termos chave como: “Periodonto/Periodontium”, “Periodontite/Periodontitis”, “Genética/Genetics”, “Polimorfismo/Polymorfism”.

Palavras-chave: periodonto; periodontite; genética; polimorfismo.

Abstract

Periodontitis can be defined as a chronic multifactorial inflammatory disease characterized by the progressive destruction of the periodontium. It is caused by microorganisms in the plaque and starts due to certain bacteria or bacterial associations of the periodontal microbiota. However, host susceptibility to pathogens differs from one individual to another, and it is now considered that this host response is crucial for disease development and initiation.

The immuno-inflammatory response and the metabolism of connective tissue and bone depend on many indicators/factors of risk such as tobacco, age, gender, ethnicity and genetic determinants. It has been found that a large number of genes can be associated with periodontitis and play a role in the predisposition and progression of periodontal disease. It has also been shown that genetic indicators/factors alter inflammatory and immune responses in periodontal diseases.

Thus, the identification and investigation of different genetic polymorphisms associated with periodontitis could be very valuable in the development of new diagnostic techniques and individual treatment strategies.

The objective of this review will be to show the impact of genetics on periodontitis, a subject that is still controversial in the literature, partly due to its multifactorial and complex etiology.

In order to carry out this narrative review, a bibliographic research was conducted using the computer platforms of scientific literature such as Pub-Med, SciELO, Medline and Cochrane. The research was done in Portuguese and English, using key terms such as: "Periodonto/Periodontium", "Periodontite/Periodontitis", "Genética/Genetics", "Polimorfismo/Polymorfism".

Keywords: periodontium; periodontitis; genetics; polymorphism.

Índice Geral

RESUMO	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE GERAL	3
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
INTRODUÇÃO	9
DESENVOLVIMENTO	11
I A DOENÇA PERIODONTAL	11
I.1 ANATOMIA PERIODONTAL	11
I.2 AS DOENÇAS PERIODONTAIS	12
I.3 CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS	14
I.3.1 Classificação de 1999	14
I.3.2 Limitações da Classificação de 1999	14
I.3.3 Nova classificação das doenças periodontais e peri-implantares	15
I.3.3.a) <i>Estádios de periodontite</i>	17
I.3.3.b) <i>Graus de periodontite</i>	18
II ETIOPATOGENIA DA DOENÇA PERIODONTAL	20
II.1 O PAPEL DAS CITOCINAS	22
II.1.1 Interleucina 1 (IL-1)	23
II.1.2 Interleucina 4 (IL-4)	23
II.1.3 Interleucina 6 (IL-6)	24
II.1.4 Interleucina 8 (IL-8)	24
II.1.5 Interleucina 10 (IL-10)	25
II.1.6 Interleucina 12 (IL-12)	25
II.1.7 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)	25
II.1.8 Fator de Crescimento Transformante Beta (TGF- β)	26
II.1.9 Prostaglandinas	27
II.2 O PAPEL DOS LINFÓCITOS NA DOENÇA PERIODONTAL	27
II.3 O PAPEL DOS NEUTRÓFILOS POLIMORFONUCLEARES (PMNS)	29
II.4 O PAPEL DAS METALOPROTEINASES DE MATRIZ (MMPS)	30
III OS FATORES/INDICADORES DE RISCO	31
III.1 OS FATORES/INDICADORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS	31
III.1.1 O fator/indicador racial	31
III.1.2 Os fatores/indicadores hereditários	32
III.1.3 O sexo	32
III.1.4 A idade	33
III.2 OS FATORES/INDICADORES DE RISCO MODIFICÁVEIS	33
III.2.1 O tabaco	33
III.2.2 O stress	35
III.2.3 A diabetes	37
III.2.4 Doenças imunodeficientes	38
III.2.5 Doenças endócrinas	38
III.2.6 Os medicamentos	39

III.2.7	O estatuto socioeconómico	39
III.2.8	O fator/indicador nutricional.....	40
III.2.9	Obesidade e síndrome metabólica	40
IV	A INFLUÊNCIA DA GENÉTICA.....	42
IV.1	CONCEITOS DE GENÉTICA.....	42
IV.1.1	ADN, o portador universal de informação genética	42
IV.1.2	Transmissão de caracteres e hereditariedade	42
IV.1.3	Genética mendeliana e doenças monogénicas	43
IV.1.4	As mutações genéticas	43
IV.1.5	Polimorfismos e doenças multifatoriais.....	44
IV.2	GENÉTICA E A PERIODONTITE	45
IV.2.1	Estudos destinados a investigar a hereditariedade	46
IV.2.1.a)	<i>Estudo das doenças hereditárias e das síndromes genéticas</i>	46
IV.2.1.b)	<i>Estudos familiares</i>	47
IV.2.1.c)	<i>Estudos de gémeos</i>	47
IV.2.1.d)	<i>Estudos populacionais</i>	48
IV.2.2	Os estudos de polimorfismos	49
IV.2.3	Polimorfismos do gene recetor	49
IV.2.3.a)	<i>O recetor gama Fc (FcγR)</i>	49
IV.2.3.b)	<i>Os recetores do tipo Toll (TLR)</i>	50
IV.2.3.c)	<i>O recetor CD14</i>	51
IV.2.3.d)	<i>O recetor da vitamina D (VDR)</i>	52
IV.2.4	Polimorfismos de citocinas	52
IV.2.4.a)	<i>Os genes de IL-1</i>	52
IV.2.4.b)	<i>Os genes de IL-4</i>	55
IV.2.4.c)	<i>Os genes de IL-6</i>	56
IV.2.4.d)	<i>Os genes de IL-8</i>	57
IV.2.4.e)	<i>Os genes de IL-10</i>	58
IV.2.4.f)	<i>Os genes de TNF-α</i>	58
IV.2.4.g)	<i>Os genes de TGF-β</i>	59
IV.3	O TESTE DE SUSCETIBILIDADE PERIODONTAL (PST).....	60
IV.3.1	Contextualização do uso de um teste para a determinação do polimorfismo da IL-1	60
IV.3.2	Apresentação do teste	61
IV.3.3	Limitações do teste	62
CONCLUSÃO		63
BIBLIOGRAFIA		65

Índice de figuras

Figura 1: Áreas anatómicas do periodonto – *p.11*

Figura 2: Patologias periodontais – *p.12*

Figura 3: Nível de inserção periodontal em caso de aumento do volume gengival e recessão gengival – *p.13*

Figura 4: A patogénese da periodontite – *p.21*

Figura 5: O modelo etiopatogénico – *p.21*

Figura 6: Mecanismo de ação do stress sobre o periodonto – *p.36*

Figura 7: Influências da hiperglicemia no periodonto – *p.38*

Figura 8: Polimorfismo e genótipo; no caso de SNP, são possíveis três variantes – *p.61*

Índice de tabelas

Tabela 1: Classificação das doenças e condições periodontais – *p.15*

Tabela 2: Classificação das doenças e condições peri-implantares – *p.16*

Tabela 3: As formas de periodontite – *p.17*

Tabela 4: Os estádios da periodontite – *p.18*

Tabela 5: Os graus da periodontite – *p.19*

Lista de abreviaturas

AAP: Academia Americana de Periodontologia

Ac: Anticorpos

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Ag: Antígeno

AGE: Produtos finais da glicosilação avançada

ARNm: Ácido ribonucleico mensageiro

E: Epinefrina

FcγR: Recetor gama Fc

FCG: Fluido crevicular gengival

FEP: Federação Europeia de Periodontologia

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IL-1ra: Antagonista do recetor de IL-1

JAC: Junção amelocementária

LB: Linfócitos B

LPS: Lipopolissacarídeo

LT: Linfócitos T

LTh: Linfócitos T helper

LTreg: Linfócitos T reguladores

MMPS: Metaloproteinases de Matriz

NE: Norepinefrina

NIP: Nível de inserção periodontal

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

PCR: Reação em cadeia da polimerase

Pg: Prostaglandina

PGE2: Prostaglandina E2

PMNs: Neutrófilos polimorfonucleares

PS: Profundidade de sondagem

sIgA: Imunoglobulina A secretora

SNP: Polimorfismo de base única (*Single Nucleotide Polymorphism*)

TGF- β: Fator de crescimento transformante beta

TIMP: Inibidores teciduais de metaloproteinases

TLR: Recetores do tipo Toll

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

VDR: O recetor da vitamina D

VNTR: Número variável de repetições em tandem (*Variable Number of Tandem Repeats*)

Introdução

A periodontite pode ser definida como uma doença inflamatória crônica multifatorial caracterizada pela destruição progressiva do periodonto, causada por microrganismos da placa bacteriana. O seu desenvolvimento e evolução dependem de muitos indicadores/fatores de risco que se relacionam com o hospedeiro, com a flora bacteriana e com o ambiente (Slots, 2017). Entre esses indicadores/fatores de risco, alguns são considerados modificáveis tais como a diabetes mellitus, os biofilmes orais e o tabagismo; já outros, como a idade e os fatores genéticos, são considerados não modificáveis. Em termos de prevenção e tratamento, a avaliação do respetivo papel de cada um desses fatores continua a ser um dos principais desafios da periodontologia (Bouchard, Carra, Boillot, Mora & Rangé, 2017).

Sabe-se que a suscetibilidade do hospedeiro a patógenos é diferente de um indivíduo para outro, sendo a resposta do hospedeiro considerada essencial no início e no desenvolvimento da doença. A resposta imuno-inflamatória e o metabolismo do tecido conjuntivo e do tecido ósseo são dependentes de determinantes genéticos (Toy & Uslu, 2019).

Existem estudos que demonstram que alterações em genes que codificam determinadas moléculas inflamatórias conduzem a uma maior suscetibilidade para a doença (Kornman et al., 1997). Desta forma, o conhecimento do papel da genética no desenvolvimento e progressão da periodontite irá ajudar a perceber a razão pela qual algumas populações de indivíduos apresentam maior tendência para a doença. Consequentemente permitirá prevenção, tratamento mais interventivo e monitorização mais apertada em alguns grupos de pacientes (Wankhede, Wankhede & Wasu, 2017).

Desenvolvimento

I A DOENÇA PERIODONTAL

I.1 ANATOMIA PERIODONTAL

O periodonto vem da palavra grega “para” que significa “em redor” e “odontos” relacionados com o “dente”. Periodonto é um termo coletivo criado para designar todos os tecidos que fixam os dentes ao maxilar. Tem também como função permitir a integridade da superfície da mucosa oral e constituir uma barreira protetora impeditiva da penetração de microrganismos nos tecidos subjacentes. Identificado como tecido de suporte dentário, é constituído por todos os tecidos que envolvem o dente (Lang & Lindhe, 2015).

É constituído por quatro elementos:

- A gengiva, que consiste na gengiva livre e na gengiva inserida;
- O ligamento periodontal, ligando o dente ao osso alveolar;
- O cemento, um tecido mineralizado que cobre a superfície externa da dentina radicular;
- O osso alveolar, constituído por osso cortical que envolve o osso esponjoso (Figura 1) (Nanci & Bosshardt, 2006).

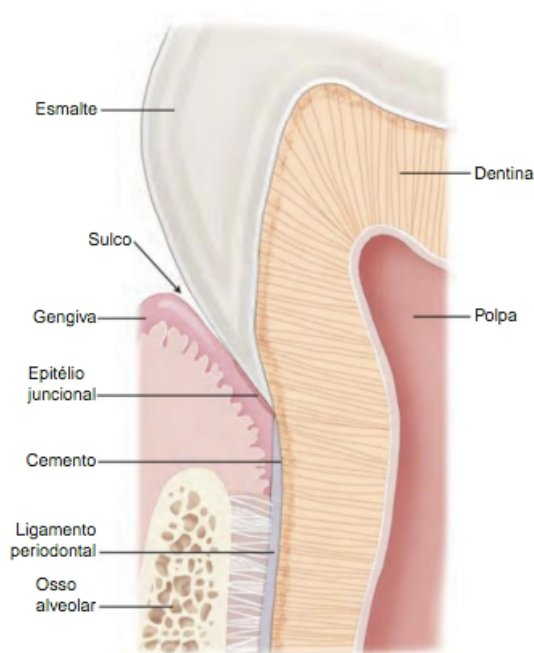


Figura 1: Áreas anatómicas do periodonto (Adaptado de Anusavice, Shen & Rawls, 2013)

I.2 AS DOENÇAS PERIODONTAIS

O periodonto é considerado clinicamente saudável em adultos se não houver hemorragia (à sondagem ou espontânea), se não houver profundidade de sondagem igual ou superior a 4 mm (bolsas periodontais) e se não houver perda de inserção (Chapple et al., 2018).

As doenças periodontais são doenças dos tecidos de suporte do dente, na maioria das vezes de origem microbiana, que consistem em lesões inflamatórias sob a dependência do sistema de defesa do hospedeiro, levando a um ataque parcial ou completo das suas diferentes estruturas (Figura 2). Estas patologias podem atingir:

- O periodonto superficial (gengiva), que constitui a gengivite, caracterizada por uma inflamação da gengiva sem perda de inserção;
- O periodonto profundo (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar), constituindo a periodontite, com perda de inserção que conduz à destruição do osso alveolar (Houle & Grenier, 2003).

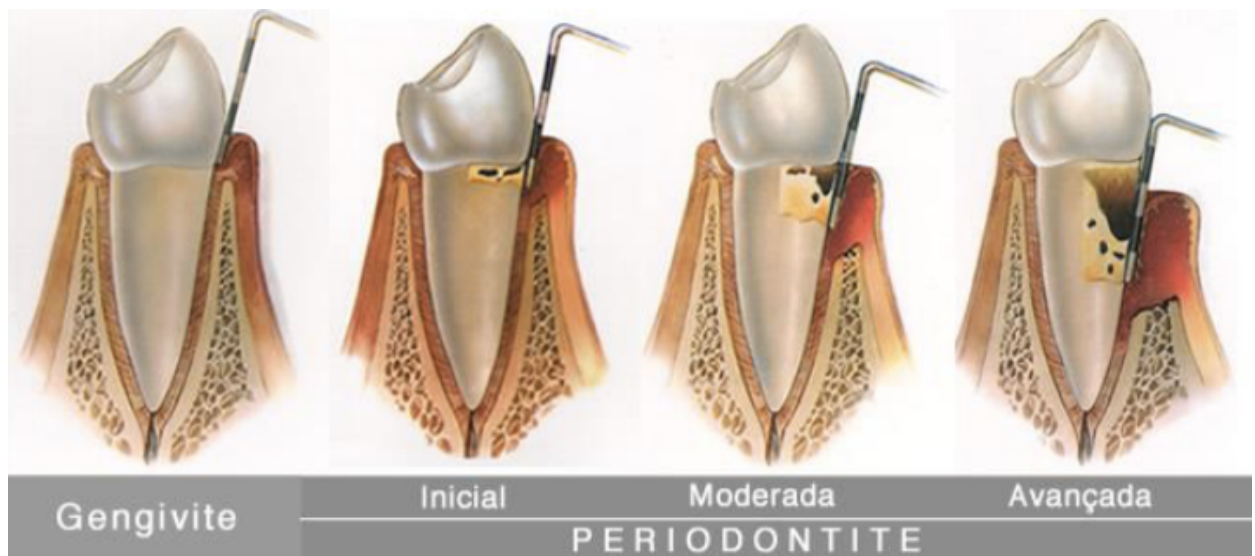


Figura 2: Patologias periodontais. Retirado e adaptado de:
http://www.santamadalena.pt/pt/tratamentos/periodontologia_13.html

A perda de inserção é o sinal de periodontite e manifesta-se por:

- Perda de inserção clínica;
- Perda de osso alveolar avaliada radiograficamente;
- A presença de bolsas periodontais supra ou infra-ósseas;
- Hemorragia gengival (Papapanou et al., 2018).

Com o objetivo de medir estas características, são utilizados os seguintes índices clínicos:

- Nível de inserção periodontal (NIP): é a distância em milímetros entre a junção amelocementária (JAC) ao fundo da bolsa periodontal;
- Profundidade de sondagem (PS): é a distância da margem gengival até o fundo da bolsa periodontal;
- Nível gengival: é a distância da junção amelocementária até a margem gengival.

O nível de inserção periodontal (NIP) será igual à profundidade de sondagem (PS) mais ou menos o nível gengival: os dois são somados em caso de recessão gengival e o nível gengival será subtraído em caso de aumento do volume gengival (Figura 3) (Corraini, Baelum & Lopez, 2013).

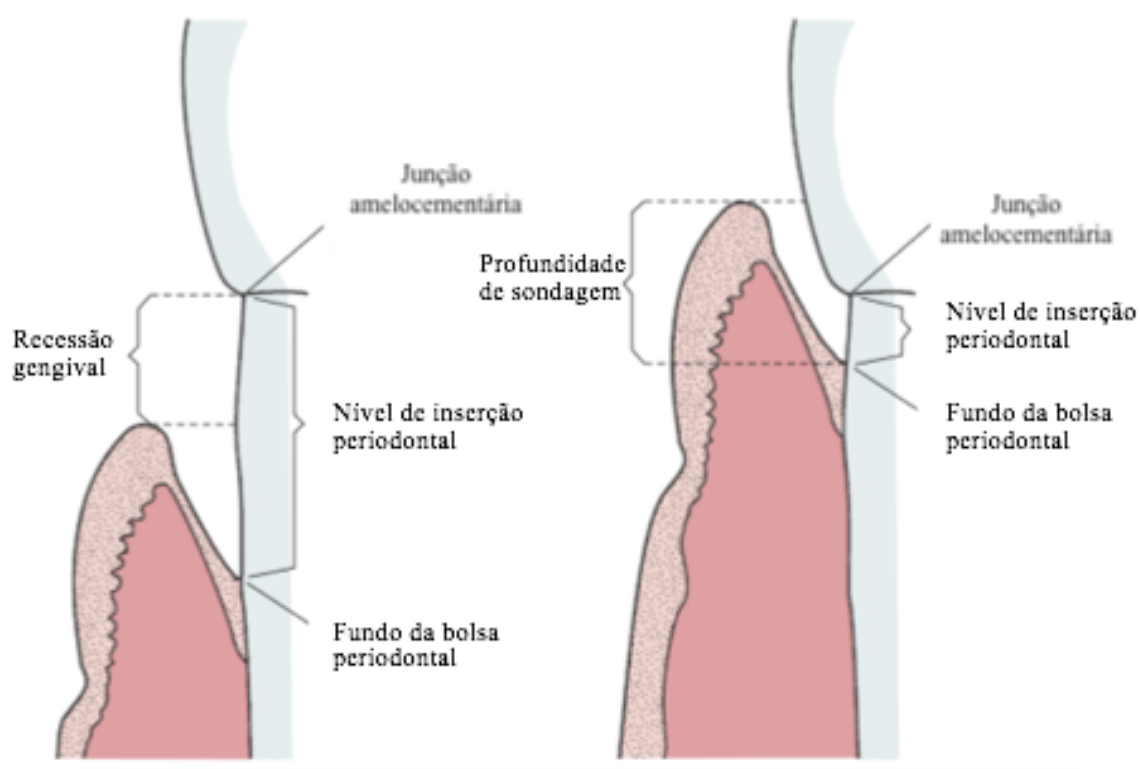


Figura 3: Nível de inserção periodontal em caso de aumento do volume gengival e recessão gengival (adaptado de Park, An, Han & Park, 2017)

A periodontite é uma patologia infecciosa, inflamatória e complexa. É de origem bacteriana e com uma predisposição genética individual. Constitui um grande problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência na população e às suas múltiplas consequências (até à perda de dentes) que podem afetar negativamente a função

mastigatória, a estética, a saúde geral e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Estão já descritas em literatura numerosas relações causais entre doença periodontal e obesidade, hipertensão arterial, diabetes, acidentes vasculares cerebrais e doenças cardiovasculares (Genco & Borgnakke, 2013).

I.3 CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS

I.3.1 Classificação de 1999

O interesse de uma classificação das doenças periodontais prende-se com o objetivo de estabelecer um diagnóstico preciso, a fim de adotar uma terapia adequada. Historicamente, várias classificações de doenças periodontais têm sido propostas desde o início do século XX. O último sistema de classificação, internacionalmente aceite, foi a classificação da Academia Americana de Periodontologia (AAP) de 1999.

A classificação inclui oito grupos:

- 1) Doenças gengivais: induzidas ou não por placa bacteriana;
- 2) Periodontite crónica: a) inicial/moderada/avançada b) localizada/generalizada;
- 3) Periodontite agressiva: localizada/generalizada;
- 4) Periodontite como manifestação de doenças sistémicas;
- 5) Doenças periodontais necrosantes;
- 6) Abscessos do periodonto;
- 7) Periodontite associada a lesões endodônticas;
- 8) Defeitos ou condições adquiridas ou evolutivas (Armitage, 1999).

I.3.2 Limitações da Classificação de 1999

Embora a classificação da AAP de 1999 tenha proporcionado um quadro amplamente utilizado na prática clínica e na investigação científica em periodontologia nos últimos 17 anos, o sistema sofre de várias limitações significativas, entre as quais:

- Sobreposição e falta de uma distinção clara baseada na biopatologia entre as diferentes categorias estipuladas;
- Imprecisão no diagnóstico;
- Dificuldades de implementação;

- Não inclusão de doenças peri-implantares (Papapanou et al., 2018).

Isto implica imprecisões de diagnóstico e dificuldades na aplicação da classificação. Por conseguinte, foi necessária uma classificação atualizada das doenças e condições periodontais não apenas para incorporar os conhecimentos atuais sobre estas doenças, mas também para preencher as lacunas da classificação de 1999 (Papapanou et al., 2018).

I.3.3 Nova classificação das doenças periodontais e peri-implantares

Esta classificação foi adotada após o encontro mundial de 2017 em Chicago organizado pela Federação Europeia de Periodontologia (FEP) e pela Academia Americana de Periodontologia (AAP). Existem quatro categorias principais:

- Saúde periodontal, doenças e condições gengivais;
- Periodontite;
- Outras condições afetando o periodonto (Tabela 1);
- Doenças e condições peri-implantares (Tabela 2) (Caton et al., 2018).

Tabela 1: Classificação das doenças e condições periodontais (Adaptado de Silva-Boghossian, Dos Santos & Barreto, 2018)

Doenças e condições periodontais					
Saúde periodontal, Doenças e condições gengivais	Saúde periodontal e saúde gengival		Gengivite: Induzida por biofilme dental		Doenças gengivais: Não induzidas por biofilme dental
Periodontite	Periodontite		Periodontite como manifestação de doença sistêmica		Doenças periodontais necrosantes
Outras condições que afetam o periodonto	Doenças ou condições sistêmicas que afetam o tecido periodontal de suporte	Abcessos periodontais e lesões endo-periodontais	Deformidades e condições mucogengivais	Forças oclusais traumáticas	Fatores relativos a dente e prótese

Tabela 2: Classificação das doenças e condições peri-implantares (Adaptado de Silva-Boghossian et al., 2018)

Doenças e condições peri-implantares			
Saúde peri-implantar	Mucosite peri-implantar	Peri-implantite	Deficiências de tecido mole e duro peri-implantar

A periodontite faz parte de um capítulo intitulado “Periodontite”, juntamente com as doenças periodontais necrosantes e a periodontite como manifestações de doença sistêmica (Tabela 3). A periodontite é classificada em quatro estádios e três graus. Um caso de periodontite deve ser definido de acordo com 3 componentes: identificação do doente como um caso de periodontite, identificação do tipo específico de periodontite, descrição dos sinais clínicos e outros elementos que possam afetar o tratamento, o prognóstico e a saúde oral e geral (Silva-Boghossian et al., 2018).

Por este motivo, foi proposto um sistema de estádios e graus. O estágio depende em grande medida da gravidade da doença e da complexidade do seu tratamento. O grau fornece informações adicionais sobre os aspectos biológicos, a taxa de progressão, o prognóstico do tratamento e o risco da doença ou do seu tratamento afetar a saúde do paciente (Caton et al., 2018).

Tabela 3: As formas de periodontite (Adaptado de Silva-Boghossian et al., 2018)

1. Doenças periodontais necrosantes
a. Gengivite necrosante
b. Periodontite necrosante
c. Estomatite necrosante
2. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas
A classificação destas condições deve ser baseada na doença primária de acordo com os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
3. Periodontites
a. Estádios: baseados na Gravidade e na Complexidade de Manejo
Estádio I: Periodontite inicial
Estádio II: Periodontite moderada
Estádio III: Periodontite avançada com potencial para perda dentária adicional
Estádio IV: Periodontite avançada com potencial para perda da dentição
b. Extensão e distribuição: localizada; generalizada; distribuição molar-incisivo
c. Graus: Evidência ou risco de progressão rápida, resposta de tratamento antecipada
Grau A: Taxa lenta de progressão
Grau B: Taxa moderada de progressão
Grau C: Taxa rápida de progressão

1.3.3.a) Estádios de periodontite

Os estádios de periodontite têm em consideração a severidade e antecipam a complexidade da terapêutica periodontal. A severidade é determinada através da medida da perda de inserção clínica, da perda óssea verificada radiograficamente e, pelo número de dentes perdidos devido à periodontite. Já a complexidade é determinada pela dificuldade envolvida no controlo da doença e na reabilitação funcional e estética da dentição do paciente. Desta feita, a identificação de cada um dos estádios é baseado na perda de inserção interproximal devido à periodontite e na perda óssea marginal. O estadio é atribuído com base no dente mais afetado. O nível da complexidade associa-se à presença de determinados fatores, tais como: presença de bolsas periodontais profundas, defeitos verticais, envolvimento de furca, mobilidade dentária acentuada, perda de dentes, deficiência de rebordo e perda da função mastigatória (Tabela 4) (Tonetti, Greenwell & Kornman, 2018).

Tabela 4: Os estádios da periodontite (adaptado de Papapanou et al., 2018)

ESTÁDIO de Periodontite		Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
Severidade	CAL Interproximal	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perda Óssea RX	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15 – 30%)	Até 1/2 ou até 1/3 apical da raiz	Até 1/2 ou até 1/3 da raiz
	Perda Dentária	Não existe perda dentária devido à periodontite		≤ 4 dentes perdidos devido à Periodontite	≥ 5 dentes perdidos devido à Periodontite
Complexidade	Local	» Máxima PS ≤ 4 mm. » Perda óssea predominantemente horizontal.	» Máxima PS ≤ 5 mm. » Perda óssea predominantemente horizontal.	<u>Em adição ao estágio II de complexidade:</u> » PS ≥ 6 mm. » Perda óssea vertical ≥ 3mm. » Defeitos de furca (II ou III). » Defeitos de crista moderados.	<u>Em adição ao estágio III de complexidade:</u> Necessidade de reabilitação complexa por: » Disfunção mastigatória. » Trauma oclusal 2º (mobilidade ≥2). » Defeitos de crista severos. » Colapso de mordida, má posição dentária, migração patológica. » < 20 dentes remanescentes.
Extensão e distribuição		Para cada estágio, descrever a extensão como LOCALIZADA (< 30 % dos dentes envolvidos), GENERALIZADA ou PADRÃO MOLAR/INCISIVOS.			

A definição do estágio da periodontite orientará a abordagem terapêutica do médico:

- Nos estádios I e II da periodontite, a abordagem será, na maioria das vezes, não cirúrgica. O prognóstico é muito bom se o acompanhamento for adequado;
- No estágio III da periodontite, a abordagem será mais frequentemente cirúrgica;
- No estágio IV da periodontite, a abordagem será, na maioria das vezes, multidisciplinar (Tonetti et al., 2018).

1.3.3.b) *Graus de periodontite*

Os graus de periodontite, por um lado, têm em consideração a evidência ou risco de progressão e, por outro lado, antecipam o risco de progressão futura, a possibilidade de insucesso na terapia periodontal e o risco da doença periodontal influenciar de maneira negativa a saúde sistêmica do paciente. A progressão periodontite pode ser evidenciada de forma direta e indireta. A evidência direta é baseada em observações longitudinais disponíveis, tais como radiografias antigas de boa qualidade. A evidência indireta é baseada no exame de perda óssea em função da idade no dente mais afetado da dentição. O grau da periodontite pode ainda ser modificado pela presença de fatores

de risco. Deve-se então inicialmente considerar uma taxa moderada de progressão (grau B) e procurar se existem evidências diretas ou indiretas de uma maior progressão que justifique a aplicação do grau C. O grau A é aplicado para os casos em que a doença se encontre controlada. Se o paciente apresentar fatores de risco associados com uma maior progressão da doença ou menor resposta ao tratamento periodontal, o nível do grau deve ser aumentado independentemente dos critérios primários de taxa de progressão (Tabela 5) (Tonetti et al., 2018).

Tabela 5: Os graus da periodontite (adaptado de Papapanou et al., 2018)

GRAU de Periodontite			Grau A Taxa de Progressão Baixa	Grau B Taxa de Progressão Moderada	Grau C Taxa de Progressão Rápida
Critérios primários	Evidência direta de progressão	Informação longitudinal (perda óssea rx ou CAL)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	< 0.25	0.25 a 1	> 1
		Fenótipo do caso	Depósitos densos de biofilme com <u>níveis baixo de destruição</u>	Destruição <u>proporcional</u> com os depósitos de biofilme	Destruição <u>excede</u> o que seria expectável com os depósitos de biofilme / Padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ou doença de início precoce
Modificadores de Grau	Fatores de risco	Hábitos tabágicos	Não fumador	< 10 cigarros/dia	> 10 cigarros/dia
		Diabetes	Normoglicêmico	HbA1c < 7% em diabéticos	HbA1c ≥ 7% em diabéticos

A definição do grau de periodontite será um indicador do risco de progressão da doença:

- Periodontite de grau A: se a taxa de progressão é baixa, o risco de progressão é baixo. Sem fatores de risco associados;
- Periodontite de grau B: a taxa de progressão é moderada, portanto o risco de progressão é moderado, mas os fatores de risco estão presentes;
- Periodontite de grau C: a taxa de progressão é elevada, pelo que o risco de progressão é elevado e os fatores de risco são importantes (Tonetti et al., 2018)

II ETIOPATOGENIA DA DOENÇA PERIODONTAL

A etiologia da doença periodontal é infecciosa, sendo a presença de bactérias periodontais patogênicas essencial para o estabelecimento do processo patológico. Estas bactérias estão presentes e organizadas dentro de um biofilme que constitui a placa bacteriana. A placa bacteriana por sua vez é uma substância esbranquiçada que se deposita, inicialmente, na superfície dos dentes e, posteriormente, no sulco gengival, constituindo a placa supra e subgengival. Se não for removida durante as fases de escovagem, a placa bacteriana evolui para tártaro por mineralização (Page & Kornman, 1997).

Existe uma correlação direta entre a acumulação de placa bacteriana e o desenvolvimento da gengivite, mas a transição da gengivite para a periodontite não é linear (Miricescu et al., 2019).

O aspeto multifatorial da doença periodontal tem sido frequentemente estudado. A presença de bactérias periodontopatogênicas é a condição necessária, mas não suficiente para desencadear o processo patológico que conduz à destruição do tecido periodontal (Socransky & Haffajee, 2005). Deve ter-se em consideração o impacto dos fatores de risco e do ambiente na resposta do hospedeiro ao agente patogénico. É o desequilíbrio entre as respostas de defesa do hospedeiro e a agressão bacteriana que conduz a uma resposta inflamatória exacerbada e, no caso da periodontite, à destruição dos tecidos. Esta resposta é modulada por uma série de fatores locais e gerais, que podem ser inatos, ou seja, inscritos no código genético e, por definição, não modificáveis ou adquiridos. Este desequilíbrio torna estes doentes mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças periodontais (Figura 4) (Dumitrescu, 2010).

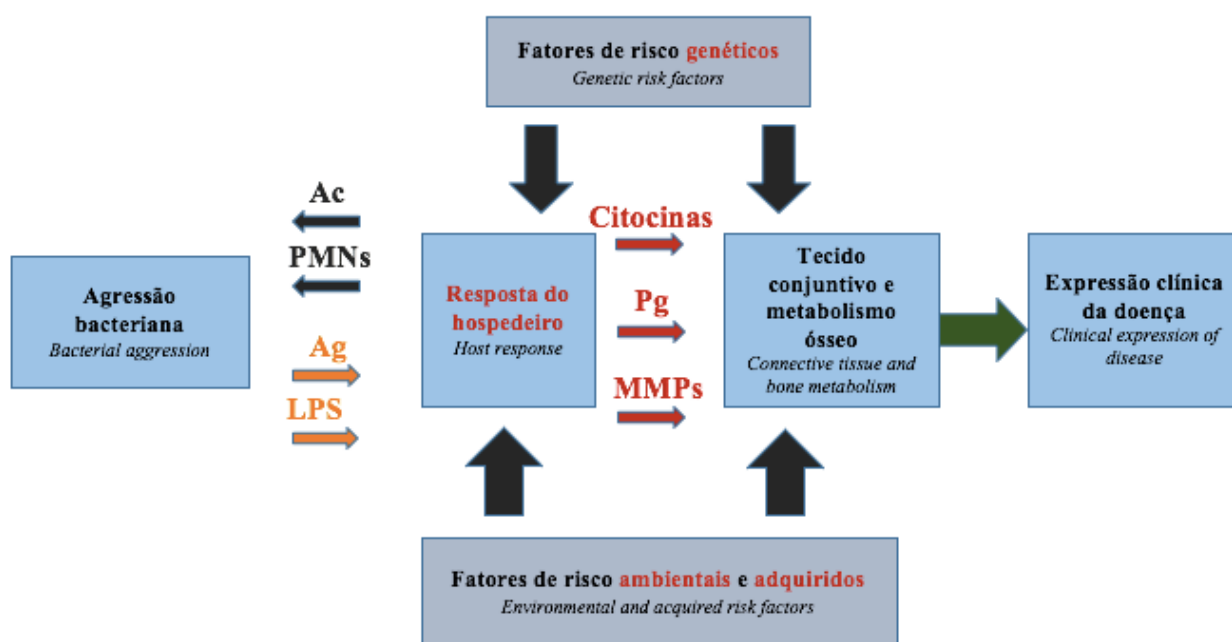


Figura 4: A patogênese da periodontite. Ac – Anticorpos; PMNs – Neutrófilos polimorfonucleares; Ag – Antígeno; LPS – Lipopolissacarídeo; Pg – Prostaglandina; MMPS – Metaloproteinases de Matriz (adaptado de Page & Kornman, 1997)

Socransky e Haffajee (1992) descreveram quatro fatores que, no seu conjunto, são necessários para o início da doença periodontal (Figura 5).

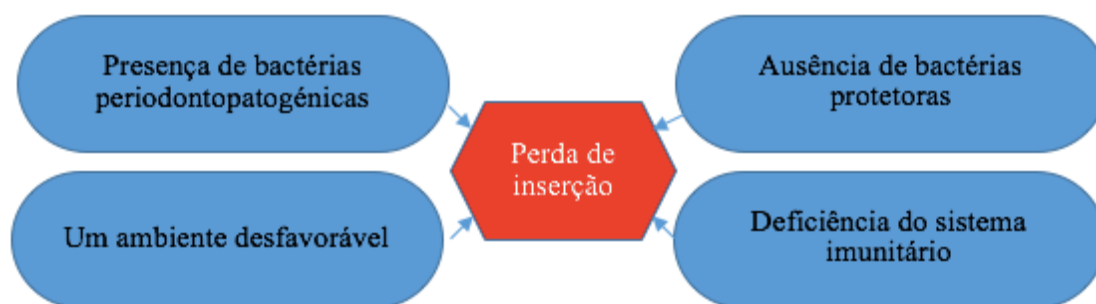


Figura 5: O modelo etiopatogênico (adaptado de Socransky & Haffajee, 1992)

1. Presença de bactérias periodontopatogênicas: algumas bactérias possuem um periodontopatogenicidade que pode ser revelada quando as quatro condições deste modelo estão presentes (Socransky & Haffajee, 1992);
2. Ausência de bactérias protetoras: os probióticos são bactérias que podem ter um papel benéfico e protetor. A nível periodontal, estas entram em conflito com certas bactérias periodontopatogênicas e contribuem para a manutenção da saúde periodontal. Vários estudos relataram a capacidade dos lactobacilos de inibirem o crescimento de periodontopatógenos, incluindo *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *A. actinomycetemcomitans* (Gupta, 2011);

3. Deficiência do sistema imunitário: pode ser uma falha inata ou adquirida do hospedeiro, tornando-o mais suscetível ao ataque bacteriano (Socransky & Haffajee, 2005);
4. Um ambiente desfavorável: por um lado, os fatores locais que aumentam a retenção da placa bacteriana, que podem estar relacionados com a anatomia dentária ou com o efeito iatrogénico de determinados tratamentos dentários. São exemplo disso próteses mal adaptadas, restaurações desbordantes, tratamentos ortodônticos, os quais podem contribuir para o início ou para a progressão da doença periodontal, devendo por isso ser corrigidos. Por outro lado, fatores irritantes como a respiração bucal, o fumo do tabaco ou a diminuição da secreção de saliva causada por certos tratamentos ou patologias contribuem também para o desenvolvimento de doenças periodontais. O mesmo se aplica ao trauma oclusal (más oclusões, sobrecargas oclusais) (Miricescu et al., 2019).

II.1 O PAPEL DAS CITOCINAS

As citocinas são peptídeos de baixo peso molecular produzidos por células imunes e não imunes que permitem que as células comuniquem entre si. Exercem a sua ação sobre outras células que possuem à superfície recetores transmembranares específicos de alta afinidade. Após a ligação a estes recetores, as citocinas provocam uma série de reações que conduzem a um tipo de resposta biológica (Okada & Murakami, 1998).

A produção de citocinas é um mecanismo intermédio entre a estimulação bacteriana e a destruição dos tecidos. São vários os tipos de células que produzem citocinas, tais como queratinócitos, células mesenquimais (fibroblastos e osteoblastos) ou precursores, células dendríticas e endoteliais. Além disso, a formação de osteoclastos é estimulada pelas citocinas. O aspeto ativo da resposta do hospedeiro é a deteção de bactérias por recetores do tipo Toll (TLR) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos chamados PAMPs são expressos por células imunes e não imunes, resultando na produção de citocinas (Graves, 2008).

As citocinas estão envolvidas num grande número de processos biológicos tais como a proliferação, desenvolvimento, diferenciação, homeostasia, cicatrização, regeneração e inflamação. Nesta família encontramos, por exemplo, interleucinas (IL), interferões, fatores de crescimento, fatores citotóxicos (Lima et al., 2011).

II.1.1 Interleucina 1 (IL-1)

IL-1 é um polipeptídeo com muitas atividades e papéis diferentes na imunidade, inflamação, degradação dos tecidos e homeostase tecidual (Okada & Murakami, 1998). Desempenha um papel importante na patogênese da periodontite através do seu envolvimento na regulação da resposta inflamatória do hospedeiro e na reabsorção óssea. Esta proteína pode apresentar-se em duas formas principais alfa (α) e beta (β) (Yin, Pan & Lin, 2016).

A IL-1 α é produzida principalmente por queratinócitos do epitélio juncional ou da bolsa, e é um mediador da inflamação local, regulando os eventos intracelulares (Dinarello, 2002). A IL-1 β extracelular é produzida e libertada principalmente por macrófagos ativados e fibroblastos (Yin et al., 2016).

A IL-1 está envolvida no início e progressão da doença periodontal. Estimula diretamente a reabsorção óssea e, ao desencadear a libertação da prostaglandina E2 (PGE2), estimula a secreção de metaloproteinases de matriz (MMPs) que têm como função degradar a matriz extracelular. A par disto, ativa também os monócitos, facilita a desgranulação dos neutrófilos e inibe a síntese do colagénio (Grigoriadou, Koutayas, Madianos & Strub, 2010).

Estudos prévios demonstraram níveis elevados de IL-1 no fluido crevicular gengival (FCG) de pacientes com periodontite, estando estes níveis elevados estreitamente relacionados com a gravidade da resposta inflamatória e/ou a destruição do tecido periodontal (Graves & Cochran, 2003).

II.1.2 Interleucina 4 (IL-4)

A interleucina 4 (IL-4) é uma citocina imunomoduladora, principalmente envolvida na imunidade adaptativa. A IL-4 está estreitamente associada à patogênese da periodontite através do aumento da proliferação de células T helper 2 (Th2), da supressão da proliferação de células T helper 1 (Th1) e da desregulação da resposta imunitária mediada por Th1 (Jia et al., 2017).

Esta citocina é produzida por mastócitos e células T e inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que é um potente desregulador da função dos macrófagos (Anovazzi et al., 2017). A secreção de PGE2 e de citocinas por macrófagos pode ser suprimida pela IL-4. Além

disso, verifica-se que a IL-4 induz a apoptose de monócitos. Uma deficiência localizada de IL-4 pode potenciar a predisposição para a periodontite (Chen, Zhang & Wang, 2016).

II.1.3 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por muitos tipos celulares, como monócitos estimulados, fibroblastos, células endoteliais e linfócitos T (LT) e B (LB). Não é expressa continuamente, mas é altamente induzível e é produzida em resposta a uma série de estímulos inflamatórios, como IL-1 e TNF- α (Moreira et al., 2007).

No que respeita à periodontite, a IL-6 é expressa por uma variedade de células da lesão periodontal e, tal como a IL-1 e a TNF- α , aumenta a reabsorção óssea. Foi demonstrado que níveis elevados de IL-1 β e IL-6 foram induzidos por agentes patogénicos da periodontite e estão correlacionados com a destruição contínua dos tecidos observada na periodontite (Zhang, Feng, Wu & Xie, 2014).

No entanto, também foi relatado que pode: aumentar a produção de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP); suprimir a expressão de IL-1 através da indução da síntese de antagonista do recetor de IL-1 (IL-1ra); estimular a libertação de recetores solúveis de TNF- α sugerindo as suas propriedades anti-inflamatórias (Goutoudi, Diza & Arvanitidou, 2012).

II.1.4 Interleucina 8 (IL-8)

A IL-8 é um membro da família da quimiocina CXC que desempenha um papel significativo no recrutamento e ativação de neutrófilos durante a inflamação. A IL-8 é produzida por células endoteliais gengivais, fibroblastos, queratinócitos e macrófagos em resposta a bactérias periodontais. É uma potente citocina pró-inflamatória que regula a reabsorção óssea alveolar atuando precocemente na resposta inflamatória e contribuindo assim, de forma direta, para a progressão da lesão periodontal (Nanakaly, Ismail & Othmn, 2020).

A IL-8 participa na ativação e desgranulação dos neutrófilos. Microrganismos e toxinas nos tecidos periodontais estimulam a formação de IL-8 que, por sua vez, induz um sinal para o recrutamento de neutrófilos em sítios locais. Esta citocina é identificada

como uma molécula chave na localização, recolha e ativação dos neutrófilos (Ertugrul, Sahin, Dikilitas, Alpaslan & Bozoglan, 2013).

II.1.5 Interleucina 10 (IL-10)

Sendo uma importante citocina anti-inflamatória, a IL-10 desempenha um papel vital nas doenças periodontais. A IL-10 é produzida por LB, LT e macrófagos, tendo a capacidade de reduzir a progressão das lesões periodontais (Moudi, Heidari, Mahmoudzadeh-Sagheb & Moudi, 2018).

A IL-10 inibe a produção de citocinas ao ativar clones T- helper (Th1), devido ao efeito inibidor sobre monócitos e macrófagos. É capaz de inibir a síntese de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . Além disso, pode inibir a síntese de MMPs por fibroblastos e macrófagos e acelera a síntese de TIMP (Tâlván, Mohor, Chisnoiu, Cristea & Câmpian, 2017).

II.1.6 Interleucina 12 (IL-12)

IL-12 é uma citocina inflamatória que promove a resposta do sistema imunitário. É produzida por monócitos, macrófagos e neutrófilos. A IL-12 tem sido implicada como um potente estimulador da degradação dos tecidos na patogénese de várias doenças inflamatórias, incluindo a periodontite (Issaranggun Na Ayuthaya, Satravaha & Pavasant, 2017).

Segundo Issaranggun Na Ayuthaya et al. (2017), vários estudos demonstraram uma correlação positiva entre o nível de IL-12 e a gravidade da destruição periodontal. A eliminação da IL-12 em ratos com periodontite suprimiu significativamente o nível de destruição óssea. Por outro lado, as ações da IL-12 podem ser um dos mecanismos responsáveis por regular a homeostase do tecido periodontal durante e após a inflamação (Issaranggun Na Ayuthaya et al., 2017).

Estes resultados sugerem tanto influências negativas como positivas da IL-12 na doença periodontal (Issaranggun Na Ayuthaya et al., 2017).

II.1.7 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

O TNF- α é um mediador pró-inflamatório, sendo um mediador solúvel libertado a partir de células imunocompetentes. Exerce uma vasta gama de efeitos pró-inflamatórios e imunomoduladores em diferentes populações celulares, como a

estimulação da síntese de prostaglandinas, a secreção de collagenases pelos fibroblastos e a ativação da função osteoclástica e, por conseguinte, da reabsorção óssea (Martínez-Aguilar et al., 2019).

Sendo uma importante citocina pró-inflamatória e um modulador da resposta imunitária, a produção de TNF- α ocorre em resposta a estímulos de tipos celulares como macrófagos, neutrófilos, queratinócitos, adipócitos e fibroblastos. Foram detetados níveis séricos elevados desta citocina em doentes com periodontite, o que sugere que esta pode contribuir para a sua patogénese (Wei et al., 2016).

Quando os macrófagos estão em repouso, o TNF- α induz a síntese de IL-1 e PGE2. É sintetizado e secretado pelas mesmas células da IL-1 e partilha muitas atividades com a mesma. Induz a expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais e estimula a produção de collagenases pelos fibroblastos (Okada & Murakami, 1998).

II.1.8 Fator de Crescimento Transformante Beta (TGF- β)

O TGF- β é uma citocina multifuncional que tem um papel regulador num amplo espectro de processos celulares como a diferenciação, o crescimento, a apoptose, as reações imunitárias e a angiogénese. O TGF- β é uma citocina reguladora que induz o crescimento e diferenciação de muitos tipos de células e é capaz de inibir a resposta imunitária através da supressão de linfócitos. Pode ter uma função imunossupressora, bem como um papel regulador inibitório na transcrição de certas citocinas, nomeadamente o TNF- α , as metaloproteinases e a IL-1. Este fator está presente tanto nas fases iniciais como tardias da periodontite, pelo que se considera que esta proteína tem papéis tanto terapêuticos como patológicos (Heidari, Sagheb & Sheibak, 2015).

Foram detetadas três isoformas de TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3) em mamíferos, sendo a TGF- β 1 a mais abundante. A TGF- β 1 é predominantemente produzida por células T reguladoras (Treg) e macrófagos. Estudos demonstraram que o TGF- β 1 no FCG foi significativamente elevado em casos de gengivite e periodontite em comparação com os grupos de controle. Esta citocina desempenha um papel importante no desenvolvimento e na gravidade da doença periodontal (Vikram, Ramakrishnan, Anilkumar & Ambalavanan, 2015).

II.1.9 Prostaglandinas

As prostaglandinas, que são derivadas do metabolismo do ácido araquidônico, são encontradas em abundância nos locais de inflamação. Estas moléculas potentes estão associadas à destruição dos tecidos, às alterações do metabolismo dos fibroblastos e à reabsorção óssea. Existem duas vias de produção: a via da lipo-oxigenase e a via da ciclo-oxigenase que produz PGE2 (Båge et al., 2011).

As PGE2 são mediadores inflamatórios já conhecidos por estarem implicados na patogênese da doença periodontal. Os níveis de PGE2, identificados no FCG de pacientes com doença periodontal são mais elevados do que os de indivíduos sem doença periodontal. A par disso, a concentração de PGE2 no FCG é também valiosa por forma a prever a progressão da periodontite. Esta prostaglandina seria induzida pela IL-1 e pelo TNF- α (Ketabi, Friese & Weber, 2017).

II.2 O PAPEL DOS LINFÓCITOS NA DOENÇA PERIODONTAL

Page, Offenbacher, Schroeder, Seymour e Kornman (1997) observaram e descreveram diferentes fases nas lesões da doença periodontal a nível anatomopatológico. Observa-se assim que os tipos celulares evoluem em paralelo com a evolução da lesão e, portanto, da doença periodontal. Assim:

- No início, na fase inicial da lesão, encontramos principalmente PMNs nos tecidos periodontais afetados;
- Na fase precoce da lesão, o infiltrado é constituído principalmente por linfócitos e, especialmente, por LT com predominância de LT CD4;
- Finalmente, com a evolução da lesão até ao estágio de lesão estabelecida (e depois de lesão avançada), são os LB que se tornam a maioria (Page et al., 1997).

Existem várias subpopulações de LT helper (LTh) sendo que, há duas linhas que têm sido consideradas cruciais para a compreensão da imunopatologia da doença periodontal: LTh1 e LTh2 (Gaffen & Hajishengallis, 2008).

Durante muito tempo a linhagem Th1 que medeia uma resposta imunitária celular tem estado associada a gengivite e lesões periodontais estáveis; isto foi correlacionado com uma forte presença de LT nos infiltrados inflamatórios encontrados nos locais patológicos, enquanto que a linhagem Th2 foi bastante associada à lesão progressiva, uma vez que o Th2 promove uma resposta humoral envolvendo

plasmócitos produtores de imunoglobulinas (Ig). É frequentemente referido como o modelo “Th1 protetor/Th2 destrutivo”. Para explicar a orientação para Th1 ou Th2, tinha sido proposto que durante uma forte resposta inata, os macrófagos e PMNs produziam mais IL-12 orientando a resposta para a linhagem Th1. Por outro lado, no caso de uma resposta imunitária inata mais fraca, a linhagem Th2 é favorecida (porque os PMNs produzem menos IL-12), esta linhagem favorece uma resposta humoral; isto explica a forte presença de LB nas lesões periodontais em progressão (Gaffen & Hajishengallis, 2008).

Houve também a recente descoberta de outra linhagem LTh chamada LTh17. Os LTh17 são assim intitulados porque produzem a citocina IL-17. Esta citocina desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias e induz a produção de IL-6, IL-8 e PGE2. Pensa-se também que a IL-17 afeta a atividade dos osteoclastos ao promover a sua atividade de reabsorção, ao mesmo tempo que promove o estabelecimento da resposta imunitária humoral. Observou-se que a expressão da IL-17 estava aumentada nos tecidos afetados por lesões periodontais. Tudo isto sugere que o Th17 através da produção de IL-17 desempenha um papel no mecanismo da doença periodontal (Figueredo, Lira-Junior & Love, 2019).

Outra população de LT que parece desempenhar um papel na modulação da doença periodontal são os linfócitos T reguladores (LTreg). De facto, verifica-se um aumento do nível de LTreg (associado a um aumento da proporção de células B) em doentes com periodontite. Este aumento da presença de LTreg em doentes com periodontite pode ser uma tentativa do hospedeiro para restringir a sua resposta imunitária, que neste caso é destrutiva. O conhecimento sobre o papel preciso do LTreg ainda hoje está limitado (Figueredo et al., 2019).

O papel dos LB na doença periodontal tem sido menos estudado do que o dos LT. Contudo, uma revisão recente da literatura salienta o papel crucial dos LB na periodontite e o potencial interesse de utilizar os LB como alvo de novos tratamentos da periodontite grave (Zouali, 2017). Observou-se durante muitos anos que os LB eram predominantes nos tecidos periodontais dos pacientes com periodontite. Assim, Page et al. (1997) descobriram que a progressão da doença periodontal, ou mesmo a transição da gengivite para a periodontite, está associada a uma elevada infiltração de LB nos tecidos periodontais afetados.

Verificou-se também que, nas lesões periodontais, as células plasmáticas representam até 50% de todas as células presentes, e outros tipos de células B

representam 18%. Estes dados são válidos tanto para a periodontite agressiva como para a crónica (Berglundh & Donati, 2005). Além disso, os LB estão mais presentes nos infiltrados de sítios ativos do que nos de sítios saudáveis ou estáveis, mostrando uma correlação entre a proporção de LB nas lesões periodontais e a gravidade da doença (Figueredo et al., 2019).

II.3 O PAPEL DOS NEUTRÓFILOS POLIMORFONUCLEARES (PMNS)

O neutrófilo polimorfonuclear (PMN) é um componente essencial do sistema de defesa inato, especialmente contra infeções bacterianas. São atraídos para o local da infeção e atuam numa tentativa de reduzir ou eliminar a carga infecciosa. Para além dos seus mecanismos antimicrobianos e citotóxicos, os neutrófilos libertam quimiocinas e citocinas, bem como fatores angiogénicos e fibrogénicos. Os neutrófilos são componentes importantes da resposta periodontal do hospedeiro e representam a maioria dos leucócitos recrutados no sulco gengival em resposta ao biofilme, onde formam uma barreira defensiva contra a invasão dos tecidos (Ryder, 2010).

A migração dos neutrófilos é controlada por gradientes de quimiocinas e moléculas de aderência. A presença de neutrófilos é necessária para manter a saúde periodontal. Isto é evidente pelo facto de que as pessoas com defeitos em número e função de neutrófilos desenvolverem formas graves de periodontite. Alguns destes defeitos são raros e congénitos e incluem a síndrome de Chediak-Higashi, a síndrome de Papillon-Lefèvre, a neutropenia e a deficiência na adesão leucocitária. No entanto, a presença de neutrófilos nem sempre é protetora. De facto, o número de neutrófilos nos tecidos periodontais inflamados está correlacionado com a gravidade dos danos e a destruição dos tecidos, parecendo ser a consequência da hiperatividade dos neutrófilos (Nicu & Loos, 2016).

Ling, Chapple e Matthews (2015) realizaram um estudo que demonstrou que os neutrófilos no sangue periférico de doentes com periodontite crónica libertam grandes quantidades de citocinas. Assim, os neutrófilos de pacientes com periodontite não tratada são hiperativos a uma variedade de estímulos associados à doença no que diz respeito à libertação de IL-8, IL-6, TNF- α e IL-1 β , em comparação com células de indivíduos de controle saudáveis.

II.4 O PAPEL DAS METALOPROTEINASES DE MATRIZ (MMPS)

A degradação do tecido conjuntivo é controlada principalmente pelas metaloproteinases de matriz (MMPs), uma família de enzimas proteolíticas dependentes do zinco e do cálcio que são segregadas por células imunitárias, incluindo leucócitos polimorfonucleares e fibroblastos em resposta a estímulos inflamatórios. As MMPs apresentam capacidade de eliminar componentes de matriz extracelular como colagénio, elastina, fibronectina, laminina e entactina, entre outros. Podem ser classificadas em seis grupos: as collagenases (degradação do colagénio em gelatina) que incluem as MMP-1, MMP-8 e MMP-13, as gelatinases (degradação da gelatina) que incluem MMP-2 e MMP-9 e as estromelisinases que degradam o colagénio, a gelatina e certas glicoproteínas. As MMPs também desempenham um papel importante em eventos fisiológicos, tais como morfogénese, desenvolvimento e reconstituição de tecidos (Gonçalves et al., 2013).

As MMPs requerem a ativação da clivagem de um propeptídeo e funcionam a pH neutro. Durante a inflamação, as citocinas e outros fatores atuam sobre as células periodontais e inflamatórias que produzem e libertam quantidades crescentes de MMPs e diminuem a quantidade de TIMPs. Qualquer desequilíbrio entre as MMPs e os TIMPs inicia a destruição do colagénio, levando a uma periodontite crónica. Normalmente, a atividade das MMPs é rigorosamente regulada para evitar a degradação desnecessária dos tecidos. As MMPs predominantes no fluido gengival dos pacientes com periodontite são produzidas por neutrófilos (MMP-8 e MMP-9), por osteoblastos (MMP-13) e, em menor grau, por fibroblastos, macrófagos e células epiteliais (MMP-1). Vários estudos demonstraram que os níveis de MMPs são mais elevados em doentes com periodontite crónica do que em doentes saudáveis (Martinho et al., 2016).

A MMP-8 é uma collagenase importante na periodontite e tem sido fortemente correlacionada com a hemorragia à sondagem, perda de inserção e profundidade da bolsa. Os estudos demonstraram o aumento do nível de MMP-8 na periodontite crónica (Sorsa et al., 2016).

III OS FATORES/INDICADORES DE RISCO

Tal como acontece com todas as doenças crónicas, os fatores/indicadores de risco periodontais podem ser de origem genética ou ambiental e perturbarão quer a resposta imunitária e inflamatória do hospedeiro, quer o metabolismo do tecido conjuntivo e ósseo. Por outro lado, sugere-se que a doença periodontal é influenciada por vários fatores/indicadores determinantes, tais como fatores/indicadores sociais, psicológicos e comportamentais (Genco & Borgnakke, 2013).

É importante salientar que os indicadores de risco são fatores de risco prováveis ou putativos que foram identificados em estudos transversais, mas não confirmados através de estudos longitudinais. Estes incluem o VIH/SIDA, a obesidade, o consumo de álcool, as alterações hormonais, os distúrbios periodontais associados ao consumo de medicamentos e o stress. Estes aumentam a probabilidade de ocorrência da doença. Os fatores de risco são situações que realmente causam a doença (tais como diabetes e tabagismo) e que estão comprovados através de estudos longitudinais (Albandar, 2002; Bouchard et al., 2017; Genco & Borgnakke, 2013).

Os fatores/indicadores de risco para a periodontite são tanto locais como sistémicos. Alguns deles são modificáveis, como o estado de higiene oral e o tabagismo, entre outros. Outros não podem ou não são suscetíveis de serem controlados e incluem a predisposição genética, o envelhecimento, o sexo, o estatuto socioeconómico e o stress psicossocial (Genco & Borgnakke, 2013).

III.1 OS FATORES/INDICADORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS

III.1.1 O fator/indicador racial

O nível de perda de inserção é influenciado pela raça e etnia, embora o papel exato deste fator não seja totalmente compreendido. Alguns estudos revelam uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de periodontite nas populações negras em comparação com as populações caucasianas (Albandar, 2002).

Vários estudos demonstraram que a prevalência de periodontite agressiva varia consideravelmente em diferentes partes do mundo. A prevalência é geralmente elevada nos países africanos e entre as pessoas de origem africana, embora também tenham sido registadas elevadas taxas de prevalência noutras populações. Alguns inquéritos nacionais nos Estados Unidos mostram claramente que a raça é um importante

fator/indicador de risco para a periodontite crónica e agressiva em adultos e crianças (Elamin, Skaug, Ali, Bakken & Albandar, 2010).

No entanto, este fator é controverso em vários estudos. De facto, a análise feita por Johnson (1989) sobre o estudo das prevalências de periodontite grave em muitas partes do mundo não revelou variações geográficas significativas.

III.1.2 Os fatores/indicadores hereditários

O papel dos genes na predisposição e progressão da doença periodontal é aceite. De facto, alguns indivíduos parecem estar em maior risco de desenvolver periodontite. Nestes doentes de alto risco, os fatores que influenciam a resposta do hospedeiro (inflamatórios e imunitários) desempenham um papel importante na sua suscetibilidade de desenvolver a doença. Pensa-se que esta predisposição é parcialmente controlada geneticamente (Hart & Kornman, 1997).

Os traços genéticos influenciam, portanto, o desenvolvimento da periodontite, tanto nas formas precoce como adulta. Os fatores/indicadores de risco genéticos são a consequência da variabilidade de todos os genes que codificam as moléculas envolvidas na patogénese da periodontite, mas também das moléculas envolvidas na anatomia do periodonto (Page et al., 1997). Foram identificados alguns genes que apresentam um ou mais polimorfismos; estes são os genes que codificam para: IL-1, IL-6, IL-10, recetor da Vitamina D e CD14 (Laine, Loos & Crielaard, 2010).

Além disso, o código genético pode ser responsável por perturbações favoráveis ao desenvolvimento ou agravamento de doenças periodontais (nomeadamente uma deficiência em PMNs, uma concentração reduzida de imunoglobulina G2 (IgG2), uma produção excessiva de mediadores de inflamação (PGE2 e citocinas), um defeito nos fibroblastos ou uma deficiência em fosfatases alcalinas. O fenótipo gengival, que é geneticamente predefinido, também pode ser desfavorável à manutenção de uma boa saúde periodontal (por exemplo, periodonto fino, anormalidade dos tecidos epiteliais e conjuntivos, etc.) (Genco & Borgnakke, 2013).

III.1.3 O sexo

O fator/indicador de risco mais prevalente para a doença periodontal é ser do sexo masculino. Alguns estudos mostraram que os homens têm uma probabilidade 50%

mais elevada de desenvolver uma periodontite e 180% mais de probabilidades de ter uma periodontite severa do que as mulheres. Conquanto, ainda que o sexo biológico seja geneticamente determinado, não parece haver qualquer diferença intrínseca entre os dois sexos na suscetibilidade à doença periodontal (Genco & Borgnakke, 2013).

É também aceite que as alterações hormonais nas mulheres durante a puberdade, menstruação, gravidez, uso de contraceptivos e menopausa estão associadas a uma predisposição para a doença periodontal, mas o assunto é debatido tanto epidemiológica como biologicamente (Amar & Chung, 1994).

III.1.4 A idade

A idade é também um fator a considerar. Algumas formas de doença periodontal estão associadas a ela. Por exemplo, a periodontite agressiva localizada, anteriormente chamada periodontite juvenil, ocorre na adolescência. A periodontite crónica desenvolve-se mais tarde, na idade adulta (Armitage, 1999).

Muitos estudos relatam que a prevalência e gravidade da periodontite aumenta com a idade. Griffiths et al. (1988) consideraram que a idade era um fator de risco para a ocorrência e gravidade da doença periodontal. Albandar, Baghdady e Ghose (1991) também apoiaram esta hipótese, demonstrando que os danos dos tecidos periodontais começam aos 30 anos de idade e atingem o seu pico por volta dos 50 anos de idade. Um estudo mostrou que dois terços das pessoas com mais de 65 anos de idade tinham periodontite crónica nos Estados Unidos (Eke et al., 2016).

As sequelas da doença periodontal acumulam-se ao longo do tempo e tornam a idade um fator de risco importante para a presença e gravidade destas doenças, o que explica que só numa idade mais tardia, a doença periodontal se torne mais pronunciada. Alguns autores explicaram este aumento da suscetibilidade com a idade pela redução do potencial de cicatrização dos tecidos devido a uma resposta inflamatória insuficiente. Outros autores explicaram-nos através da diminuição da destreza manual dos idosos na utilização de métodos de higiene oral (Elfarouki, Amine & Kissa, 2014).

III.2 OS FATORES/INDICADORES DE RISCO MODIFICÁVEIS

III.2.1 O tabaco

O tabaco é atualmente considerado como o principal fator de risco para a periodontite. De facto, os fumadores têm 4 vezes mais probabilidades de desenvolver periodontite do que os não fumadores. Em geral, a periodontite nos fumadores é mais grave do que nos não fumadores uma vez que, têm mais alveólise, mais perda de inserção e bolsas periodontais mais profundas. O período de tempo que uma pessoa fumou e a quantidade de tabaco estão também relacionados com a gravidade das lesões (Chahal, Chhina, Chhabra & Chahal, 2017).

O tabaco tem um papel prejudicial tanto a nível sistémico (através da nicotina e do tabaco) como local (através do fumo). Os principais efeitos colaterais do tabaco são imunitários, tecidulares e vasculares. Verifica-se então uma diminuição da eficácia da resposta imunitária, o que se reflete numa diminuição do número de anticorpos Ig e de linfócitos. Existe também uma diminuição da quimiotaxia e da mobilidade dos PMNs, bem como uma diminuição da função fagocitária. Podemos ainda observar um aumento da resposta inflamatória local com a produção de metaloproteinases que são enzimas extremamente nocivas para os tecidos (Leite, Nascimento, Scheutz & Lopez, 2018).

Além disso, a nicotina aumenta o nível de adrenalina no sangue, provocando vasoconstrição. Esta última conduz, por um lado, a uma redução do consumo nutricional dos tecidos, que se defenderão pior perante um agente infeccioso. Por outro lado, mascara a sintomatologia inflamatória ao diminuir a hemorragia gengival. Assim, a doença é silenciosa e leva o doente a consultar tardiamente o médico dentista. A nicotina provoca uma modificação dos fibroblastos que leva a uma diminuição da síntese de colagénio e fibronectina. Há também uma diminuição da mitose, da proliferação de tecidos e um aumento da síntese de collagenases. Assim, o tabaco altera o potencial de cura e acelera a destruição periodontal (Genco & Borgnakke, 2013).

Segundo alguns estudos o consumo de tabaco pode promover a formação de tártaro através de:

- Uma alteração qualitativa e quantitativa da saliva: hiposialia, aumento do pH, diminuição da IgA e da lactoferrina;
- Uma boca seca provocada pela inalação de fumo;
- Uma diminuição do potencial de oxidação-redução causado pelo tabagismo (Nociti, Casati & Duarte, 2015).

De acordo com alguns estudos, a flora bacteriana subgengival dos fumadores tem uma maior concentração de agentes periodontopatogénicos, tais como *Porphyromonas* e *Prevotella*. No entanto, isto continua a ser controverso, dado que

outros estudos mostram que não existem diferenças fundamentais na composição da microflora periodontal entre fumadores e não fumadores. Por fim, foi observado que a cotinina (um metabolito da nicotina) potencializaria os efeitos das toxinas de certas bactérias periodontopatogénicas (como a *Porphyromonas gingivalis*) (Nociti, Casati & Duarte, 2015).

III.2.2 O stress

Está demonstrado em muitos estudos que o stress pode ter uma grande influência na doença periodontal (Mannem & Chava, 2012). O stress é a causa de mecanismos hormonais que resultam numa depressão do sistema imunitário (diminuição dos linfócitos, neutrófilos e dos PMNs) bem como na libertação de moléculas pró-inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento de doenças periodontais. Estes mecanismos resultam numa libertação de cortisol que promove a degradação de proteínas, hidratos de carbono e lípidos. É também responsável pelo defeito de vascularização dos tecidos e hiposialia (Figura 6). Todos estes fenómenos têm a consequência de tornar o periodonto mais vulnerável ao agente infeccioso (Goyal, Gupta, Thomas, Bhat & Bhat, 2013). Note-se que o stress significativo está frequentemente associado a patologias ulcero-necróticas (Mannem & Chava, 2012).

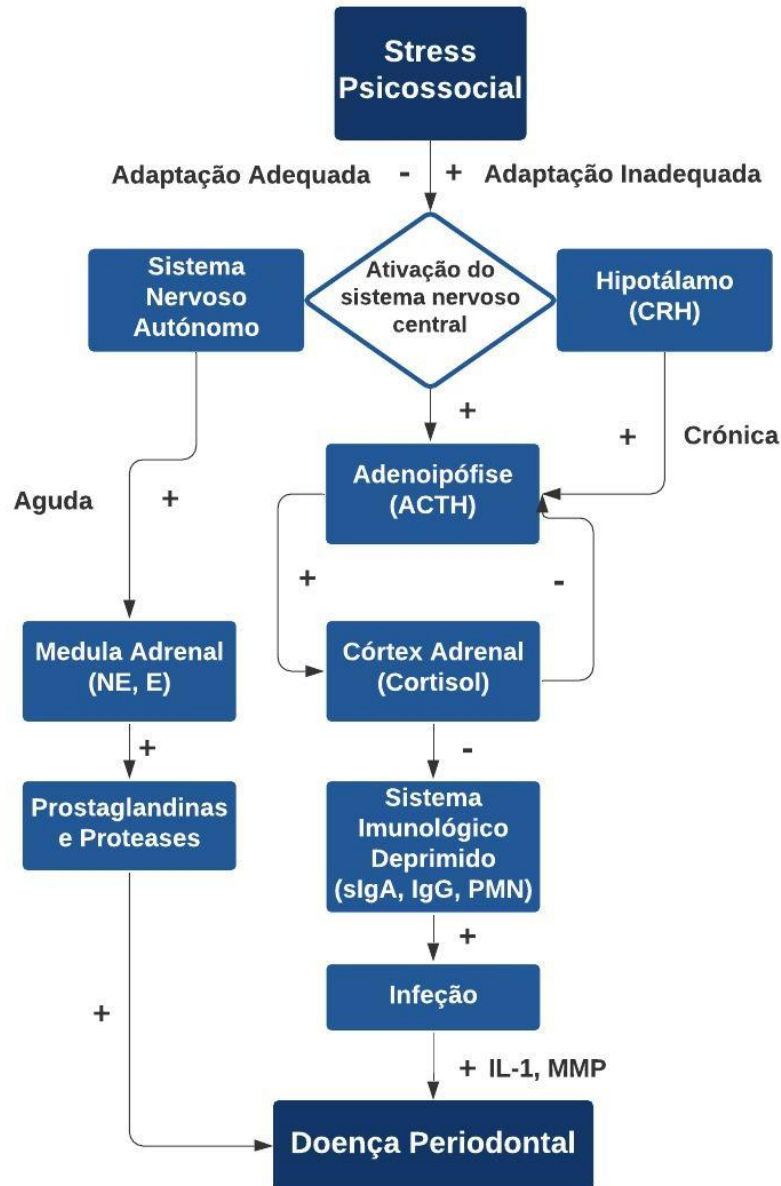


Figura 6: Mecanismo de ação do stress sobre o periodonto. CRH - Hormona libertadora de corticotropina; ACTH - Hormona adrenocorticotrófica; NE – Norepinefrina; E – Epinefrina; sIgA - Imunoglobulina A secretora; IgG - Imunoglobulina G; PMN – Neutrófilo polimorfonuclear; IL-1- Interleucina 1; MMP – Metaloproteinase de matriz (adaptado de Genco et al., 1998)

Além disso, o stress pode levar a alterações comportamentais prejudiciais para a saúde geral e periodontal. Isto pode ser observado diretamente, através de um controle deficiente da placa bacteriana e indiretamente, através da ocorrência de comportamentos de risco (tabagismo, consumo de álcool, falta de acompanhamento médico) ou através da ocorrência de patologias cuja etiologia é o stress, tais como o bruxismo (Goyal et al., 2013).

III.2.3 A diabetes

A periodontite e a diabetes são doenças crônicas não transmissíveis que estão generalizadas e representam problemas de saúde pública significativos para as pessoas em todo o mundo. As ligações entre estas duas doenças têm sido reconhecidas pelos profissionais de medicina dentária desde há muitos anos, particularmente após a descrição da periodontite como a “sexta complicação” da diabetes. O risco de periodontite é duas a três vezes maior nas pessoas com diabetes do que nas pessoas sem diabetes, e o nível de controle da glicemia é fundamental para determinar o risco. Um controle deficiente da glicemia num doente diabético resulta numa doença periodontal mais generalizada, mais grave e mais rápida, com maior perda de inserção do que num não diabético (Preshaw & Bissett, 2019).

A suscetibilidade a esta doença é devida a vários fatores:

- Alteração vascular;
- Alteração do fluido crevicular;
- Perturbação do metabolismo do colagénio;
- Resposta imunitária do hospedeiro alterada;
- Alteração da flora subgengival;
- Predisposição genética;
- Glicosilação enzimática (Khumaedi, Purnamasari, Wijaya & Soeroso, 2019).

A diabetes manifesta-se através de um aumento da produção de produtos finais da glicosilação avançada (AGE), que conduz a várias alterações, tais como o aumento da resposta inflamatória através da libertação de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α), a depressão do sistema imunitário, a redução da produção de colagénio por fibroblastos e o aumento da atividade das collagenases (Khumaedi et al., 2019).

A hiperglicemia também conduz a alterações vasculares (microangiopatias) que induzem a hipoxigenação e a deficiência na nutrição dos tecidos. O aumento da apoptose também reduziria o número de fibroblastos e osteoblastos. Como resultado, o potencial de cura é prejudicado e atrasado (Figura 7) (Kuo, Polson & Kang, 2008).

Por último, existem estudos que demonstram que a diminuição da produção de saliva e os níveis elevados de glicose salivar poderão promover a acumulação de agentes patogénicos e potenciar os seus efeitos (Preshaw & Bissett, 2019).

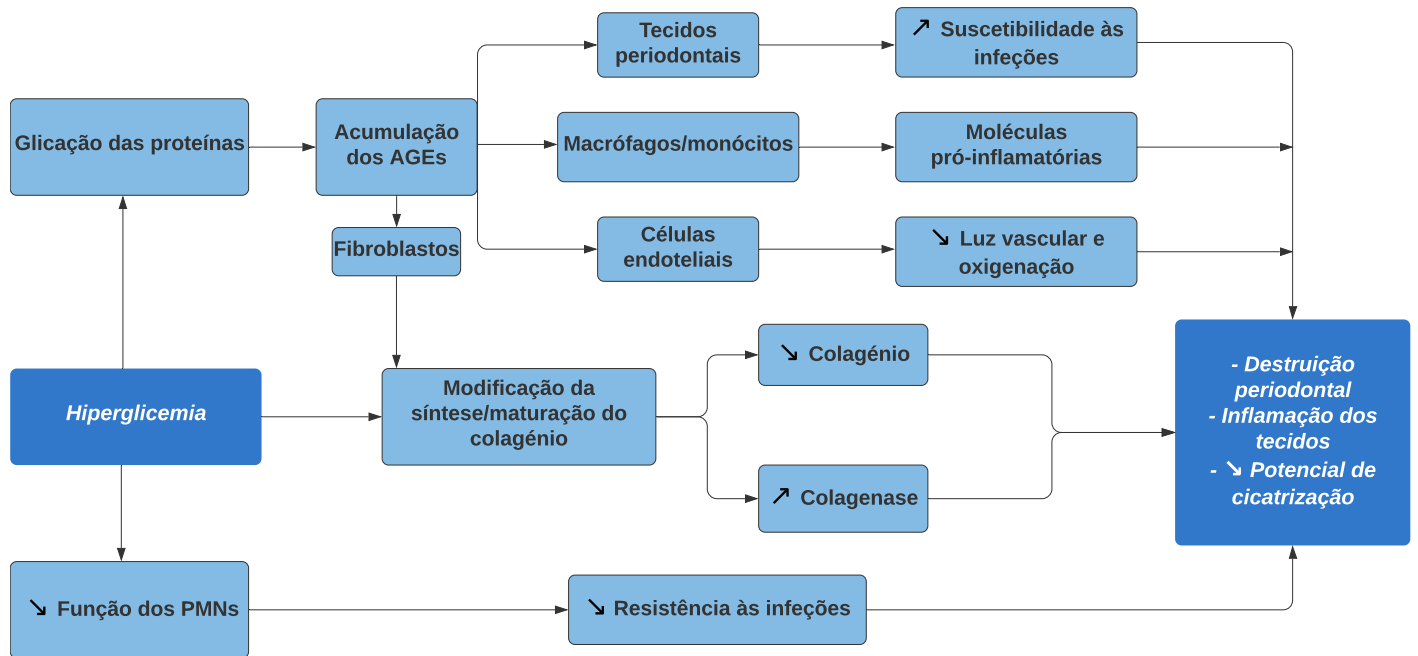


Figura 7: Influências da hiperglicemia no periodonto. AGEs – Produtos finais da glicosilação avançada (adaptado de Kuo et al., 2008)

III.2.4 Doenças imunodeficientes

Observa-se um enfraquecimento do sistema imunitário em muitas patologias, nomeadamente no caso da sida ou do cancro. A sida é apresentada por muitos autores como um fator predisponente para a doença periodontal. Nestes doentes, o risco de infeções oportunistas é elevado, especialmente na cavidade oral. Além disso, foi demonstrado que a progressão das lesões seria mais rápida nos doentes com VIH+ do que nos doentes com VIH-. Finalmente, estes pacientes seriam mais sensíveis às formas ulcero-necróticas (Ryder, Nittayananta, Coogan, Greenspan & Greenspan, 2012).

III.2.5 Doenças endócrinas

Alguns trabalhos destacam a influência de distúrbios endócrinos como o hipotireoidismo e o hipertireoidismo na gravidade das patologias periodontais (Zahid, Wang & Cohen, 2011).

Acredita-se que estas perturbações hormonais levam a um aumento da suscetibilidade às infeções, a um desequilíbrio na homeostase e a uma diminuição da capacidade de cura do organismo (Chandna & Bathla, 2011).

Parece que o hipotireoidismo está mais envolvido no desenvolvimento da periodontite do que o hipertireoidismo. Outros estudos mostram também o hipertireoidismo como um fator de risco para a periodontite de rápido desenvolvimento (Zahid et al., 2011).

III.2.6 Os medicamentos

Muitos medicamentos interferem no metabolismo dos tecidos ou no funcionamento do sistema imunitário e tornam algumas pessoas mais vulneráveis a ataques bacterianos periodontais. As principais classes de medicamentos implicadas nos distúrbios periodontais são:

- Os antiepiléticos do tipo fenitoína (que podem levar ao aumento do volume gengival);
- A nifedipina (antagonista dos canais de cálcio pertencente à família das dihidropiridinas);
- A ciclosporina (inibidor das respostas imunitárias mediadas por células e da produção de IL-2) (Breitung & Remmerbach, 2010);
- Os anti-inflamatórios não esteróides (intervêm estimulando o mecanismo de reabsorção óssea) (Plagnat & Cimasoni, 1999).

III.2.7 O estatuto socioeconómico

O estado de saúde de uma pessoa está ligado por interações complexas a vários fatores/indicadores individuais (genéticos e comportamentais), mas também a fatores/indicadores sócio-ambientais e económicos. Alguns estudos mostram que, em geral, quanto mais desfavorável é a posição ocupada por um indivíduo com baixos rendimentos, condições de vida, habitação e trabalho difíceis, stress elevado, baixo nível de instrução e um baixo nível geral de educação (cultural, de saúde, etc.), pior é a sua saúde. Além disso, ficou demonstrado que as pessoas do segmento inferior da escala socioeconómica têm comportamentos mais desfavoráveis e arriscados para a sua saúde em geral e também, para a sua saúde periodontal (higiene oral deficiente, alimentação

desequilibrada, tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo) (Borrell & Crawford, 2012).

III.2.8 O fator/indicador nutricional

O estado geral de saúde, e consequentemente periodontal, é influenciado por um estilo de vida saudável com uma dieta equilibrada (Najeeb, Zafar, Khurshid, Zohaib & Almas, 2016).

Al-Zahrani, Borawski e Bissada (2005) demonstraram que as pessoas que seguiram uma dieta de alta qualidade, praticaram uma atividade física regular e mantiveram um peso constante têm um risco 40% mais baixo de serem afetadas por doenças periodontais do que as pessoas que não seguiram nenhum destes comportamentos de promoção da saúde.

Uma dieta desequilibrada pode conduzir a deficiências que promovam ou agravam a doença periodontal. As carências de vitamina C (também conhecida como escorbuto), vitamina D e cálcio são as deficiências mais frequentemente observadas. Pensa-se que a deficiência de vitamina C aumenta a suscetibilidade à infecção, enfraquecendo o sistema imunitário, perturbando a síntese de colagénio e aumentando a reabsorção óssea (Najeeb et al., 2016). Uma deficiência em vitamina D promoveria a reabsorção óssea e uma deficiência em cálcio conduziria a uma deficiência na mineralização (Genco & Borgnakke, 2013).

Além disso, a deficiência de magnésio pode também afetar a saúde periodontal, perturbando o metabolismo ósseo e o sistema imunitário. As fibras, os produtos lácteos e os oligoelementos como o zinco, o cobre e o ferro também são benéficos para a saúde periodontal (Najeeb et al., 2016). Por último, o consumo de álcool também aumenta o risco de doenças periodontais (Genco & Borgnakke, 2013).

III.2.9 Obesidade e síndrome metabólica

A obesidade é atualmente considerada um grave problema de saúde pública, em especial nos países desenvolvidos. Para além de ser um fator de risco para a doença cardiovascular, de determinados cancros e de diabetes tipo 2, é também considerado um fator/indicador de risco da periodontite. Muitos estudos encontraram uma associação significativa entre a obesidade e a periodontite. As pessoas obesas parecem ser mais

frequentemente e mais severamente afetadas pela periodontite (Tenenbaum, Bouaziz, Davideau & Huck, 2015).

Chaffee e Weston (2010) realizaram uma revisão sistemática da literatura demonstrando uma associação entre a obesidade e a periodontite, mostrando um aumento de 30% na probabilidade de desenvolvimento de periodontite em pacientes obesos. Também observaram uma maior perda de inserção clínica em pacientes obesos e com índice de massa corporal (IMC) mais elevado.

A síndrome metabólica inclui a obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia. Parece que quanto mais numerosos forem os componentes da síndrome metabólica, maior será o risco de desenvolvimento de doenças periodontais. Não é claro se a relação entre a síndrome metabólica e a doença periodontal é unidirecional ou bidirecional. Numerosos estudos sugerem que a probabilidade de periodontite aumenta com o número de componentes da síndrome metabólica presente num indivíduo. No entanto, dada a variabilidade dos parâmetros estudados, ainda há trabalho a fazer para especificar a influência unidirecional ou bidirecional entre a periodontite e a síndrome metabólica (Lamster & Pagan, 2017).

IV A INFLUÊNCIA DA GENÉTICA

As doenças periodontais são iniciadas por certas bactérias ou associações bacterianas da microbiota periodontal. No entanto, a suscetibilidade do hospedeiro aos agentes patogênicos difere de um indivíduo para outro. Esta resposta do hospedeiro é atualmente considerada essencial no desenvolvimento e iniciação da doença. A resposta imuno-inflamatória e o metabolismo do tecido conjuntivo e ósseo são dependentes de determinantes genéticos. Assim, a abordagem genética da doença periodontal é de particular importância nos dias de hoje (Genco & Borgnakke, 2013).

IV.1 CONCEITOS DE GENÉTICA

IV.1.1 ADN, o portador universal de informação genética

A informação genética refere-se a toda a informação que permite a construção e funcionamento de um organismo; esta informação pode ser transmitida a gerações de células ou indivíduos. Todos os organismos têm a molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) como portador da sua informação genética. A sequência de ácidos desoxirribonucleicos, conhecida como "sequência de ADN", é um código, que é transmitido durante a reprodução e copiado de forma idêntica durante a divisão celular. Toda a informação genética e sua organização característica de uma espécie pode ser chamada de genoma (Coquoz, Comte, Hall, Hicks & Taroni, 2013).

IV.1.2 Transmissão de caracteres e hereditariedade

Fotografias de família revelam intuitivamente a noção de hereditariedade. Estes traços chamados "fenotípicos" resultam da herança genética dos indivíduos e dos parâmetros do seu ambiente. No lado genético, a formação do zigoto ($2 \times n$ cromossomas) resulta da união de dois gametas haploides (n cromossomas) de origem materna e paterna. Portanto, um indivíduo possui dois alelos, um termo que se refere a todas as variantes possíveis em um determinado locus. Para um locus, os indivíduos portadores de dois alelos idênticos são considerados homozigotos. Aqueles que contêm dois alelos diferentes são chamados heterozigotos (Coquoz et al., 2013).

Os diferentes alelos de um gene codificam para uma proteína e a proteína pode ser completamente idêntica ou ligeiramente diferente na sua estrutura. O perfil da

frequência dos diferentes alelos constitui um cartão de identidade genético para as populações. Esta variabilidade genética, associada à do ambiente, gera a diversidade dos traços fenotípicos nos grupos humanos. Assim, a origem geográfica de um indivíduo pode ser reconhecida pela singular associação da cor dos olhos, da cor do cabelo ou da suscetibilidade a uma patologia (Coquoz et al., 2013).

A epigenética é descrita como o estudo das alterações nos padrões de expressão genética que não envolvem alterações na sequência de ADN. O grau de metilação do ADN das regiões reguladoras altera a sua eficiência e, conseqüentemente, a quantidade de proteína produzida por um gene. Os mecanismos epigenéticos são fundamentais para o comportamento celular em muitos contextos filogenéticos e patológicos (Zoghbi & Beaudet, 2016).

IV.1.3 Genética mendeliana e doenças monogénicas

Os termos “genética mendeliana”, “herança mendeliana” ou “mendelismo” são utilizados indiferentemente para caracterizar a transmissão de doenças genéticas devido a uma mutação num único gene. As doenças monogénicas são doenças raras causadas por variantes genéticas que têm efeitos significativos no estado da doença. Devido à forte penetrância destas variantes, a doença é geralmente herdada de uma forma mendeliana clássica (Coquoz et al., 2013).

Numa patologia hereditária, os alelos apresentam mutações deletérias. Quando os alelos alterados estão localizados nas regiões codificadoras, produzem uma proteína que é disfuncional ou a um nível anormal. As sequências não codificadas alterarão a funcionalidade do genoma, incluindo o nível de expressão do gene. O seu modo de transmissão é dependente do locus, ligado ao sexo nos cromossomas X e Y ou autossómico nos outros cromossomas. A doença pode ser dominante quando os heterozigotos e homozigotos têm a doença. É recessivo quando apenas os homozigotos são afetados. Neste caso, os portadores heterozigotos têm um único alelo “mórbido” (Coquoz et al., 2013).

IV.1.4 As mutações genéticas

Uma mutação é uma alteração rara, accidental ou induzida na sequência dos nucleótidos do material genético de um organismo. As mutações são o motor da

evolução, e a fonte da diversidade entre os indivíduos. Mas estão também na origem de doenças genéticas monogénicas e de predisposições genéticas para doenças multifatoriais. A natureza patogénica de uma mutação pode ser especificada falando de "mutação deletéria" ou "mutação patogénica". A consequência de qualquer mutação depende do seu efeito funcional, que pode ser neutro, pode levar à melhoria de uma função (diversidade, evolução) ou pode levar à alteração de uma função (efeito patogénico) (Kaplan & Delpech, 2007).

Numa célula viva, o ADN é constantemente exposto a diferentes tipos de agressões que podem levar ao aparecimento de mutações. Estes são essencialmente agressões "exógenas" (radiação e agentes genotóxicos do meio ambiente), agressões endógenas (radicais livres, etc.), erros de replicação e acidentes de recombinação (Kaplan & Delpech, 2007).

Uma mutação ocorre ou numa célula somática (está então presente no clone desta célula) ou numa célula germinal (torna-se então hereditária). Três mecanismos de mutações podem afetar o ADN:

- Mutação de substituição: um par de bases é substituído por outro par de bases;
- Mutação de inserção: adição de um ou mais nucleótidos;
- Mutação de deleção: eliminação de um ou mais nucleótidos.

As mutações são a fonte aleatória da diversidade de alelos, a base da biodiversidade (Kaplan & Delpech, 2007).

IV.1.5 Polimorfismos e doenças multifatoriais

Os tipos de variantes genéticas que contribuem para doenças complexas são geralmente referidos como polimorfismos genéticos. Os polimorfismos genéticos são locais do genoma cuja sequência varia de indivíduo para indivíduo e estão disseminados, afetando pelo menos 1% da população. Ao contrário dos traços monogénicos, estão envolvidos numa pequena parte do processo da doença que pode exigir a contribuição de vários genes diferentes para desenvolver um fenótipo da doença (Kinane & Hart, 2003). Os polimorfismos dos genes humanos ocorrem em um ou mais dos seguintes locais:

- O promotor;
- Os exões ou as regiões codificadoras do gene;
- Os intrões ou sequências intervenientes do gene;

- A região 3' UTR (“Untranslated Transcribed Region”) (Takashiba & Naruishi, 2006).

A forma mais comum de polimorfismo é o polimorfismo de base única (SNP “Single Nucleotide Polymorphism”), que é uma modificação de um único par de bases no ADN genómico. Polimorfismos de base única podem afetar a função do genoma (Kinane & Hart, 2003). A maioria dos SNPs não tem consequências biológicas e confere diversidade entre populações ou indivíduos, mas podem ter duas consequências principais: predisposição genética para certas doenças, e sobretudo uma diferença na resposta ao tratamento (Coquoz et al., 2013). Por exemplo, um SNP localizado numa região promotora pode afetar a quantidade de ARNm produzido (Kinane & Hart, 2003).

Outro tipo de polimorfismo é a existência de um número variável de repetições em tandem (VNTR “Variable Number of Tandem Repeats”). Os “VNTRs” consistem em sequências nucleotídicas repetidas que variam no número de ocorrências do motivo básico. O número variável de repetições em tandem também pode influenciar a função de um gene, mas é mais provável que as repetições estejam relacionadas com um polimorfismo funcional em outras partes do gene. Uma terceira categoria de polimorfismo genético diz respeito às inserções ou deleções. As inserções e deleções podem ser tão pequenas como uma base, caso em que também podem ser classificadas como polimorfismos de base única, mas também podem consistir em algumas bases, um ou mais exões, ou mesmo um gene inteiro (Takashiba & Naruishi, 2006).

Embora as análises de ligação genética tenham sido utilizadas para identificar *loci* génicos em doenças clássicas herdadas de um único gene, estas abordagens geralmente não têm sido muito úteis para doenças multifatoriais mais complexas, como diabetes, doenças cardiovasculares, artrite reumatoide e, naturalmente, periodontite. Muitas vezes estas doenças complexas têm múltiplas associações genéticas que individualmente têm efeitos fracos, mas que coletivamente se combinam com outras influências, tais como fatores ambientais, resultando numa manifestação variável da doença (Takashiba & Naruishi, 2006).

IV.2 GENÉTICA E A PERIODONTITE

A periodontite é definida como uma doença multifatorial, inflamatória, de origem infecciosa, localizada no periodonto. O seu início, bem como a sua evolução e influência sistémica, depende de numerosos fatores de risco relacionados com o

hospedeiro, a flora bacteriana e o seu ambiente. Alguns destes fatores são modificáveis, como a diabetes, os biofilmes orais, o tabagismo; outros, como a idade e os fatores genéticos, não são modificáveis (Genco & Borgnakke, 2013).

As primeiras provas de que a genética desempenha um papel na doença periodontal surgiram na década de 90. Esta nova informação introduziu novos conceitos como a suscetibilidade e a predisposição para a doença periodontal (Kornman et al., 1997). Um fator determinante para que os indivíduos desenvolvem periodontite parece ser regido pela forma como respondem à sua microflora. Por conseguinte, os fatores genéticos modulam a forma como os indivíduos interagem com muitos agentes ambientais, incluindo o biofilme, para determinar a suscetibilidade à periodontite. A interação de fatores genéticos e ambientais, e não apenas os genes, determina o resultado. Tendo em conta esta característica intrínseca, os fatores do estilo de vida abrem o caminho para o desenvolvimento da doença (Schäfer, Jepsen & Loos, 2011).

IV.2.1 Estudos destinados a investigar a hereditariedade

Os estudos que mostram evidência de predisposição genética para a periodontite podem ser agrupados em quatro áreas de investigação com base nas abordagens estatísticas para determinar os componentes genéticos, o modelo genético e a conceção do estudo:

- Estudo das doenças hereditárias e das síndromes genéticas;
- Estudos familiares;
- Estudos de gémeos;
- Estudos populacionais (“Informational Paper: Implications of Genetic Technology for the Management of Periodontal Diseases”, 2005).

IV.2.1.a) Estudo das doenças hereditárias e das síndromes genéticas

Estes estudos são utilizados para identificar os genes envolvidos em doenças Mendelianas de um único gene ou para identificar os genes de efeito principal envolvidos em doenças complexas como a periodontite, permitindo também demonstrar o papel de genes específicos (Laine, Crielaard & Loos, 2012).

Algumas síndromes monogénicas estão associadas a doenças periodontais severas (síndrome de Chediak-Higashi, neutropenia crónica, síndrome de Papillon-Lefèvre e síndrome de Ehlers-Danlos) (de Carvalho, Tinoco, Govil, Marazita & Vieira,

2009). Estas condições partilham o mesmo princípio genético: são herdadas como traços mendelianos simples e são geralmente causadas por alterações genéticas de um único locus genético. Estas condições demonstram claramente que uma mutação genética num único locus pode transmitir a suscetibilidade à doença periodontal (Kinane & Hart, 2003).

Contudo, ao contrário das formas de periodontite não associadas a síndromes, estas condições têm manifestações de doença periodontal como parte de um conjunto de manifestações sindrômicas. Na maioria dos casos de periodontite agressiva não sindrômica, os indivíduos apresentam manifestações clínicas de periodontite, mas não parecem ter quaisquer outras manifestações clínicas de doença (de Carvalho et al., 2009).

IV.2.1.b) Estudos familiares

Existe uma agregação familiar de periodontite grave não sindrômica. A maior parte dos relatórios familiares são sobre periodontites agressivas. Do ponto de vista genético, as condições da periodontite agressiva podem ser mais complexas do que as simples síndromes mendelianas. Estudos genéticos (análise de segregação e ligação) indicam que existem múltiplas formas genéticas de periodontite agressiva, mas não se sabe como os genes estão envolvidos (Stabholz, Soslone & Shapira, 2010).

Esta agregação dentro das famílias sugere fortemente uma predisposição genética (Stabholz et al., 2010). Estes padrões familiares podem também indicar fatores ambientais comuns. É essencial considerar os fatores de risco ambientais e comportamentais partilhados nas famílias. Por conseguinte, as interações complexas entre os genes e o ambiente devem também ser consideradas na avaliação do risco familiar para a doença periodontal (Kinane & Hart, 2003).

IV.2.1.c) Estudos de gémeos

Os estudos com gémeos fornecem um método particularmente útil para encontrar influências genéticas em fenótipos complexos que podem ser influenciados por vários genes ou fatores ambientais. São uma forma simples e poderosa de introduzir uma perspetiva genética nos estudos epidemiológicos da maioria das doenças. Estudos sobre gémeos tornam possível a discriminação entre fatores genéticos e outros fatores ambientais. Os gémeos monozigóticos resultantes da fertilização do mesmo oócito

partilham material genético idêntico, e os gémeos dizigóticos ou gémeos falsos, resultantes de dois óócitos diferentes, têm material genético diferente. Portanto, qualquer diferença na doença em gémeos monozigóticos deve ser devida a fatores ambientais, enquanto que qualquer discórdia em gémeos dizigóticos pode resultar de elementos ambientais e/ou genéticos (Kinane & Hart, 2003).

No estudo de Michalowicz et al. (1991) baseado em 110 pares de gémeos adultos, um elemento genético significativo foi detetado e os autores sugerem que 38 a 82% da variação da população para a profundidade da bolsa periodontal, perda de inserção, placa bacteriana e gengivite podem ser atribuídos a fatores genéticos.

Outro estudo realizado em 117 pares de gémeos monozigóticos e dizigóticos com idade média de 41 anos nos Estados Unidos mostrou que o estado periodontal dos gémeos, embora não idêntico, era mais próximo em monozigóticos do que em gémeos dizigóticos, tendo em conta o efeito de outros fatores de risco como a idade, sexo, etnia, tabagismo e acompanhamento odontológico (Michalowicz et al., 2000).

No entanto, um estudo recente realizado na Holanda comparando um número menor de gémeos (18) encontrou uma falta de concordância entre ambos os pares de gémeos monozigóticos e dizigóticos em relação à gravidade da perda de inserção ou perda óssea alveolar. Nos gémeos dizigóticos, 45,6% da discordância pode ser explicada pelo tabagismo (Torres de Heens, Loos & van der Velden, 2010).

Isto sugere que o papel da genética na periodontite crónica pode ter sido superestimado em estudos anteriores. Entretanto, devido ao pequeno tamanho das amostras, não é possível tirar conclusões definitivas e são necessários grandes estudos com gémeos para esclarecer este ponto (Stabholz et al., 2010).

IV.2.1.d) Estudos populacionais

Os fatores ambientais ou comportamentais de risco de uma doença são frequentemente detetados em grandes estudos epidemiológicos ou baseados na população. As frequências dos polimorfismos dos genes candidatos, cujos produtos proteicos desempenham um papel na resposta inflamatória ou imunológica, podem ser comparadas entre casos e controles. Um polimorfismo genético é a ocorrência a longo prazo numa população de dois ou mais genótipos que não poderia ser mantida por mutação recorrente. Uma diferença significativa na frequência de um polimorfismo específico entre um grupo de doença e um grupo de controle, é a evidência de que o

gene candidato desempenha algum papel na determinação da suscetibilidade à doença (Hodge & Michalowicz, 2001).

Este método pode ajudar a elucidar a patogénese de um processo de doença e identificar os indivíduos com maior risco para a doença. Nos estudos populacionais, é importante definir claramente o estado da doença. Da mesma forma, devido à possibilidade de heterogeneidade racial, é importante assegurar que os grupos de pacientes e de controle sejam racialmente equiparados. (Hodge & Michalowicz, 2001).

É muito mais difícil identificar e demonstrar um papel etiológico para um gene específico em um distúrbio genético complexo. Ao contrário de doenças genéticas simples que podem ser causadas por uma única mutação genética, é provável que o efeito aditivo de múltiplos genes seja um determinante da suscetibilidade à doença em doenças complexas como a periodontite crónica (Kinane & Hart, 2003).

IV.2.2 Os estudos de polimorfismos

Em geral, o fundo genético de uma pessoa influencia a sua suscetibilidade a muitos tipos de doenças e condições. A periodontite, uma doença inflamatória crónica, causada por microrganismos gram-negativos nas bolsas periodontais, não é exceção. Muitas revisões têm sido publicadas nos últimos anos apoiando a evidência de que os genes influenciam a predisposição do indivíduo para o início e progressão da doença periodontal (Kinane & Hart, 2003).

Como é aceite que o sistema imunitário desempenha um papel importante na patogénese da periodontite, a maioria dos genes que são considerados responsáveis pelo desenvolvimento da periodontite também está ligado à resposta imunológica. Estes incluem os genes que afetam a expressão da interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-10, recetor gama Fc (Fc γ R), molécula CD14, recetores do tipo Toll (TLR) e recetor de vitamina D (Stabholz et al., 2010).

IV.2.3 Polimorfismos do gene recetor

IV.2.3.a) O recetor gama Fc (Fc γ R)

Os recetores dos leucócitos para a parte constante (Fc) da imunoglobulina (Fc γ R) ligam as partes celulares e humorais do sistema imunitário e são considerados essenciais para a defesa do hospedeiro contra as bactérias. Os Fc γ R são encontrados

numa grande variedade de células imunitárias nos tecidos periodontais e são suscetíveis de desempenhar um papel na patogénese da periodontite. Os FcγR são categorizados como uma família de recetores, expressos na superfície celular dos leucócitos, que ligam anticorpos IgG e complexos imunitários (Laine et al., 2012).

Os FcγR são expressos em células exterminadoras naturais (*Natural Killer Cell*), macrófagos, linfócitos T, monócitos e mastócitos. A interação entre o FcγR e a IgG desencadeia uma variedade de respostas biológicas, incluindo fagocitose, endocitose e libertação de mediadores inflamatórios (Laine et al., 2012).

Os genes FcγR encontram-se no cromossoma 1, e codificam três classes principais de receptores: FcγRI, FcγRII e FcγRIII. Estas classes são ainda subdivididas nas subclasses FcγRI a e b, FcγRII a, b e c, e FcγRIII a e b (Laine et al., 2012).

Os estudos de associação que calculam a relevância clínica dos polimorfismos FcγR na periodontite relataram resultados pouco claros pela diferença de tamanho e etnia da população estudada e pelas definições inconsistentes do estágio e progressão da doença. Uma meta-análise recente, agregando 17 estudos, reportou uma associação modesta de FcγRIIa-131R com a periodontite agressiva em asiáticos, uma associação relativamente forte do polimorfismo FcγRIIIb-NA1/NA2 com periodontite agressiva e crónica e uma relação estatisticamente insignificante entre o FcγRIIIa-F158 V e a periodontite (Li, Gibson & Kimberly, 2014).

Num outro estudo, foi analisado se a variação genética FcγRIIb está associada à suscetibilidade à periodontite e foi observada uma concentração significativa do alelo FcγRIIB-232T em doentes com periodontite agressiva em comparação com doentes com periodontite crónica e grupos de controle saudáveis. Além disso, o genótipo composto de FcγRIIb-232T mais FcγRIIIb-NA2 foi fortemente associado à periodontite agressiva (Li et al., 2014).

Contudo, até à data, não foram publicadas investigações epidemiológicas em grande escala e, consequentemente, não existem dados claros e convincentes que confirmem se os polimorfismos do gene FcγR são fatores de risco para a periodontite (Laine et al., 2012).

IV.2.3.b) Os recetores do tipo Toll (TLR)

Os recetores do tipo Toll (TLR) constituem uma família de proteínas transmembranares que são expressas por vários tipos de células, incluindo células

imunes, e que funcionam para identificar agentes patogénicos e iniciar vias de sinalização inflamatória. A expressão de TLR2 e TLR4 foi demonstrada nos tecidos gengivais de pacientes com periodontite e entre os polimorfismos, os polimorfismos TLR2 Arg753Gln (G2408A, rs57437087) e TLR4 Asp299Gly (A896G, rs4986790) têm sido intensamente estudados (Song, Kim & Lee, 2013b).

O TLR4 pode reconhecer especificamente as bactérias Gram-negativas. Ao contrário do TLR4, o TLR2 reconhece um amplo espectro de diferentes componentes microbianos, incluindo o peptidoglicano e os ácidos lipoteicóicos das bactérias gram-positivas e também lipoproteínas e lipopeptídeos das paredes celulares gram-negativas (Han, Ding & Kyung, 2015).

Segundo a meta-análise de Han et al. (2015), não foi observada associação para o polimorfismo TLR2 2408G/A com periodontite. Song et al. (2013b) também confirmam este resultado na sua meta-análise baseada em 860 casos e 900 controles.

Foram realizados numerosos estudos para investigar a associação entre os polimorfismos TLR4 896A/G e TLR4 1196C/T e a periodontite. A maioria destes estudos não conseguiu encontrar associação entre os dois polimorfismos e a periodontite (Han et al., 2015). Segundo Han et al. (2015), os polimorfismos TLR4 896 A/G e 1196 C/T poderão desempenhar um papel na suscetibilidade à periodontite crónica nos caucasianos.

IV.2.3.c) O recetor CD14

O gene CD14 está localizado no cromossoma 5q31.1. O polimorfismo promotor CD14 -260 (-159), afeta a atividade transcricional e a densidade do CD14. Os indivíduos homozigóticos para o alelo R aumentaram os níveis séricos de CD14 solúvel e a densidade de CD14 em monócitos (Han et al., 2015).

Segundo Zheng et al. (2013), não existem provas suficientes de uma associação significativa entre polimorfismos CD14 e a periodontite. Na análise dos subgrupos por etnia e tipo de periodontite, os resultados também não mostraram qualquer associação.

Han et al. (2015) também encontraram resultados semelhantes, mas constataram que o genótipo CD14 -260 TT estava associado a um risco mais baixo de periodontite crónica moderada em comparação com o genótipo CC, mas isto não era evidente para a periodontite crónica severa.

Para compreender melhor a associação entre os polimorfismos CD14 C-159T e C-260T e o risco de periodontite, devem ser efetuados estudos que tenham em conta outros aspetos como idade, sexo, estilo de vida e fatores genéticos (Zheng et al., 2013).

IV.2.3.d) O recetor da vitamina D (VDR)

A vitamina D é uma hormona esteroide envolvida principalmente no metabolismo fosfocálcico, na diferenciação celular, especialmente células ósseas e dentárias, e também na resposta imunológica. Estudos têm demonstrado um aumento da deficiência no gene recetor de vitamina D (VDR) nas pessoas com periodontite, e que os fatores genéticos desempenham pelo menos um papel parcial no início da periodontite (Wan, Li, Yang, Liu & Song, 2019).

Foi demonstrada uma ligação entre alguns polimorfismos de nucleotídeo único e a suscetibilidade à periodontite. Para produzir um efeito fisiológico, é necessário que a vitamina D se ligue ao VDR. Os SNPs de VDR têm muitas variantes, sendo as formas mais comuns FokI (rs2228570), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236), e BsmI (rs1544410). Estas variantes podem influenciar o processo de transcrição e expressão do gene VDR (Wan et al., 2019).

Segundo Mashhadiabbas et al. (2018), os seus resultados sugerem que os polimorfismos BsmI, TaqI, FokI, e ApaI do gene VDR podem não estar associados ao risco de periodontite crónica na população em geral. Além disso, devido ao tamanho limitado da amostra, são necessários estudos de associação multirracial em maior escala para esclarecer melhor a associação genética entre os vários polimorfismos do gene VDR e o risco de periodontite crónica (Mashhadiabbas et al., 2018).

Segundo Wan et al. (2019), existe uma ligação entre as variantes dos genes VDR FokI e BsmI e a periodontite na população em geral. Além disso, o polimorfismo FokI foi associado à existência de periodontite agressiva em pacientes chineses. Também foi demonstrado uma associação entre o polimorfismo TaqI e a periodontite nos participantes caucasianos. Finalmente, a variante do gene VDR ApaI não mostrou qualquer associação com a periodontite (Wan et al., 2019).

IV.2.4 Polimorfismos de citocinas

IV.2.4.a) Os genes de IL-1

Os polimorfismos genéticos nos genes que codificam a IL-1 são os polimorfismos genéticos mais importantes nos estudos da periodontite. Há três grandes membros da família IL1: IL-1 α , IL-1 β e o antagonista do recetor da IL-1 (IL-1Ra) (Toy & Uslu, 2019).

Existem três genes de IL-1 no cromossoma humano 2q13. Dois dos genes da família IL-1, IL-1A e IL-1B, codificam as proteínas pró-inflamatórias IL-1 α e IL-1 β , respetivamente, enquanto que o terceiro gene, IL-1RN, codifica uma proteína que se liga aos recetores da IL-1, atuando como antagonista dos recetores (IL-1Ra), e tem a única função conhecida de impedir a ativação das células alvo (Brodzikowska, Górska & Kowalski, 2019).

Como as diferenças na quantidade ou função da IL-1 produzida, em resposta a um agente bacteriano, podem potencialmente contribuir para diferenças na suscetibilidade à periodontite e na progressão da doença, os polimorfismos dos genes da IL-1 como marcadores de suscetibilidade à periodontite, têm sido amplamente estudados (Brodzikowska et al., 2019).

O estudo de Kornman et al. (1997) foi o primeiro a mostrar uma ligação entre o polimorfismo da IL-1 e a doença periodontal. Este estudo envolveu 135 pacientes caucasianos, fumadores e não fumadores com idade superior a 35 anos, divididos em três grupos de pacientes com periodontite crónica leve, moderada ou severa. A avaliação da severidade foi baseada na análise da perda óssea. Kornman et al. (1997) descreveram uma forte correlação entre a periodontite crónica severa e a presença de um genótipo específico do complexo IL-1. O genótipo foi caracterizado pela presença simultânea de dois polimorfismos genéticos, com alelo 2 (alelo com a sequência de nucleótidos alterada) tanto no locus IL-1A -889 como no locus IL-1B +3953 (+3954). Em ambos os casos, o alelo 2 foi caracterizado pela substituição do nucleótido de citosina por timina.

Socransky et al. (2000) constataram que as contagens médias de espécies microbianas específicas eram mais elevadas quando os genótipos IL-1 positivos (presença do alelo 2) eram apresentados em comparação com indivíduos negativos. Estes agentes patogénicos periodontais, em níveis elevados, estavam frequentemente relacionados com a inflamação periodontal e só foi observada uma associação entre o genótipo positivo e a periodontite crónica severa em indivíduos mais velhos e em pacientes com bolsas profundas.

O estudo de Hamdy e Ebrahim (2011) relatou que este genótipo alterado desempenhou um papel como fator de risco para a maior destruição tecidual peri-implantar e pode afetar os resultados do tratamento da peri-implantite, em pacientes com tecidos periodontais ou peri-implantares inflamados. Uma outra meta-análise relatou uma associação de polimorfismos IL1B +3954 e IL1A -889 com a periodontite crónica, mas não com periodontite agressiva, em caucasianos (Toy & Uslu, 2019).

A revisão sistémica e a meta-análise de Karimbux et al. (2012) de vinte e sete estudos mostrou que as variações genéticas nos genes IL-1A e IL-1B contribuem significativamente para a periodontite crónica em indivíduos brancos.

Na sua meta-análise, Feng & Liu (2020) concluiu que o polimorfismo IL-1A (-889C/T) está associado à suscetibilidade para a periodontite crónica nas populações africanas, europeias e americanas.

Da Silva et al. (2017) realizaram uma meta-análise que incluiu 3930 indivíduos de diferentes raças. Avaliou a alteração do alelo C para alelo T na posição -889 no gene IL-1A e demonstrou que este polimorfismo está associado a um risco elevado no desenvolvimento de periodontite crónica.

Foi descrito que o polimorfismo do gene IL-1B +3954 C/T (anteriormente conhecido como IL-1B +3953) mostrou ser mais frequente em caucasianos, influenciando a produção de IL-1 β por monócitos *in vitro*, o que resulta num aumento da produção desta citocina. Um aumento dos níveis de IL-1 β no soro foi assim associado ao alelo T (Deng, Qin, Li & Du, 2013).

Segundo a meta-análise da Silva et al. (2018), composta por um grupo de 4924 pacientes com periodontite crónica e 4452 controlos saudáveis, o polimorfismo IL-1B +3954 está associado a um risco elevado de periodontite crónica, quer em etnias caucasianas e asiáticas, quer em populações mistas. Além disso, os resultados mostraram que o alelo T estava associado ao grupo de estudo, enquanto que o alelo C estava associado aos controlos saudáveis (da Silva et al., 2018).

Devido ao número limitado de estudos e controvérsia dos resultados não é possível estabelecer uma correlação entre o polimorfismo IL-1 B -511 e a doença periodontal (Toy & Uslu, 2019).

Na periodontite agressiva, não se obteve nenhuma conclusão entre os polimorfismos genéticos da IL-1 e a sua influência na suscetibilidade para a doença. De facto, Fiebig et al. (2008) examinaram vários SNPs do grupo genético IL1, contendo IL-1RN VNTR, IL-1B -511, IL-1A -889, e IL-1B + 3954 em pacientes com periodontite

agressiva e indivíduos saudáveis de origem caucasiana e nenhum deles estava associado com a periodontite agressiva.

Finalmente, na sua meta-análise, Hu et al. (2015) mostraram que os polimorfismos IL-1B -511 C/T e +3954 C/T não são fatores de risco para o desenvolvimento de periodontite agressiva.

IL-1 RA é um inibidor eficaz da IL- α e β e tem efeitos anti-inflamatórios (Toy & Uslu, 2019). Os polimorfismos do gene IL-1RN VNTR e IL-1RN +2018 têm sido investigados em vários estudos, e têm sido relatados resultados contraditórios. Foi verificado que os polimorfismos do gene IL-1RN VNTR e +2018 estavam associados à periodontite agressiva e periodontite crónica em caucasianos turcos (Laine et al., 2012).

Laine et al. (2012) relataram que o alelo IL-1RN R (alelo com a sequência de nucleótidos alterada) tem uma relação com a suscetibilidade à periodontite em não fumadores em combinação com IL-1A -889 e IL-1B +3954. Estes resultados sugerem que os polimorfismos do gene IL-1 podem ter um papel no desenvolvimento da doença, embora os outros fatores de risco não estejam presentes (Toy & Uslu, 2019).

O facto de se ter descoberto que um genótipo específico da família IL-1 se correlaciona com a severidade da periodontite demonstra que são os mecanismos genéticos que determinam a intensidade da resposta imuno-inflamatória em diferentes indivíduos (e, portanto, a severidade da doença periodontal) (Brodzikowska et al., 2019).

IV.2.4.b) Os genes de IL-4

O gene para IL4 está localizado na posição cromossómica 5q31.1 (Laine et al., 2012). Entre os polimorfismos estudados, os SNPs, incluindo os -590 C/T, -33 C/T, -1099 T/G, e o -70-bp VNTR (repetição em tandem de número variável), são os mais frequentemente reportados. O SNP -Q551R de IL-4R e a suscetibilidade à periodontite também foram discutidos (Jia et al., 2017).

Jia et al. (2017) realizaram uma meta-análise relativa à relação entre a suscetibilidade e a periodontite (incluindo periodontite crónica e periodontite agressiva) e os polimorfismos da IL-4 -590C/T, -33C/T, -1099T/G, 70-bp VNTR, e IL-4R Q551 R, na população geral e subgrupos específicos. O estudo mostrou que o alelo IL-4R Q551R R poderia aumentar significativamente a suscetibilidade à periodontite em

caucasianos, especialmente em termos de periodontite crónica. Além disso, a IL-4 -33 foi associada à diminuição da suscetibilidade à periodontite agressiva.

Três polimorfismos (IL4 -590, -33, e 70 bp) foram estudados numa meta-análise e na maioria dos estudos não foi encontrada nenhuma associação significativa entre estas variantes genéticas e o risco de desenvolvimento de periodontite. Contudo, foi demonstrado que o polimorfismo IL-4 -590 C/T pode estar associado a um risco acrescido de periodontite nos brancos (Yan, Weng, Shen, Wu & Zeng, 2014).

Um estudo sugere que dois polimorfismos (-590 C/T e intrão 3 VNTR) no gene IL-4 não só afetam a produção da citocina IL-4, como também podem influenciar a produção de várias outras citocinas, tais como IL-10, IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que por sua vez podem afetar a doença periodontal (Bartova et al., 2014).

Um estudo descobriu um haplótipo de polimorfismos IL4 (-590 / -33 / -70 bp) como estando associado à periodontite crónica (Laine et al., 2012). Além disso, um estudo sobre a população chinesa sugeriu que o polimorfismo IL-4 -1099 e o haplótipo com os polimorfismos -33 e -1099 poderiam estar associados à periodontite crónica (Toy & Uslu, 2019).

IV.2.4.c) Os genes de IL-6

A IL-6 é um mediador significativo envolvido na resposta inflamatória, com efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios (Toy & Uslu, 2019). O gene para IL-6 está localizado na posição cromossómica 7p21 (Laine et al., 2012).

O genótipo IL-6 -174 GG está associado à prevalência da doença periodontal em doentes com periodontite moderada e grave. É interessante notar que este genótipo da IL-6 -174 e a prevalência de periodontite moderada e grave parecem estar correlacionados com as concentrações séricas de IL-6 (Raunio et al., 2007).

Nibali et al. (2009) não encontraram uma associação apenas para o polimorfismo IL-6 -174, mas uma associação para um haplótipo em combinação com os polimorfismos -1363 e -1480. Uma outra meta-análise indica que o alelo IL-6 -174 G não podia modificar o risco para a periodontite crónica, mas aumentou o risco para a periodontite agressiva. O polimorfismo -572 G/C foi visto como estando relacionado à patogénese da periodontite, uma vez que predispõe quer à periodontite crónica quer à periodontite agressiva (Shao, Huang, Cheng & Hu, 2009).

Em relação aos outros polimorfismos do gene IL6, um estudo checo sugeriu que o polimorfismo -572 pode ser um fator de proteção para a periodontite crónica (Laine et al., 2012).

Na sua meta-análise, Song, Choi, Ji e Lee (2013a) relataram que o polimorfismo IL-6 -174 não tinha qualquer associação com a doença quando analisado para cada grupo étnico, exceto quando se considerava a população brasileira e a periodontite crónica. Mostrou também uma associação entre o polimorfismo IL-6 -572 G/C e a periodontite em europeus. Segundo Toy e Uslu (2019), os polimorfismos IL6 -174 e -572 afetam a expressão da IL6.

IV.2.4.d) Os genes de IL-8

O gene IL-8, localizado no cromossomo 4q13-q21, contém dois SNPs comuns, nas posições -251A/T e -845T/C (Borilova Linhartova, Vokurka, Poskerova, Fassmann & Izakovicova Holla, 2013).

Evidências sugerem que o alelo IL-8 -251A tende a estar associado ao aumento da atividade transcricional da IL-8 (Chen, Huang, Zhong & Ding, 2015).

A meta-análise de Chen et al. (2015) revela que o polimorfismo IL-8 -251A/T está associado a uma diminuição do risco de periodontite numa população brasileira mista e a um aumento do risco de periodontite numa população asiática. Além disso, o polimorfismo -845T/C foi associado com o aumento do risco de periodontite na análise geral, e a associação foi significativa na periodontite crónica, população mista brasileira e subgrupos de não-fumadores.

Yang, Tang, Lai, Ci e Yuan (2016) encontraram resultados semelhantes na sua meta-análise de nove estudos. De facto, observaram que o polimorfismo IL-8 -251A/T parece estar associado à periodontite em asiáticos e numa população mista. No entanto, a mesma associação não foi observada nos caucasianos.

Foi feito um estudo sobre indivíduos brasileiros para investigar se os SNPs IL-8 +396, +781 e -251 e os haplótipos que formavam juntos, estariam associados à suscetibilidade à periodontite crónica. Concluiu-se que o genótipo +396TT e os haplótipos (genótipos de SNPs -251, +396, +781/-251, +396, +781) ATC/TTC e AGT/TGC foram significativamente associados à suscetibilidade à periodontite crónica nos brasileiros (Scarel-Caminaga et al., 2011).

Contudo, um estudo checo examinou estes mesmos SNPs e verificou que os pacientes com periodontite crónica tinham frequências mais baixas de haplótipos A(-251)/T(+396)/T(+781) e T(-251)/G(+396)/C(+781) do que os controlos. A associação do haplótipo TGC com a periodontite crónica foi confirmada pela relação entre o haplótipo TGC/TTC (organizado em genótipos) e a periodontite crónica. Estes resultados contraditórios podem ser devidos à variabilidade das populações examinadas (Borilova Linhartova et al., 2013).

IV.2.4.e) Os genes de IL-10

O gene que codifica a IL-10 está localizado na posição cromossómica 1q31-32, num cluster com genes da interleucina, incluindo IL-19, IL-20 e IL-24. Vários SNPs foram descritos para o gene IL10: -1087 (-1082), -819 (-824), -627 e -592 (-597), que estão associados à produção alterada de IL10 (Laine et al., 2012).

Albuquerque et al. (2012) verificaram que os polimorfismos IL-10 -819 C/T e -592 C/A estavam associados com a periodontite crónica em caucasianos. Observaram que os alelos IL-10 -819 T e -592 A podem conferir um aumento relativo do risco de periodontite crónica em caucasianos.

Um outro estudo em indivíduos caucasianos mostrou que o genótipo IL-10 (-597) AA está associado à suscetibilidade à periodontite crónica e agressiva (Toker, Görgün & Korkmaz, 2017). No entanto, uma meta-análise mostrou que não havia relação entre o polimorfismo -1082 da IL10 e a periodontite, mas sugeriu que os polimorfismos -592 e -819 estavam relacionados com a periodontite crónica, particularmente nos caucasianos (Toy & Uslu, 2019).

Uma meta-análise recente sugere que o polimorfismo -1082 A/G pode ser um fator de proteção para a periodontite crónica tanto em caucasianos como em latinos, mas os polimorfismos -819 C/T e -592 C/A podem contribuir para a patogénese da periodontite crónica nos latinos (Zhang, Zheng & Li, 2019). Contudo, Yang e Huang (2019) apoiam que os polimorfismos IL-10 -819 C/T e -592 C/A podem representar um potencial biomarcador genético para o risco de periodontite nas populações latino-americanas.

IV.2.4.f) Os genes de TNF- α

O gene TNFA está localizado na posição cromossômica 6p21.3. Os SNPs que foram relacionados com o gene TNFA estão na sua maioria nas posições -1031, -863, -857, -308, e -238 (Laine et al., 2012).

Song et al. (2013a) realizaram uma meta-análise envolvendo tanto estudos de periodontite agressiva como crônica e indicaram que o alelo TNF- α -308 A estava associado à periodontite crônica, mas não à periodontite agressiva. Além disso, quatro polimorfismos (-238 G/A, -308 G/A, -863 C/A e -1031 T/C) foram estudados numa meta-análise recente e verificou-se que os polimorfismos TNF- α -238 G/A, -308 G/A e -1031 T/C poderiam influenciar a suscetibilidade à periodontite, particularmente nos asiáticos (Li, Yang, Wu & Sun, 2020).

No entanto, segundo Wei et al. (2016), o polimorfismo TNF- α -308 G/A poderá estar associado à suscetibilidade à periodontite agressiva, especialmente em caucasianos e asiáticos, mas não em brasileiros e chilenos.

IV.2.4.g) Os genes de TGF- β

O TGF- β 1 é a isoforma mais abundante do TGF- β . A produção de TGF- β 1 varia entre indivíduos, e depende em parte dos polimorfismos deste gene. O gene humano que codifica TGF- β 1 está localizado no cromossoma 19q13.1-13.3. Foi demonstrado que os polimorfismos do gene TGF- β 1 foram associados a um maior risco de doenças sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares e artrite reumatoide, que estão relacionadas com a periodontite (Heidari et al., 2013).

Num estudo, foi investigado o impacto dos polimorfismos do gene TGF- β 1 na periodontite crônica numa amostra da população iraniana. Os resultados mostraram que o polimorfismo TGF- β 1 29 C/T, mas não -509 C/T e 788 C/T, aumentou significativamente o risco de periodontite crônica nesta população (Heidari et al., 2013). No entanto, uma meta-análise baseada em 8 estudos concluiu que o SNP -509 C/T contribui para o risco de periodontite na população asiática, mas não na população caucasiana. Além disso, o polimorfismo TGF- β 1 -509 C/T aumenta o risco de periodontite crônica, mas não de periodontite agressiva (Cui, Sun, Li, Wang & Shao, 2015).

Wei e Du (2017) encontraram resultados semelhantes para a associação entre o SNP -509 C/T e a periodontite crônica. Pode acrescentar-se que não foi detetada nenhuma relação significativa com o subgrupo de não-fumantes.

IV.3 O TESTE DE SUSCETIBILIDADE PERIODONTAL (PST)

IV.3.1 Contextualização do uso de um teste para a determinação do polimorfismo da IL-1

Os genes IL-1A e IL-1B codificam para as proteínas IL-1 α e IL-1 β . Dois polimorfismos que afetam a parte reguladora destes genes têm sido associados a variações quantitativas na sua expressão. O alelo mais representado na população é, por definição, o alelo 1, sendo o alelo 2 a variante (Wolf, Rateitschak, & Rateitschak, 2005).

Cada indivíduo tem dois alelos de cada um dos seus genes, um alelo paterno e um alelo materno. Para os genes IL-1A e IL-1B, o genótipo pode, portanto, ser [1,1], [1,2], ou [2,2]. No caso do gene IL-1, a mutação afeta apenas um par de base e é referida como um polimorfismo de base única (SNP) (Figura 8) (Wolf et al., 2005).

A presença do alelo IL-1A2 aumenta a secreção de IL-1 α , que se acredita ser quatro vezes maior em doentes com periodontite severa (Shirodaria, Smith, McKay, Kennett & Hughes, 2000). Do mesmo modo, a presença do alelo IL-1B2 aumenta a secreção de IL-1 β , *in vitro*, em comparação com um indivíduo portador de dois alelos 1 (IL-1B1,1). De facto, a secreção de IL-1 β seria o dobro na presença de um alelo heterozigoto 2 (IL-1B1,2), e quadruplicada num sujeito homozigoto (Pociot, Mølviq, Wogensen, Worsaae & Nerup, 1992).

Para Kornman et al. (1997), esta maior propensão para a inflamação do genótipo positivo da IL-1 não tem geralmente efeito imediato no periodonto, desde que não haja outros fatores de risco como o tabagismo, higiene oral deficiente, ou doenças sistémicas como a diabetes mellitus. Por outro lado, se existem fatores de risco a longo prazo, então o polimorfismo positivo IL-1 reforça e acelera consideravelmente a periodontite.

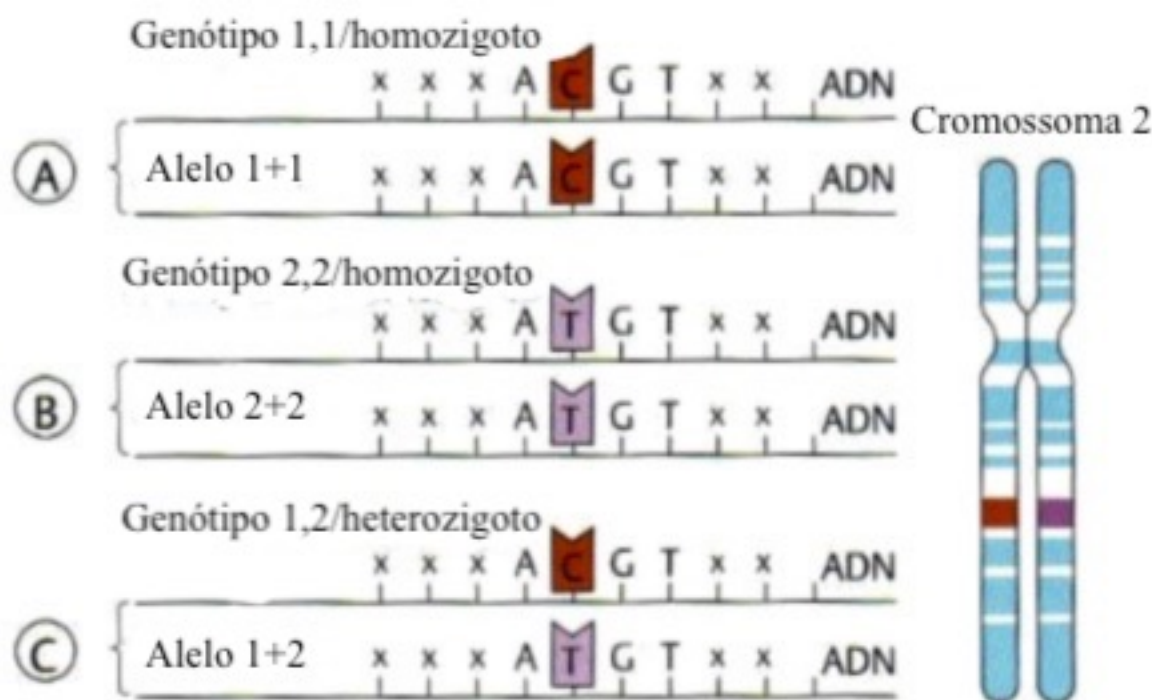


Figura 8: Polimorfismo e genótipo; no caso de SNP, são possíveis três variantes (adaptado de Wolf et al., 2005)

IV.3.2 Apresentação do teste

Os testes genéticos de IL-1 propostos por vários laboratórios especializados medem os SNPs de IL-1A na posição +4845 ou -889 e de IL-1B na posição +3954. Assim, é possível saber se está presente um genótipo específico predisponente para a periodontite severa (Kornman et al., 1997). O teste genético da IL-1 é uma ferramenta de avaliação de risco, não um teste de diagnóstico (Kornman, Duff & Reilly, 2002).

Estes testes simples de ADN requerem células hospedeiras retiradas do sangue, saliva ou mucosa jugal. Pequenas quantidades de ADN devem ser amplificadas pela reação em cadeia da polimerase (PCR) antes da avaliação (Wolf et al., 2005). O teste é considerado positivo se revelar pelo menos uma cópia do alelo 2 para IL-1A e IL-1B (Greenstein & Hart, 2002).

A prevalência deste polimorfismo é relativamente elevada, uma vez que afeta 30% da população em geral. Contudo, os pacientes com PST+ têm 2,7 vezes mais probabilidades de perder dentes do que os pacientes com PST-. Este risco é multiplicado por 7,7 em pacientes que combinam fumar e um teste de PST positivo. Há

uma diferença na prevalência de doentes com PST+ entre grupos étnicos. De facto na China a presença de doença periodontal severa é idêntica à dos grupos étnicos europeus, africanos e hispânicos, sendo apenas 2% dos doentes asiáticos PST+ (Charon, 2015).

IV.3.3 Limitações do teste

Estudos genéticos sugerem que os polimorfismos funcionais em múltiplos *loci* genéticos diferentes podem contribuir para a suscetibilidade genética à periodontite crónica e estes alelos genéticos ocorrem com grande frequência na população em geral. No entanto, individualmente, não são suficientes para causar doenças (Greenstein & Hart, 2002).

Atualmente, o conhecimento do fator genético é incompleto e o interesse clínico deste teste deve ser revisto porque tem uma sensibilidade e especificidade limitadas (Ehmke et al., 1999). Este teste tem apenas um valor preditivo médio, e não foi avaliado em todas as populações (Greenstein & Hart, 2002).

As periodontites severas podem desenvolver-se em indivíduos que são genótipo-negativos (Greenstein & Hart, 2002). Por exemplo, no estudo de Kornman et al. (1997), 33,3% dos pacientes (6 de 18) que manifestaram sinais de periodontite severa eram genótipo-negativo. Em contrapartida, 38% dos pacientes com periodontite moderada e 23% dos pacientes com periodontite leve eram genótipo-positivo. Assim, a deteção de polimorfismos genéticos associados à doença não prevê necessariamente quem irá desenvolver periodontite severa, nem a ausência destas variantes genéticas indica que um paciente não pode ser afetado por periodontite severa (Greenstein & Hart, 2002).

Conclusão

Os estudos em periodontologia levaram a progressos consideráveis na compreensão da etiopatogenia das doenças periodontais. A periodontite é definida como uma doença inflamatória crônica multifatorial caracterizada pela destruição progressiva do periodonto resultante da interação de uma série de fatores, tais como fatores ambientais e genéticos envolvidos na etiologia. No entanto, a periodontite pode ocorrer quando a composição do biofilme e as atividades imunitárias são perturbadas em indivíduos geneticamente predispostos.

Os polimorfismos genéticos podem levar a diferenças fenotípicas na resposta inflamatória, o que é importante na suscetibilidade de um indivíduo à doença, na progressão da doença ou na resposta ao tratamento. A identificação de fatores de risco pode também conduzir a abordagens preventivas mais eficazes. A incidência de polimorfismos genéticos pode variar de acordo com a etnia, pelo que uma potencial associação entre um polimorfismo genético e uma doença para uma população pode não ser certa para outras. Por esta razão, o contexto étnico dos estudos é muito importante.

De todos os polimorfismos estudados, aquele que apresenta mais evidência é o da IL-1 devido ao seu papel fulcral no desencadear de uma série de fenômenos imuno-inflamatórios inerentes à periodontite, ser responsável pela sua capacidade destrutiva ao nível do periodonto. É a iniciadora dos mecanismos que levam à destruição do tecido periodontal e quando presente em grandes quantidades aumenta os sintomas clínicos da doença. Por outro lado, a sua inibição leva à regressão da periodontite.

Os resultados dos estudos mais recentes apontam que, excetuando alguns casos bem definidos e bastante raros, a complexidade da expressão genética e o aspeto polimórfico e multifatorial das doenças periodontais não permitem determinar o impacto real dos fatores genéticos.

Atualmente, o conhecimento disponível sobre fatores genéticos não é suficientemente utilizado no tratamento dentário/periodontal. Há necessidade de estudos mais abrangentes para identificar com precisão os efeitos dos polimorfismos. Uma melhor compreensão do papel dos polimorfismos genéticos na periodontite permitir-nos-á desenvolver novas estratégias para a prevenção, diagnóstico e tratamento desta doença, que além de poder levar à perda dentária pode acarretar uma série de consequências a nível sistémico.

Bibliografia

- Albandar, J. M., Baghdady, V. S., & Ghose, L. J. (1991). Periodontal disease progression in teenagers with no preventive dental care provisions. *Journal of clinical periodontology*, 18(5), 300–304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1991.tb00432.x>
- Albandar J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 29, 177–206. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>
- Albuquerque, C. M., Cortinhas, A. J., Morinha, F. J., Leitão, J. C., Viegas, C. A., & Bastos, E. M. (2012). Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 39(10), 9319–9329. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1738-1>
- Al-Zahrani, M. S., Borawski, E. A., & Bissada, N. F. (2005). Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *Journal of periodontology*, 76(8), 1362–1366. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.8.1362>
- Amar, S., & Chung, K. M. (1994). Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology 2000*, 6, 79–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00028.x>
- Anovazzi, G., Medeiros, M. C., Pigossi, S. C., Finoti, L. S., Souza Moreira, T. M., Mayer, M. P., Zanelli, C. F., Valentini, S. R., Rossa-Junior, C., & Scarel-Caminaga, R. M. (2017). Functionality and opposite roles of two interleukin 4 haplotypes in immune cells. *Genes and immunity*, 18(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/gene.2016.47>
- Anusavice, K. J., Shen, C., & Rawls, H. R. (2013). *Phillips materiais dentários*. 12^a edição. São Paulo, Brasil: Elsevier.
- Armitage G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Båge T, Kats A, Lopez BS, et al. Expression of prostaglandin E synthases in periodontitis immunolocalization and cellular regulation. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1676-1688. doi:10.1016/j.ajpath.2010.12.048
- Bartova, J., Linhartova, P. B., Podzimek, S., Janatova, T., Svobodova, K., Fassmann, A., Duskova, J., Belacek, J., & Holla, L. I. (2014). The effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis and in

- healthy controls. *Mediators of inflammation*, 2014, 185757. <https://doi.org/10.1155/2014/185757>
- Berglundh, T., & Donati, M. (2005). Aspects of adaptive host response in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 32 Suppl 6, 87–107. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00820.x>
- Borilova Linhartova, P., Vokurka, J., Poskerova, H., Fassmann, A., & Izakovicova Holla, L. (2013). Haplotype analysis of interleukin-8 gene polymorphisms in chronic and aggressive periodontitis. *Mediators of inflammation*, 2013, 342351. <https://doi.org/10.1155/2013/342351>
- Borrell, L. N., & Crawford, N. D. (2012). Socioeconomic position indicators and periodontitis: examining the evidence. *Periodontology 2000*, 58(1), 69–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00416.x>
- Bouchard, P., Carra, M. C., Boillot, A., Mora, F., & Rangé, H. (2017). Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *Journal of clinical periodontology*, 44(2), 125–131. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12650>
- Breitung, K., & Remmerbach, T. W. (2010). L'hyperplasie gingivale en tant qu'effet secondaire potentiel de l'amlodipine, un antagoniste calcique. *Schweizerische Monatsschrift für Zahnmedizin*, 120(6), 529
- Brodzikowska, A., Górska, R., & Kowalski, J. (2019). Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 67(6), 367–373. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00555-4>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S1–S8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>
- Chaffee, B. W., & Weston, S. J. (2010). Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 81(12), 1708–1724. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100321>
- Chahal, G. S., Chhina, K., Chhabra, V., & Chahal, A. (2017). Smoking and its effect on periodontium—Revisited. *Indian Journal of Dental Sciences*, 9(1), 44.
- Chandna, S., & Bathla, M. (2011). Oral manifestations of thyroid disorders and its management. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 15(Suppl 2), S113–S116. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83343>

- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., ... & Griffin, T. J. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>
- Charon, J. (2015). *La prévention primaire en parodontie*. Paris, France: Éditions CdP.
- Chen, D., Zhang, T. L., & Wang, X. (2016). Association between Polymorphisms in Interleukins 4 and 13 Genes and Chronic Periodontitis in a Han Chinese Population. *BioMed research international*, 2016, 8389020. <https://doi.org/10.1155/2016/8389020>
- Chen, X., Huang, J., Zhong, L., & Ding, C. (2015). Quantitative assessment of the associations between interleukin-8 polymorphisms and periodontitis susceptibility. *Journal of periodontology*, 86(2), 292–300. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140450>
- Coquoz, R., Comte, J., Hall, D., Hicks, T., & Taroni, F. (2013). *Preuve par l'ADN: La génétique au service de la justice*. 3^a edição. Lausanne, Suíça: PPUR.
- Corraini, P., Baelum, V., & Lopez, R. (2013). Reliability of direct and indirect clinical attachment level measurements. *Journal of clinical periodontology*, 40(9), 896–905. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12137>
- Cui, L., Sun, Y. P., Li, D. G., Wang, S. H., & Shao, D. (2015). Transforming growth factor- β 1 rs1800469 polymorphism and periodontitis risk: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 15569–15574.
- da Silva, F. R., Guimarães-Vasconcelos, A. C., de-Carvalho-França, L. F., di-Lenardo, D., Rodrigues, L. S., Barreto-do-Nascimento, M. L., & Vasconcelos, D. F. (2017). Relationship between -889 C/T polymorphism in interleukin-1A gene and risk of chronic periodontitis: Evidence from a meta-analysis with new published findings. *Medicina oral, patologia oral y cirurgia bucal*, 22(1), e7–e14. <https://doi.org/10.4317/medoral.21233>
- da Silva, F., Vasconcelos, A., de Carvalho França, L. F., Di Lenardo, D., Nascimento, H., & Vasconcelos, D. (2018). Association between the rs1143634 polymorphism in interleukin-1B and chronic periodontitis: Results from a meta-analysis composed by 54 case/control studies. *Gene*, 668, 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.067>
- de Carvalho, F. M., Tinoco, E. M., Govil, M., Marazita, M. L., & Vieira, A. R. (2009). Aggressive periodontitis is likely influenced by a few small effect genes. *Journal of*

- clinical periodontology*, 36(6), 468–473. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01410.x>
- Deng, J. S., Qin, P., Li, X. X., & Du, Y. H. (2013). Association between interleukin-1 β C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis. *Human immunology*, 74(3), 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.018>
- Dinarello C. A. (2002). The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology*, 20(5 Suppl 27), S1–S13.
- Dumitrescu, A. L. (2010). *Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease*. Berlin, Alemanha: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-03010-9>
- Ehmke, B., Kress, W., Karch, H., Grimm, T., Klaiber, B., & Flemmig, T. F. (1999). Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *Journal of clinical periodontology*, 26(12), 810–813. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1999.tb02525.x>
- Eke, P. I., Wei, L., Borgnakke, W. S., Thornton-Evans, G., Zhang, X., Lu, H., McGuire, L. C., & Genco, R. J. (2016). Periodontitis prevalence in adults ≥ 65 years of age, in the USA. *Periodontology 2000*, 72(1), 76–95. <https://doi.org/10.1111/prd.12145>
- Elamin, A. M., Skaug, N., Ali, R. W., Bakken, V., & Albandar, J. M. (2010). Ethnic disparities in the prevalence of periodontitis among high school students in Sudan. *Journal of periodontology*, 81(6), 891–896. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090709>
- Elfarouki, M., Amine, K., & Kissa, J. (2014). Le pronostic global des maladies parodontales : quels critères de décision ? *Actualités Odonto-Stomatologiques*, (267), 4–11. <https://doi.org/10.1051/aos/2014102>
- Ertugrul, A. S., Sahin, H., Dikilitas, A., Alpaslan, N., & Bozoglan, A. (2013). Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *Journal of periodontal research*, 48(1), 44–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01500.x>
- Feng, X., & Liu, J. (2020). Association between IL-1A (-889C/T) polymorphism and susceptibility of chronic periodontitis: A meta-analysis. *Gene*, 729, 144227. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144227>
- Fiebig, A., Jepsen, S., Loos, B. G., Scholz, C., Schäfer, C., Rühling, A., Nothnagel, M., Eickholz, P., van der Velden, U., Schenck, K., Schreiber, S., & Grössner-Schreiber, B. (2008). Polymorphisms in the interleukin-1 (IL1) gene cluster are not associated with

- aggressive periodontitis in a large Caucasian population. *Genomics*, 92(5), 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.07.004>
- Figueredo, C. M., Lira-Junior, R., & Love, R. M. (2019). T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3949. <https://doi.org/10.3390/ijms20163949>
- Gaffen, S. L., & Hajishengallis, G. (2008). A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of dental research*, 87(9), 817–828. <https://doi.org/10.1177/154405910808700908>
- Genco, R. J., Ho, A. W., Kopman, J., Grossi, S. G., Dunford, R. G., & Tedesco, L. A. (1998). Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of periodontology*, 3(1), 288–302. <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.288>
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>
- Gonçalves, P. F., Huang, H., McAninley, S., Alfant, B., Harrison, P., Aukhil, I., Walker, C., & Shaddox, L. M. (2013). Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 84(12), 1801–1808. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130002>
- Goutoudi, P., Diza, E., & Arvanitidou, M. (2012). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *International journal of dentistry*, 2012, 362905. <https://doi.org/10.1155/2012/362905>
- Goyal, S., Gupta, G., Thomas, B., Bhat, K. M., & Bhat, G. S. (2013). Stress and periodontal disease: The link and logic!!. *Industrial psychiatry journal*, 22(1), 4–11. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.123585>
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 74(3), 391–401. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.391>
- Graves D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 79(8 Suppl), 1585–1591. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080183>
- Greenstein, G., & Hart, T. C. (2002). A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 73(2), 231–247. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.2.231>
- Griffiths, G. S., Wilton, J. M., Curtis, M. A., Maiden, M. F., Gillett, I. R., Wilson, D. T., Sterne, J. A., & Johnson, N. W. (1988). Detection of high-risk groups and individuals

- for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *Journal of clinical periodontology*, 15(7), 403–410. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1988.tb01593.x>
- Grigoriadou, M. E., Koutayas, S. O., Madianos, P. N., & Strub, J. R. (2010). Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*, 41(6), 517–525.
- Gupta G. (2011). Probiotics and periodontal health. *Journal of medicine and life*, 4(4), 387–394.
- Hamdy, A. A., & Ebrahim, M. A. (2011). The effect of interleukin-1 allele 2 genotype (IL-1a(-889) and IL-1b(+3954)) on the individual's susceptibility to peri-implantitis: case-control study. *The Journal of oral implantology*, 37(3), 325–334. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00117.1>
- Han, M. X., Ding, C., & Kyung, H. M. (2015). Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects. *Human immunology*, 76(7), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.06.006>
- Hart, T. C., & Kornman, K. S. (1997). Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 202–215. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00198.x>
- Heidari, Z., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., Rigi-Ladiz, M. A., Taheri, M., Moazenni-Roodi, A., & Hashemi, M. (2013). Association of TGF- β 1 -509 C/T, 29 C/T and 788 C/T gene polymorphisms with chronic periodontitis: a case-control study. *Gene*, 518(2), 330–334. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.12.108>
- Heidari, Z., Mahmoudzadeh Sagheb, H., & Sheibak, N. (2015). Association between TGF-Betal (-509) C/T Gene Polymorphism and Tissue Degradation Level In Chronic Periodontitis: A Stereological Study. *Gene, Cell and Tissue*, 2(3), 1–7. <https://doi.org/10.17795/gct-31698>
- Hodge, P., & Michalowicz, B. (2001). Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontology 2000*, 26, 113–134. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.2260106.x>
- Houle, M. A., & Grenier, D. (2003). Maladies parodontales: Connaissances actuelles. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 33(7), 331–340. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(03\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(03)00203-8)
- Hu, Y. Y., Liu, J. H., Jiang, G. Bin, Yuan, R. X., Niu, Y. M., & Shen, M. (2015). Association between interleukin-1 β gene -511C>T/+3954C>T polymorphisms and

- aggressive periodontitis susceptibility: Evidence from a meta-analysis. *Medical Science Monitor*, 21, 1617–1624. <https://doi.org/10.12659/MSM.894402>
- Issaranggun Na Ayuthaya, B., Satravaha, P., & Pavasant, P. (2017). Interleukin-12 modulates the immunomodulatory properties of human periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research*, 52(3), 546–555. <https://doi.org/10.1111/jre.12421>
- Jia, X. W., Yuan, Y. D., Yao, Z. X., Wu, C. J., Chen, X., Chen, X. H., Lin, Y. M., Meng, X. Y., Zeng, X. T., & Shao, J. (2017). Association between IL-4 and IL-4R Polymorphisms and Periodontitis: A Meta-Analysis. *Disease markers*, 2017, 8021279. <https://doi.org/10.1155/2017/8021279>
- Johnson N. W. (1989). Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *International dental journal*, 39(1), 33–47.
- Kaplan, J. C., & Delpech, M. (2007). *Biologie moléculaire et médecine*. 3^a edição. Paris, France: Flammarion.
- Karimbux, N. Y., Saraiya, V. M., Elangovan, S., Allareddy, V., Kinnunen, T., Kornman, K. S., & Duff, G. W. (2012). Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 83(11), 1407–1419. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110655>
- Ketabi, A. R., Friese, H., & Weber, H. (2017). A Comparison Of Il-1 β , E2 (Pge2), Pai-2 and Tnf-A Levels in Gingival Crevicular Fluid (Gcf) and Peri-Implant Crevicular Fluid (Picf) from Groups of Patients with Healthy Teeth, Healthy Implants, Periodontitis and Peri-Implantitis. *Dentistry*, 07(08), 6–11. <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000445>
- Khumaedi, A. I., Purnamasari, D., Wijaya, I. P., & Soeroso, Y. (2019). The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(2), 1675–1678. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.023>
- Kinane, D. F., & Hart, T. C. (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 14(6), 430–449. <https://doi.org/10.1177/154411130301400605>
- Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr, Higginbottom, F. L., & Duff, G. W. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 24(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb01187.x>
- Kornman, K., Duff, G., & Reilly, P. (2002). Re: A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic

- periodontitis. Greenstein G, Hart TC (2002;73:231-247). *Journal of periodontology*, 73(12), 1553–1558. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.12.1553>
- Kuo, L. C., Polson, A. M., & Kang, T. (2008). Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public health*, 122(4), 417–433. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2007.07.004>
- Laine, M. L., Loos, B. G., & Crielaard, W. (2010). Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *International journal of dentistry*, 2010, 324719. <https://doi.org/10.1155/2010/324719>
- Laine, M. L., Crielaard, W., & Loos, B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology 2000*, 58(1), 37–68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x>
- Lamster, I. B., & Pagan, M. (2017). Periodontal disease and the metabolic syndrome. *International dental journal*, 67(2), 67–77. <https://doi.org/10.1111/idj.12264>
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). Anatomy of Periodontal Tissues. In N. P. Lang & J. Lindhe (Eds.), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (pp. 3-46). 6^a edição. Chichester, RU: Wiley Blackwell.
- Leite, F., Nascimento, G. G., Scheutz, F., & López, R. (2018). Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *American journal of preventive medicine*, 54(6), 831–841. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.02.014>
- Li, X., Gibson, A. W., & Kimberly, R. P. (2014). Human FcR Polymorphism and Disease. In M. Daeron & F. Nimmerjahn (Eds.), *Fc Receptors* (pp. 275–302). https://doi.org/10.1007/978-3-319-07911-0_13
- Li, Y., Yang, J., Wu, X., & Sun, W. (2020). TNF- α polymorphisms might influence predisposition to periodontitis: A meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 143, 104113. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104113>
- Lima, P. M., Souza, P. E., Costa, J. E., Gomez, R. S., Gollob, K. J., & Dutra, W. O. (2011). Aggressive and chronic periodontitis correlate with distinct cellular sources of key immunoregulatory cytokines. *Journal of periodontology*, 82(1), 86–95. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100248>
- Ling, M. R., Chapple, I. L., & Matthews, J. B. (2015). Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. *Innate immunity*, 21(7), 714–725. <https://doi.org/10.1177/1753425915589387>

- Mannem, S., & Chava, V. K. (2012). The effect of stress on periodontitis: A clinicobiochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(3), 365–369. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.100912>
- Martínez-Aguilar, V. M., Carrillo-Ávila, B. A., Sauri-Esquivel, E. A., Guzmán-Marín, E., Jiménez-Coello, M., Escobar-García, D. M., & Pozos-Guillén, A. (2019). Quantification of TNF- α in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes. *BioMed research international*, 2019, 7984891. <https://doi.org/10.1155/2019/7984891>
- Martinho, F. C., Teixeira, F. F. C., Cardoso, F. G. R., Ferreira, N. S., Nascimento, G. G., Carvalho, C. A. T., & Valera, M. C. (2016). Clinical investigation of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, and matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase complexes and their networks in apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, 42(7), 1082–1088. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.04.001>
- Mashhadiabbas, F., Neamatzadeh, H., Nasiri, R., Foroughi, E., Farahnak, S., Piroozmand, P., ... Zare-Shehneh, M. (2018). Association of Vitamin D receptor BsmI, TaqI, FokI, and ApaI polymorphisms with susceptibility of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis based on 38 case-control studies. *Dental Research Journal*, 15(3), 155–165. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.231858>
- Michalowicz, B. S., Aeppli, D., Virag, J. G., Klump, D. G., Hinrichs, J. E., Segal, N. L., Bouchard, T. J., Jr, & Pihlstrom, B. L. (1991). Periodontal findings in adult twins. *Journal of periodontology*, 62(5), 293–299. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.5.293>
- Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., Califano, J. V., Burmeister, J. A., & Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 71(11), 1699–1707. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.11.1699>
- Miricescu, D., Totan, A., Stanescu, I. I., Radulescu, R., Stefani, C., Stanescu, A., & Greabu, M. (2019). Periodontal disease and systemic health. *Romanian Medical Journal*, 66(3), 197–201. <https://doi.org/10.37897/rmj.2019.3.2>
- Moreira, P. R., Lima, P. M., Sathler, K. O., Imanishi, S. A., Costa, J. E., Gomes, R. S., Gollob, K. J., & Dutra, W. O. (2007). Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clinical and experimental immunology*, 148(1), 119–126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03327.x>

- Moudi, B., Heidari, Z., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., & Moudi, M. (2018). Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dental research journal*, 15(1), 71–79. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.223614>
- Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., Zohaib, S., & Almas, K. (2016). The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients*, 8(9), 530. <https://doi.org/10.3390/nu8090530>
- Nanakaly, H. T., Ismail, A. E., & Othmn, D. A. (2020). Influence of smoking on salivary interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *Journal of Baghdad College of Dentistry*, 32(1), 28–34. <https://doi.org/10.26477/jbcd.v32i1.2755>
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40, 11–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x>
- Nibali, L., D'Aiuto, F., Donos, N., Griffiths, G. S., Parkar, M., Tonetti, M. S., Humphries, S. E., & Brett, P. M. (2009). Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine*, 45(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.10.016>
- Nicu, E. A., & Loos, B. G. (2016). Polymorphonuclear neutrophils in periodontitis and their possible modulation as a therapeutic approach. *Periodontology 2000*, 71(1), 140–163. <https://doi.org/10.1111/prd.12113>
- Nociti, F. H., Jr, Casati, M. Z., & Duarte, P. M. (2015). Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 67(1), 187–210. <https://doi.org/10.1111/prd.12063>
- Okada, H., & Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 9(3), 248–266. <https://doi.org/10.1177/10454411980090030101>
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 9–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x>
- Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14, 216–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x>

- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(December 2017), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Park, S. B., An, S. Y., Han, W. J., & Park, J. T. (2017). Three-dimensional measurement of periodontal surface area for quantifying inflammatory burden. *Journal of periodontal & implant science*, 47(3), 154–164. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.3.154>
- Plagnat, D., & Cimasoni, G. (1999). Anti-inflammatoires en parodontie. *Acta Med Dent Helv*, 4(1), 1-13.
- Pociot, F., Mølvig, J., Wogensen, L., Worsaae, H., & Nerup, J. (1992). A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *European journal of clinical investigation*, 22(6), 396–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x>
- Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British dental journal*, 227(7), 577–584. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>
- Raunio, T., Nixdorf, M., Knuuttila, M., Karttunen, R., Vainio, O., & Tervonen, T. (2007). The extent of periodontal disease and the IL-6 -174 genotype as determinants of serum IL-6 level. *Journal of clinical periodontology*, 34(12), 1025–1030. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01151.x>
- Research, Science and Therapy Committee of American Academy of Periodontology (2005). Informational paper: implications of genetic technology for the management of periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 76(5), 850–857. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.850>
- Ryder M. I. (2010). Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontology 2000*, 53, 124–137. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00327.x>
- Ryder, M. I., Nittayananta, W., Coogan, M., Greenspan, D., & Greenspan, J. S. (2012). Periodontal disease in HIV/AIDS. *Periodontology 2000*, 60(1), 78–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00445.x>
- Scarel-Caminaga, R. M., Kim, Y. J., Viana, A. C., Curtis, K. M., Corbi, S. C., Sogumo, P. M., Orrico, S. R., & Cirelli, J. A. (2011). Haplotypes in the interleukin 8 gene and

their association with chronic periodontitis susceptibility. *Biochemical genetics*, 49(5-6), 292–302. <https://doi.org/10.1007/s10528-010-9407-3>

Schäfer, A. S., Jepsen, S., & Loos, B. G. (2011). Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. *Journal of clinical periodontology*, 38(2), 103–107. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01653.x>

Shao, M. Y., Huang, P., Cheng, R., & Hu, T. (2009). Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 10(12), 920–927. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0920279>

Shirodaria, S., Smith, J., McKay, I. J., Kennett, C. N., & Hughes, F. J. (2000). Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *Journal of dental research*, 79(11), 1864–1869. <https://doi.org/10.1177/00220345000790110801>

Silva-boghossian, C., Dos santos, M. M., & Barreto, L. P. D. (2018). Nova Classificação Das Periodontites Adaptado Do Relatório De Consenso Do 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions New Classification of Periodontitis Adapted From the 2017 World Workshop on the Cla. *Revista Rede de Cuidados Em Saúde*, 12(2), 41–62. Disponível em <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/rcs/article/view/5396>

Slots J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), 7–23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>

Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of periodontology*, 63(4 Suppl), 322–331. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.4s.322>

Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38, 135–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>

Song, G. G., Choi, S. J., Ji, J. D., & Lee, Y. H. (2013a). Association between tumor necrosis factor- α promoter -308 A/G, -238 A/G, interleukin-6 -174 G/C and -572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 40(8), 5191–5203. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2621-4>

Song, G. G., Kim, J. H., & Lee, Y. H. (2013b). Toll-like receptor (TLR) and matrix metalloproteinase (MMP) polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 40(8), 5129–5141. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2616-1>

- Sorsa, T., Gursoy, U. K., Nwhator, S., Hernandez, M., Tervahartiala, T., Leppilahti, J., ... Mäntylä, P. (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 142–163. <https://doi.org/10.1111/prd.12101>
- Stabholz, A., Soskolne, W. A., & Shapira, L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53, 138–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00340.x>
- Takashiba, S., & Naruishi, K. (2006). Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*, 40, 94–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00142.x>
- Tâlván, E. T., Mohor, C., Chisnoiu, D., Cristea, V., & Campian, R. S. (2017). Expression of Interleukin (IL)-1 β , IL-8, IL-10 and IL-13 in Chronic Adult Periodontitis Progression. *Archives of Medicine*, 09(03), 1–8. <https://doi.org/10.21767/1989-5216.1000219>
- Tenenbaum, H., Bouaziz, W., Davideau, J., & Huck, O. (2015). Obésité et maladies parodontales. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*, 19 (8), 230-233.
- Toker, H., Görgün, E. P., & Korkmaz, E. M. (2017). Analysis of IL-6, IL-10 and NF- κ B Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *Central European journal of public health*, 25(2), 157–162. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4656>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Torres de Heens, G. L., Loos, B. G., & van der Velden, U. (2010). Monozygotic twins are discordant for chronic periodontitis: clinical and bacteriological findings. *Journal of clinical periodontology*, 37(2), 120–128. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01511.x>
- Toy, V. E., & Uslu, M. O. (2019). Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review. *Nigerian journal of clinical practice*, 22(4), 445–453. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_462_18
- Vikram, V., Ramakrishnan, T., Anilkumar, K., & Ambalavanan, N. (2015). Changes in Transforming Growth Factor- β 1 in Gingival Crevicular Fluid of Patients with Chronic

- Periodontitis Following Periodontal Flap Surgery. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(2), ZC13–ZC16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11039.5539>
- Wan, Q. S., Li, L., Yang, S. K., Liu, Z. L., & Song, N. (2019). Role of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Susceptibility to Periodontitis: A Meta-Analysis of a Controversial Issue. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 23(9), 618–633. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0021>
- Wankhede, A., Wankhede, S., & Wasu, S. (2017). Role of genetic in periodontal disease. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*, 9(2), 53–58. https://doi.org/10.4103/jicdro.jicdro_10_17
- Wei, X. M., Chen, Y. J., Wu, L., Cui, L. J., Hu, D. W., & Zeng, X. T. (2016). Tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies. *Scientific reports*, 6, 19099. <https://doi.org/10.1038/srep19099>
- Wei, Z. H., & Du, Y. H. (2017). Transforming growth factor- β 1-509C/T polymorphism might be associated with chronic periodontitis risk. *Biomedical Research (India)*, 28(18), 7763–7765.
- Wolf, H. F., Rateitschak, E. M., & Rateitschak, K. H. (2005). *Parodontologie*. 3^a edição. Paris, France: Elsevier Masson.
- Yan, Y., Weng, H., Shen, Z. H., Wu, L., & Zeng, X. T. (2014). Association between interleukin-4 gene -590 c/t, -33 c/t, and 70-base-pair polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Journal of periodontology*, 85(11), e354–e362. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140317>
- Yang, Z. J., Tang, X. P., Lai, Q. G., Ci, J. B., & Yuan, K. F. (2016). Interleukin-8 -251A/T polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Genetics and molecular research : GMR*, 15(4), 10.4238/gmr15047379. <https://doi.org/10.4238/gmr15047379>
- Yang, S. L., & Huang, S. J. (2019). Interleukin-10 polymorphisms (rs1800871, rs1800872 and rs1800896) and periodontitis risk: A meta-analysis. *Archives of oral biology*, 97, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.012>
- Yin, W. T., Pan, Y. P., & Lin, L. (2016). Association between IL-1 α rs17561 and IL-1 β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Genetics and molecular research : GMR*, 15(1), 10.4238/gmr.15017325. <https://doi.org/10.4238/gmr.15017325>

- Zahid, T. M., Wang, B. Y., & Cohen, R. E. (2011). The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 13(3), 80–85.
- Zhang, H. Y., Feng, L., Wu, H., & Xie, X. D. (2014). The association of IL-6 and IL-6R gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population. *Oral diseases*, 20(1), 69–75. <https://doi.org/10.1111/odi.12075>
- Zhang, Z., Zheng, Y., & Li, X. (2019). Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic periodontitis susceptibility: Evidence based on 33 studies. *Journal of periodontal research*, 54(2), 95–105. <https://doi.org/10.1111/jre.12612>
- Zheng, J., Hou, T., Gao, L., Wu, C., Wang, P., Wen, Y., & Guo, X. (2013). Association between CD14 gene polymorphism and periodontitis: a meta-analysis. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 23(2), 115–123. <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2013006952>
- Zoghbi, H. Y., & Beaudet, A. L. (2016). Epigenetics and Human Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(2), a019497. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019497>
- Zouali M. (2017). "B cells and autoimmunity 2016". *Autoimmunity*, 50(1), 1–3. <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1280030>