



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA ALÉRGICA E
PERIODONTITE: UMA ABORDAGEM BIOINFORMÁTICA**

Trabalho submetido por
Fernanda Maria Peixoto Patrício
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA ALÉRGICA E
PERIODONTITE: UMA ABORDAGEM BIOINFORMÁTICA**

Trabalho submetido por
Fernanda Maria Peixoto Patrício
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
PROF. DOUTORA MARIA ALEXANDRA GIL FIGUEIREDO
Trabalho coorientado por
PROF. MESTRE PAULO MASCARENHAS
PROF. DOUTOR PAULO JOÃO MAURICIO

outubro de 2021

AGRADECIMENTOS

O alcançar desta etapa não teria sido possível sem a colaboração, auxílio, carinho e dedicação por parte de várias pessoas ao longo de todo o percurso da minha formação. Por esta mesma razão, não quero deixar passar a oportunidade para agradecer a todos aqueles que directa ou indirectamente, contribuíram para o meu sucesso e a minha chegada até aqui.

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por ter me ajudado até aqui e por estar escrevendo uma nova história na minha vida.

À Prof. Doutora Maria Alexandra Figueiredo, por sua orientação e suas correções e pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

Agradeço de igual forma ao Prof. Mestre Paulo Mascarenhas e ao Prof. Doutor Paulo João Mauricio pelos seus conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram esta tese.

Aos meus pais, que apesar da distância que nos separa, me fazem sempre sentir uma maravilhosa sensação de estar acolhida nos seus abraços. E a minha irmã, Priscilla, que enquanto eu existir nunca estará só. Te amo!

Vocês são o maior presente que Deus já me deu. Serei eternamente grata por tanto amor.

À minha amiga Rosamara por ter me apoiado e incentivado a mudar de continente em busca da minha felicidade.

Ao meu trio Aline Carvalho e Rayza Queiroz pela cumplicidade, por compartilharem comigo tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

Às minhas amigas Ana Paula, Alline, Bruna, Vivian, Fabiana, Thalita e Nayara pelo apoio incondicional, pela motivação e pelos ótimos momentos que tivemos.

Por último, porém não menos importante, ao meu marido e maior incentivador Fernando Pessoa, muito obrigada por ter me apoiado em todas as minhas decisões e por ter aturado minhas mudanças de humor.

RESUMO

Introdução: As doenças alérgicas são distúrbios multifatoriais influenciadas por fatores genéticos, infecciosos e ambientais e que podem ter uma inter-relação com a periodontite. A randomização mendeliana e a rede de interação proteína-proteína permitem uma análise simples e de baixo custo sobre a interação entre duas ou mais doenças, com a utilização de dados já disponíveis nos bancos de dados bioinformáticos de Estudos de Associação do Genoma Humano.

Metodologia: Foi utilizado a plataforma MrBase para efetuar a randomização mendeliana dos dados obtidos a partir do banco de dados do Instituto Europeu de Bioinformática de Estudos da Associação do Genoma Humano. Para análise da rede de interação proteína-proteína, foi utilizada a ferramenta STRING, onde foram geradas as redes de interação a partir dos dados dos genes envolvidos na periodontite e doença alérgica identificados na base de dados.

Resultados: Os resultados da randomização mendeliana não mostraram relação unidirecional significativa entre asma e periodontite (MR Egger $B= 0.066$ $SE= 0.043$ $p= 0.129$ nem entre doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) e periodontite (MR Egger $B= -0.295$ $SE= 0.216$ $p= 0.179$). As propriedades da rede foram analisadas, indicando que a rede de interação proteína-proteína teve mais interações entre si do que o que seria esperado para um conjunto aleatório de proteínas de tamanho semelhante sugerindo que essas duas condições podem possuir vias comuns que podem ser exploradas em futuros estudos. De acordo com a rede obtida, SMURF2, cuja atividade está associada ao desenvolvimento da periodontite, interage com RUNX3, SMURF1 e SMAD3, que têm um papel na doença alérgica. Por outro lado, a proteína HLA-DOA, com níveis correlacionados com a periodontite, um modulador chave na via de apresentação restrita do antígeno HLA classe II, foi ligada a vários peptídeos derivados de antígenos que acessam a rota endocítica na doença alérgica (HLA-DRB1, HLA-B e HLA-DRA).

Conclusão: Não foram encontradas relações significativas entre a doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) e asma com a periodontite na randomização mendeliana, que possam apoiar uma associação de causa-efeito entre essas condições alérgicas e o desenvolvimento de periodontite. Mais trabalhos precisam ser realizados para investigar o papel dessas proteínas que interagem avaliando o potencial de pertencerem a uma via comum que uma vez perturbada pode levar ao desenvolvimento de ambas as condições.

Palavras-Chave: Periodontite; Doença alérgica; randomização mendeliana; rede de interação proteína-proteína.

ABSTRACT

Introduction: Allergic diseases are multifactorial disorders influenced by genetic, infectious and environmental factors that may have an interrelationship with periodontal disease. Mendelian randomization and the protein-protein interaction network allow for a simple and low-cost analysis of the interaction between two or more diseases, using data already available in the Human Genome Association Studies Bioinformatics databases.

Methodology: The MrBase app was used to analyze the Mendelian randomization using data available from the Human Genome Association Studies Bioinformatics databases database, to analyze the protein-protein interaction network, the STRING tool was used, where the networks of interaction from the data of genes involved in periodontal disease and allergic disease identified in the database.

Results: The results of Mendelian randomization did not show a significant unidirectional relationship between asthma and periodontal disease (MR Egger $B= 0.066$ $SE= 0.043$ $p= 0.129$) nor between allergic disease (asthma, hay fever and eczema) and periodontal disease (MR Egger $B = -0.295$ $SE= 0.216$ $p= 0.179$). The properties of the network were analyzed, indicating that the protein-protein interaction network had more interactions with each other than would be expected for a random set of proteins of similar size suggesting that these two conditions may have common pathways that can be explored in future studies. According to the obtained network, SMURF2 which is part of the periodontal disease pathway, interacts with RUNX3, SMURF1 and SMAD3 present in allergic disease. The HLA-DOA protein, present in periodontal disease, a key modulator in the restricted HLA class II antigen presentation pathway, has been linked to several peptides derived from antigens that access the endocytic pathway in allergic disease (HLA-DRB1, HLA-B e HLA-DRA).

Conclusion: No significant relationships were found between an allergic disease with periodontitis in Mendelian randomization, which could support a cause-effect association between these allergic conditions and the development of periodontitis. More work needs to be done to investigate the role of these interacting proteins, evaluating the potential of belonging to a common pathway that, once disturbed, can lead to the delayed development of both conditions.

Key Words: Periodontitis; Allergic disease; Mendelian randomization; protein-protein interaction network.

ÍNDICE

ÍNDICE	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE SIGLAS	11
1- INTRODUÇÃO	13
1.1 DOENÇAS ALÉRGICAS	13
1.2 PERIODONTITE	14
1.3 INTERAÇÃO ENTRE DOENÇA ALÉRGICA E PERIODONTITE	15
1.4 RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA	16
1.5 O USO DA REDE DE INTERAÇÃO PROTEICA	18
2- OBJETIVO	21
3- METODOLOGIA	23
3.1 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS INSTRUMENTAIS E RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA	23
3.3 REDE DE INTERAÇÃO PROTEÍNA - PROTEÍNA	25
4- RESULTADOS	27
4.1 RESULTADO DA RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA, PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA ALÉRGICA (ASMA, FEBRE DO FENO OU ECZEMA) E PERIODONTITE	31
4.2 RESULTADO DA RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA, PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE A ASMA E A PERIODONTITE	36
4.3 RESULTADO DA REDE INTERAÇÃO PROTEÍNA - PROTEÍNA, PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA ASMA E PERIODONTITE	39
5- DISCUSSÃO	43
5.1 RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA NA ANÁLISE DE CAUSA E EFEITO	43
5.2 CORRELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA ALÉRGICA (ASMA, FEBRE DO FENO E ECZEMA)	43
5.3 INTERAÇÃO PROTEICA ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA ALÉRGICA (ASMA, FEBRE DO FENO E ECZEMA)	44
5.4 LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS DA RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA	45

6-	CONCLUSÃO	47
7-	BIBLIOGRAFIA	49
8-	ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Relação entre variável instrumental, exposição e resultado. G é a variável instrumental, X a exposição da qual se deseja saber o efeito sobre o desfecho, Y e U representam os fatores de Confusão.</i>	<i>18</i>
<i>Figura 2: Gráfico acíclico demonstrando a relação entre variável instrumental (SNPs), periodontite e doença alérgica.</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3: Resultados dos testes de randomização mendeliana na forma de gráfico de funil (funil plot).</i>	<i>33</i>
<i>Figura 4: Resultados dos testes de randomização mendeliana, apresentando efeito causal.</i>	<i>34</i>
<i>Figura 5: Resultados dos testes de randomização mendeliana na forma de regressão.</i>	<i>35</i>
<i>Figura 6: Estimativas de randomização mendeliana de cada método do efeito causal da exposição (asma) sobre o desfecho (periodontite).</i>	<i>37</i>
<i>Figura 7: Os efeitos SNP (Asma) no desfecho (periodontite) na forma de regressão ...</i>	<i>38</i>
<i>Figura 8: A análise da ferramenta de pesquisa para recuperação de genes / proteínas em interação (STRING) revela redes de interação de proteínas entre Doença alérgica e asma e as proteínas da periodontite. Implementamos o maior corte de confiança de 0.9 nesta rede. Na rede de associação de proteínas resultante, as proteínas são apresentadas como nós que são conectados por linhas cuja espessura representa o nível de confiança (0.9).</i>	<i>40</i>
<i>Figure 9: Rede de interação de proteínas mostrando as proteínas que apresentam interação (doença alérgica e asma com periodontite).</i>	<i>42</i>

ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1: SNPs utilizados nos cálculos da randomização mendeliana, fortemente associados a manifestações de doença alérgica (asma, febre do feno ou eczema, como exposição).....</i>	<i>28</i>
<i>Tabela 2: SNPs utilizados nos cálculos da randomização mendeliana, para asma (exposição).....</i>	<i>29</i>
<i>Tabela 3: Dataset usado como variável de desfecho, associado a periodontite.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabela 4: Estimativas da randomização mendeliana de cada método do efeito causal da exposição (Doença alérgica -asma, febre do feno e eczema) sobre o desfecho (periodontite).....</i>	<i>31</i>
<i>Tabela 5: Resultados do teste de heterogeneidade calculado usando o método MR Egger e Variância inversa ponderada (Doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) versus Periodontite).....</i>	<i>32</i>
<i>Tabela 6: Estimativas da randomização mendeliana de cada método do efeito causal (asma) da exposição sobre o desfecho (periodontite).....</i>	<i>36</i>
<i>Tabela 7: Intercepção da regressão de Egger (estimativa da magnitude da pleiotropia horizontal, entre os SNP associados a Asma e periodontite).....</i>	<i>37</i>
<i>Tabela 8: Resultados do teste de heterogeneidade calculado usando o método MR Egger e Variância inversa ponderada (Doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) versus Periodontite).....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 9: Resultados da pontuação entre a doença alérgica e asma com as proteínas relacionadas à periodontite identificadas na interação da rede.....</i>	<i>41</i>

LISTA DE SIGLAS

B	Beta
GAN	Global asthma network
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IVW	Variância inversa ponderada
NHGRI – GWAS	Catálogo do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano – Instituto Europeu de Bioinformática de Estudos da Associação do Genoma Humano
PPI	Redes de interação proteína – proteína
pval	Valor do teste
RM	Randomização mendeliana
SE ou Se	Desvio padrão
SNP	Single Nucleotide polymorfism
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa

1- INTRODUÇÃO

1.1 Doenças alérgicas

As doenças alérgicas resultam de uma forma geral de uma resposta exacerbada do sistema de defesa do organismo contra antígenos (substâncias estranhas ao organismo que levam a ativação do sistema imunológico) que entram em contato com o corpo, principalmente a pele e as vias respiratórias. Cientificamente, está comprovado que diversas doenças alérgicas que envolvem o trato respiratório compartilham mecanismos fisiopatológicos em comum, como asma e rinite alérgica (Castillo Vizuet et al., 2019).

A asma é uma síndrome respiratória crônica que causa inflamação, irritabilidade e estenose (espasmo) das vias aéreas do pulmão. Esta doença é caracterizada pela infiltração de mastócitos, eosinófilos e linfócitos, o que resulta em hipersensibilidade das vias aéreas, edema da mucosa e produção de muco (Brightling et al., 2002; Elyassi Gorji et al., 2021). Patologicamente, a asma é caracterizada pelo acúmulo de eosinófilos e linfócitos CD4+ na submucosa, hiperplasia da glândula mucosa, espessamento da camada de colagénio subepitelial, deposição de matriz submucosa, degranulação de mastócitos e hipertrofia e hiperplasia do músculo liso das vias aéreas (Brightling et al., 2002). Os sintomas gerais da asma incluem respiração ofegante, tosse e falta de ar (Alwarith et al., 2020; Elyassi Gorji et al., 2021; M. K. M. Ferreira et al., 2019; Gani et al., 2020; Rosalin Hongsathavij1, Yosvimol Kuphasuk1, 2017).

Alguns estudos epidemiológicos, a incidência desta doença aumentou nas últimas duas décadas (Elyassi Gorji et al., 2021). De acordo com um relatório da *Global Asthma Network* (GAN), em 2014, mais de 300 milhões de pessoas foram afetadas pela asma, e esse número está aumentando a cada dia (Elyassi Gorji et al., 2021). A doença pode ser fatal, com a taxa de mortes por asma como causa básica estimada em 1,9 em adultos e 0,3 em crianças para cada 10.000 pessoas, com uma taxa de mortalidade maior entre indivíduos com mais de 65 (Alwarith et al., 2020; Gani et al., 2020; Rosalin Hongsathavij1, Yosvimol Kuphasuk1, 2017).

A rinite alérgica é uma doença alérgica comum em que a mucosa nasal torna-se hipersensível a uma variedade de agentes causadores; resulta em sinusite, congestão nasal, otite média, distúrbios do sono e asma (Kim & Choi, 2018). Com frequência a rinite

alérgica é acompanhada de sintomas oculares como prurido e lacrimejo (Castillo Vizuet et al., 2019). A rinite alérgica é conhecida por produzir periodontite, causando obstrução nasal facial crônica e respiração prejudicada, levando à osteoartrite facial, má oclusão dentária e boca seca (Kim & Choi, 2018).

1.2 Periodontite

A periodontite é uma doença essencialmente de origem bacteriana, com vários agentes patogênicos associados ao seu aparecimento e desenvolvimento, com o biofilme subgingival, que é constituído por comunidades de bactérias estruturadas que se encontram ligadas à superfície radicular ou a implantes dentários, representando papel importante na patogênese da periodontite. A formação de biofilmes e sua adaptação contínua às mudanças nas condições ambientais é governada por um equilíbrio dinâmico entre microrganismos, defesa do hospedeiro, celular e humoral, e uma infinidade de produtos anabólicos e catabólicos e fatores de sinalização produzidos pela microbiota (Arweiler & Netuschil, 2016a; Cruz Quintana et al., 2017a; M. K. M. Ferreira et al., 2019).

Nesse microambiente existe uma complexa interação na qual os microrganismos dos três domínios da vida se reúnem para formar diversas comunidades de biofilme, e as bactérias constituem o componente mais abundante, variado e, em última análise, bem estudado dessas comunidades microbianas predominando as bactérias dos géneros *Acinetobacter*, *Haemophilus* e *Moraxella*. A grande abundância de *Treponema denticola* juntamente com *Porphyromona gingivalis* e *Tannerella forsythia* tem sido demonstrada na camada superior do biofilme (Arweiler & Netuschil, 2016b; Cruz Quintana et al., 2017b).

Tem sido demonstrado *in vitro* que o *Porphyromona gingivalis* impede a migração através do epitélio de neutrófilos e impede que as células epiteliais façam a secreção de IL-8. Vários estudos também sugeriram que as bactérias periodontais suprimem ativamente a imunidade mediada por células, e isso presumivelmente contribui para o desenvolvimento de lesão periodontal (Arweiler & Netuschil, 2016b; Cruz Quintana et al., 2017b).

1.3 Interação entre doença alérgica e periodontite

As doenças alérgicas são distúrbios multifatoriais causados por fatores genéticos, infecciosos e ambientais. Durante o último meio século, enquanto as doenças orais infecciosas tendencialmente diminuíram, as doenças alérgicas aumentaram significativamente. A “hipótese da higiene” propõe que a exposição a bactérias orais, incluindo agentes patogénicos associados à periodontite, gengivite e cárie dentária, pode desempenhar um papel protetor no desenvolvimento de doenças alérgicas (Kim & Choi, 2018; Wee, Min, et al., 2020).

A periodontite é uma doença multifatorial associada principalmente à microflora presente na placa bacteriana aderida ao dente. Entretanto, vários estudos têm relacionado a periodontite com várias condições sistémicas como a *diabetes mellitus*, onde o nível de glicemia pode influenciar a evolução da periodontite, com pacientes com níveis mais elevados de glicose apresentando piores índices de periodontite (Mealey & Oates, 2006), entretanto, existem resultados contraditórios em relação ao efeito causal da saúde oral nas doenças alérgicas (Arbes Jr. et al., 2006; Arbes & Matsui, 2011; Elyassi Gorji et al., 2021; Kim & Choi, 2018; Wee, Min, et al., 2020).

Alguns estudos têm sugerido que pacientes com periodontite teriam índices menores de problemas alérgicos como asma, febre do feno e alergia a ácaros (Arbes & Matsui, 2011). Analisando os níveis de anticorpos séricos contra *Agregotibacter actinomycetemcomitans* e *Pseudomonas gingivalis* e sua associação com asma, febre do feno e sibilo respiratório, (Arbes Jr. et al., 2006) observaram uma relação inversa entre *P. gingivalis* e os resultados asma, sibilo e febre do feno e entre *A. actinomycetemcomitans* e sibilo, mas não asma ou febre do feno.

Outros estudos, no entanto, têm demonstrado uma relação de efeito causal positiva entre periodontite e asma. A má saúde bucal pode ser significativamente correlacionada com a prevalência de asma, rinite alérgica, dermatite atópica (Wee, Min, et al., 2020), e foi sugerido que a asma seria um fator de risco para cárie (Elyassi Gorji et al., 2021). Foi observada uma maior incidência de asma em pacientes com saúde bucal ruim com um *odds ratio* de 1.19 (IC 95% = 1.07-1.33, P = 0.002), embora a prevalência de rinite alérgica não tenha sido maior no grupo de saúde bucal ruim (13.4%) do que nos grupos de saúde bucal boa (15.4%) e normal (15.9%), a *odds ratio* para rinite alérgica foi 1.05

(IC 95% = 1,00 -1.11, P = 0.045) no grupo de saúde bucal ruim após o ajuste para covariáveis (Wee, Yoo, et al., 2020).

Apesar de evidências contraditórias uma revisão com meta-análise observou uma forte relação entre asma e periodontite (Moraschini et al., 2018). Outra meta-análise fez a análise de seis parâmetros (índice de placa, índice gengival, sangramento à sondagem, índice de sangramento papilar, índice de cálculo, perda de inserção clínica) confirmou uma possível associação de asma com doenças periodontais em adultos, principalmente em relação à gengivite (em comparação a indivíduos saudáveis), com indivíduos asmáticos apresentando mais sangramento papilar, cálculos salivares e perda de inserção dos tecidos periodontais (M. K. M. Ferreira et al., 2019).

Não apenas a asma, mas também a rinite alérgica e outras doenças respiratórias que promovem a respiração oral podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da afeção periodontal (Gani et al., 2020).

1.4 Randomização mendeliana

O objetivo principal da epidemiologia em estudos observacionais é determinar os fatores que podem causar uma doença, entretanto esses estudos podem testar a associação entre causa e efeito sem poder fazer uma inferência causal, pois a relação entre a exposição observada e a doença estudada pode ser influenciada por outros fatores não mensurados ou mesmo desconhecidos, denominados confundidores ou fatores de Confusão, causa reversa ou mesmo vieses desconhecidos (Bowden & Holmes, 2019; Burgess & Thompson, 2015; Davies et al., 2018; Goto et al., 2020; Trajanoska & Rivadeneira, 2018; VanderWeele et al., 2014).

O grande número de estudos genéticos realizados nos últimos anos tem permitido uma nova modalidade de estudos epidemiológicos, onde se torna possível eliminar os fatores de Confusão. Estes estudos randomizados com a presença de dois grupos, um grupo de teste e um grupo controle, e com a utilização de métodos estatísticos torna possível realizar a inferência causal entre a exposição estudada e o resultado alcançado (Davies et al., 2018; VanderWeele et al., 2014). Esta nova abordagem é denominada randomização mendeliana (RM), esta técnica de estudo epidemiológico realiza estimativas de efeito causal utilizando nucleótidos de polimorfismo único (SNP) como

variáveis instrumentais (Bowden & Holmes, 2019; BRACCO, 2016; Burgess & Thompson, 2015; Trajanoska & Rivadeneira, 2018; VanderWeele et al., 2014).

As variáveis instrumentais são fatores ligados à exposição, que não podem estar ligados ao resultado por um caminho que não seja o da exposição, sendo este o princípio básico que norteia a utilização das variáveis instrumentais. Para exemplificar a utilização de variáveis instrumentais e a sua relação com a exposição e com o resultado utilizam-se gráficos acíclicos como o apresentado na figura 1. No gráfico G é a variável instrumental, X a exposição da qual se deseja saber o efeito sobre o desfecho, Y e U representam os fatores de Confusão. É importante notar que não pode existir uma via de interação entre G e Y a não ser a via que passa por X. Se esse princípio não for respeitado a variável G não pode ser usada como variável instrumental sob pena de ter um grande viés (Bowden & Holmes, 2019; Burgess & Thompson, 2015; Davies et al., 2018; Trajanoska & Rivadeneira, 2018; VanderWeele et al., 2014).

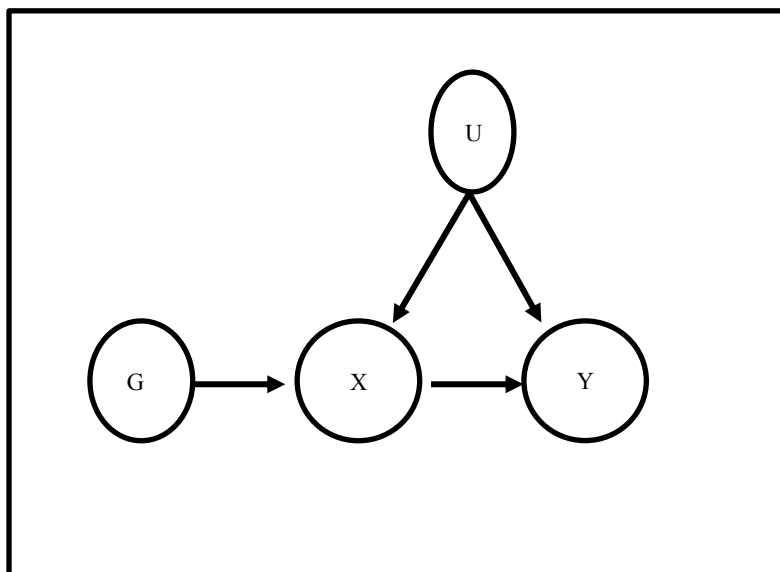


Figura 1: Relação entre variável instrumental, exposição e resultado. G é a variável instrumental, X a exposição da qual se deseja saber o efeito sobre o desfecho, Y e U representam os fatores de Confusão.

Conforme descrito por (Burgess & Thompson, 2015) uma variável genética pode ser considerada uma variável instrumental válida se:

- a variante está associada ao fator de risco de interesse;
- a variante não está associada a qualquer fator de confusão da associação fator de risco-desfecho,
- a variante é condicionalmente independente do resultado, dado o fator de risco e fatores de confusão.

1.5 O uso da rede de interação proteica

As redes de interação proteica permitem avaliar, por meio de bases de dados de modelos obtidos em estudos celulares e bioquímicos, a interação entre diversas proteínas, permitindo elucidar a contribuição genética como fator de risco para o aparecimento e evolução de muitas doenças. Essa abordagem permite, a partir de proteínas chave relacionadas com as doenças alérgicas (asma, febre do feno e eczema) e com a

periodontite, evidenciar interações entre estas, permitindo compreender melhor os mecanismos envolvidos e que possam ser comuns a ambas as condições.

2- OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é analisar por meio de randomização mendeliana e rede de interação de proteínas, dois procedimentos bioinformáticos, uma eventual relação entre a periodontite e a doença alérgica, buscando estabelecer uma relação causal entre os episódios alérgicos, principalmente relacionados ao trato respiratório superior, e as manifestações da periodontite.

3- METODOLOGIA

3.1 Definição das variáveis instrumentais e randomização mendeliana

Para realizar a análise usando a randomização mendeliana as variáveis instrumentais foram definidas tendo por base o gráfico acíclico (figura 2), conforme foi descrito em diversos artigos (Bowden & Holmes, 2019; Davies et al., 2018) e onde os SNPs utilizados devem ter relação apenas com a doença alérgica, sem poder ter relação direta com fatores de confusão. Também não deve ter uma relação direta com o desfecho do estudo (*outcome*) e que foi definido como a ocorrência de periodontite.

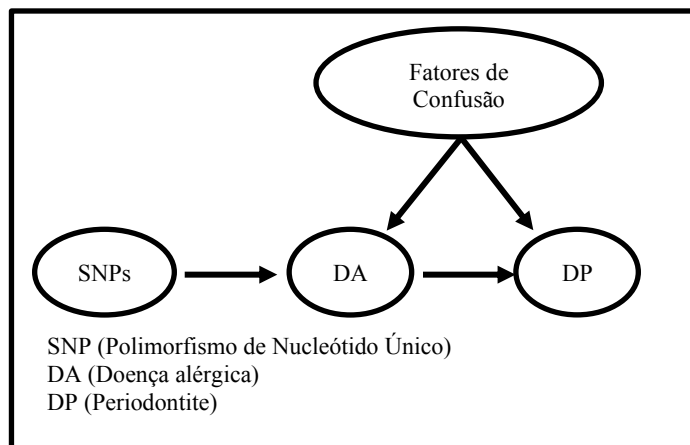


Figura 2: Gráfico acíclico demonstrando a relação entre variável instrumental (SNPs), periodontite e doença alérgica.

Os efeitos genéticos da asma e da doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) foram avaliados em relação a periodontite por meio de randomização mendeliana. Para a execução da randomização mendeliana foi utilizada a plataforma MRBase (app.mrbase.org) (Hemani et al., 2018), com a doença alérgica e asma como exposição e a periodontite como desfecho.

As variantes genéticas instrumentais para asma e doença alérgica (febre do feno, asma e eczema) estão descritos nas tabelas 1 e 2 e foram selecionadas a partir do Catálogo do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano – Instituto Europeu de Bioinformática de Estudos da Associação do Genoma Humano (NGHRI- EBI - GWAS) (Buniello et al., 2019).

Para a exposição foram selecionados todos os SNPs associados a cada uma das buscas, que foi realizada por fenótipo usando como termos de busca para doença alérgica (*allergic disease (asthma, hay fever and eczema)*) e para asma (*asthma*). Para o desfecho foi pesquisado a periodontite com o seguinte termo de busca (*periodontal disease*), com todos os dados sendo selecionados dentro da plataforma MrBase. A Tabela 3 representa os dados da estatística sumarizada para periodontite que foram utilizados na randomização mendeliana disponíveis na plataforma MRBase (Hemani et al., 2018).

Uma etapa importante na RM é garantir que o alelo dos SNPs na exposição corresponda ao identificado no desfecho. Isso é potencialmente difícil com SNPs palindrômicos. Assim, antes de se realizar a randomização mendeliana foram excluídos os SNPs polindrômicos

A causalidade em ambas as condições, foi testada através dos seguintes métodos: variância inversa ponderada (IVW) (efeitos aleatórios), variância ponderada, modo ponderado e MR-Egger. Os testes foram considerados como significativos quando o valor do teste apresentou $p\text{-value} < 0.05$. Estes métodos são considerados relativamente robustos à pleiotropia horizontal (quando um gene influencia várias características distintas). Além disso, também foi estimado o efeito causal por meio do método MRRAPS (pontuação de perfil ajustado robusto), devido à sua robustez em relação ao viés do instrumento fraco (SNP que apresenta uma associação fraca com o desfecho). A pleiotropia horizontal foi examinada pelo cálculo da linha de regressão MR-Egger (interceção e intervalo de confiança de 95% [95% CI]).

O teste Q de Cochran foi usado para calcular o valor de heterogeneidade. A presença de elevada heterogeneidade entre a associação estimada X-Y, para cada SNP, pode ser decorrente de pleiotropia, isto é, os SNPs podem não estar associados ao desfecho apenas pelo seu efeito na exposição, mas também podem estar associados a fatores de confusão, violando uma das premissas da randomização mendeliana nas estimativas causais de cada SNPs para ambas as abordagens IVW e MR-Egger. Para a análise da heterogeneidade também foi utilizado um gráfico de funil (*funnel plot*), com o objetivo de verificar a heterogeneidade de forma visual.

O efeito causal da exposição (SNPs para doença alérgica) no desfecho (periodontite) foi estimado usando para cada SNP a razão de Wald na forma de um gráfico de folhas (*forest plot*). Os efeitos dos SNPs no desfecho (periodontite) são exibidos contra os efeitos dos SNPs na exposição (todos os SNPs com efeitos negativos na exposição são mostrados como positivos, com o sinal do efeito no resultado invertido). A inclinação da linha representa a associação causal e cada método possui uma linha diferente.

Os comandos na linguagem de programação R usados no cálculo da randomização mendeliana para relação entre asma e periodontite a partir da plataforma MRBase (Hemani et al., 2018), encontram-se no Anexo I.

3.3 Rede de interação proteína - proteína

As redes de interação entre proteínas, também denominadas redes de interação proteína – proteína (PPI) permitem-nos fazer uma análise da integração entre diferentes proteínas através de análises bioinformáticas, utilizando modelos obtidos de estudos celulares e bioquímicos. Essa abordagem permite uma avaliação rápida e de baixo custo capaz de identificar potenciais genes ou vias metabólicas envolvidas na evolução das doenças. Nesse trabalho a rede de interação proteína – proteína foi renderizada usando o banco de dados STRING versão 11.5 (Szklarczyk et al., 2021). Foi definido o limite de sensibilidade de 0.9 para análise da rede de interação de proteínas, na sequência foi realizado a análise com um corte de confiança de 0.7, para investigar se os resultados são dependentes da escolha do ponto de corte de confiança. Na rede PPI resultante, as proteínas são apresentadas como nós que são conectados por linhas cujas espessura representa esse nível de confiança.

Foram usados para a análise da rede de interação de proteínas os genes mapeados através dos SNPs usados na análise da randomização mendeliana, descritos nos Anexos III e IV e os dados dos genes relacionados com periodontite obtidos do catálogo Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano – Instituto Europeu de Bioinformática de Estudos da Associação do Genoma Humano (NHGRI – GWAS) procurando por periodontal *disease*, de acordo com o descrito no anexo V (Buniello et al., 2019).

Inicialmente todos os genes descritos nos anexos III, IV e V foram inseridos na base de dados STRING. De seguida, foi realizada uma triagem para os genes pertencentes à exposição e ao desfecho, sendo seleccionados apenas aqueles que formavam pares de interação doença alérgica/periodontite. Esses genes foram então inseridos novamente na base de dados para gerar a rede de interação de proteínas final.

4- RESULTADOS

Na busca para o fenótipo de doença alérgica (asma, febre do feno e eczema), que corresponde à exposição, foram encontrados 156 SNPs originados de dois estudos e na busca pelo fenótipo asma foram encontrados 249 SNPs. Esses dados estão descritos nas tabelas 1 e 2 respectivamente.

Para o desfecho de interesse, a busca por “*periodontal disease*” resultou em dois *datasets* GWAS, porém apenas no *dataset* GWAS id:bbj-a-142 (Tabela 3) se encontravam instrumentos (SNPs) da exposição suficientes para a realização da randomização mendeliana.

A randomização mendeliana resultou na análise de 58 dos 156 SNPs para doença alérgica (asma, febre do feno ou eczema) e 49 de 249 SNPs para asma, com os resultados descritos a seguir.

Tabela 1: SNPs utilizados nos cálculos da randomização mendeliana, fortemente associados a manifestações de doença alérgica (asma, febre do feno ou eczema, como exposição).

Estudo / doença	SNP	Nº SNPs	Tamanho amostra	Pubmed ID
(M. A. Ferreira et al., 2017)/ asma, febre do feno ou eczema	rs10033073, rs10068717, rs10174949, rs10414065, rs10486391, rs1048990, rs10519067, rs1057258, rs1059513, rs1064213, rs10663129, rs10760123, rs10865050, rs10876864, rs10883723, rs10910095, rs10947428, rs1102705, rs11117858, rs11169225, rs111914382, rs11204896, rs11236814, rs112401631, rs11255753, rs11255968, rs1143633, rs11464691, rs11644510, rs11652139, rs12045923, rs12123821, rs12365699, rs12413578, rs12440045, rs12470864, rs12551834, rs12596613, rs13088318, rs13153019, rs13384448, rs13403656, rs1444789, rs144829310, rs150254607, rs151233, rs16903574, rs16922576, rs17137937, rs17607589, rs17664743, rs1814576, rs1837253, rs2025758, rs2030030, rs2070901, rs2104047, rs2134814, rs2228145, rs227275, rs231970, rs250308, rs2507978, rs2726040, rs2766678, rs27741, rs2854001, rs28895016, rs2893907, rs2910162, rs2988277, rs301806, rs3091307, rs3097670, rs34004019, rs34290285, rs343478, rs3540, rs35469349, rs3749833, rs3787184, rs4090390, rs4145717, rs4236540, rs4296977, rs4523932, rs4574025, rs4671601, rs4747846, rs479844, rs4801001, rs4821544, rs4848612, rs4943794, rs5029937, rs519973, rs55646091, rs55726902, rs56129466, rs56375023, rs5743618, rs5756391, rs5758343, rs59593577, rs6011033, rs60946162, rs61192126, rs61816761, rs61839660, rs63406760, rs6461503, rs6489785, rs6594499, rs6776757, rs6869502, rs6909158, rs6977955, rs697852, rs6990534, rs7092926, rs7130753, rs71368508, rs7137828, rs72033857, rs7207591, rs7214661, rs72782676, rs73078636, rs73205303, rs740474, rs74847330, rs7512552, rs75539558, rs75557865, rs7562, rs760805	136	180.129 casos (Europeus) 180.709 Controles (Europeus)	29083406
(M. A. R. Ferreira et al., 2019)/ asma, febre do feno ou eczema	rs76081789, rs76167968, rs7714574, rs7717955, rs7824394, rs7925585, rs7936323, rs80064395, rs8045689, rs8056890, rs848, rs921650, rs9259819, rs9323612, rs9372120, rs9383820, rs9397706, rs9573092, rs9889262, rs9989163	20	180.129 casos (Europeus) 180.709 Controles (Europeus)	29679657

Tabela 2: SNPs utilizados nos cálculos da randomização mendeliana, para asma (exposição).

Estudo	SNP	Nº SNPs	Tamanho amostra	Pubmed ID
(Barreto-Luis et al., 2016)	rs9866261, rs10197862	2	352 casos (Europeus) 537 controles (Europeus)	26620591
(Demenaiss et al., 2018)	rs10141207, rs10233459, rs10455025, rs10455025, rs10924970, rs10951405, rs10957979, rs11071558, rs11071558, rs1233578, rs1233578, rs12521260, rs12543811, rs12634582, rs1420101, rs1420101, rs1663687, rs167769, rs167769, rs16989837, rs17293632, rs17637472, rs17637472, rs17806299, rs17806299, rs2033784, rs20541, rs20541, rs2073617, rs2155219, rs2305479, rs2325291, rs2325291, rs2352521, rs2589561, rs2596464, rs2844510, rs2855812, rs2855812, rs2952156, rs3758697, rs3763309, rs3771180, rs4938096, rs6084352, rs6694672, rs6893213, rs6894249, rs7705042, rs7705042, rs7927894, rs9272346, rs9272346, rs992969, rs992969	55	19.954 casos (Europeus) 107.715 controles (Europeus) 2.194 casos (Africanos) 6.055 controles (africanos) 1.239 casos (japoneses) 3.976 controles (japoneses)	29273806
(Moffatt et al., 2010)	rs11071559, rs1295686, rs1342326, rs2073643, rs2284033, rs2305480, rs3771166, rs3894194, rs744910, rs9273349	10	10.365 casos 16110 controles	20860503
(Noguchi et al., 2011)	rs3019885, rs987870	2	938 casos (Japoneses) 2376 controles (Japoneses)	21814517
(Hirota et al., 2011)	rs10508372, rs1701704, rs1837253, rs204993, rs2069408, rs3117098, rs3129890, rs3129943, rs3805236, rs404860, rs7686660, rs7775228, rs9275698, rs9500927	14	1.532 casos (japoneses) 3.304 controles (japanese)	21804548
(Li et al., 2010)	rs2244012	1	670 casos (Europeus) 3.294 controles (Europeus)	20159242
(Ramasmay et al., 2012)	rs13408661, rs9268516	2	1.716 casos (Europeus) 16.888 controles (Europeus)	23028483
(Himes et al., 2009)	rs1588265	1	359 casos (Europeus) 846 controles (Europeus)	19426955

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA ALÉRGICA E PERIODONTITE: UMA ABORDAGEM
BIOINFORMÁTICA

Estudo	SNP	Nº SNPs	Tamanho amostra	Pubmed ID
(M. A. R. Ferreira, Mathur, et al., 2019)	rs10158467, rs10187276, rs10413947, rs1059513, rs1064713, rs10667251, rs10699671, rs10795672, rs10836538, rs10995245, rs1102705, rs11065979, rs11071559, rs11088309, rs11121240, rs111789468, rs11236797, rs112401631, rs11255504, rs113010607, rs113092121, rs114444221, rs115045402, rs115468973, rs115664621, rs116189786, rs117097909, rs11715524, rs11742240, rs117683492, rs117710327, rs12023876, rs12123821, rs12365699, rs12413578, rs12470864, rs12531500, rs12722502, rs12935657, rs12952581, rs12964116, rs12965763, rs13277355, rs139088362, rs140522418, rs143326447, rs146618240, rs149317277, rs1612986, rs1617333, rs1655558, rs1684466, rs16903574, rs17103286, rs17144046, rs174535, rs17454584, rs17668708, rs1775554, rs1784775, rs1806656, rs1837253, rs1861245, rs188074962, rs1885013, rs1887704, rs1893380, rs1898671, rs190438685, rs201184533, rs201413617, rs2052690, rs2056625, rs2066844, rs2070901, rs2221641, rs2299012, rs2381712, rs2428494, rs2544026, rs2738783, rs274943, rs2766667, rs28415845, rs28522747, rs28635831, rs28798705, rs2918302, rs301816, rs3024655, rs3116989, rs3122929, rs3190923, rs340934, rs34290285, rs34445740, rs35204956, rs35441874, rs35570272, rs3749833, rs3785356, rs3856439, rs4491851, rs449454, rs45613035, rs4722758, rs4771332, rs4795399, rs479844, rs4845604, rs540485182, rs541559418, rs545366210, rs55646091, rs55661102, rs55743914, rs56308324, rs5743618, rs5758364, rs57585717, rs58521088, rs5953283, rs60227565, rs61816761, rs62296577, rs62322662, rs62408233, rs62557312, rs62623446, rs6594499, rs67551275, rs6755248, rs6866614, rs6927172, rs6954667, rs705700, rs7099257, rs7183955, rs72508457, rs72743461, rs72823641, rs7302200, rs74180212, rs75380949, rs7625643, rs7626218, rs7734635, rs7848215, rs78545931, rs7936312, rs8067124, rs850637, rs9273123, rs9372120, rs943451, rs9860547, rs9893132, rs9895436, rs992969	159	40.544 casos (Europeus) 300.671 controles (Europeus)	30929738
(M. A. R. Ferreira et al., 2011)	rs4129267, rs7130588, rs7922491	3	12.475 casos (Europeus) 19.967 controles (Europeus)	21907864

Tabela 3: Dataset usado como variável de desfecho, associado a periodontite

Dataset	Autor (ANO)	SNP no GWAS	Tamanho da amostra
id:bbj-a-142	Ishigaki K, 2019	8885805	3.219 casos 209.234 controles

4.1 Resultado da randomização mendeliana, para associação entre Doença alérgica (asma, febre do feno ou eczema) e periodontite

As estimativas obtidas na Randomização mendeliana estão descritas na tabela 4. Usando 58 SNPs não foi encontrada relação entre doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) com periodontite MR Egger (B -0.2946 SE= 0.2165 $p= 0.179$) (figura 4 e 5).

Tabela 4: Estimativas da randomização mendeliana de cada método do efeito causal da exposição (Doença alérgica -asma, febre do feno e eczema) sobre o desfecho (periodontite).

MÉTODO	Nº SNP	B	Se	pval
MR EGGER	58	-0.295	0.217	0.179
MEDIANA PONDERADA	58	-0.057	0.117	0.624
VARIÂNCIA INVERSA PONDERADA	58	0.015	0.078	0.852
MODO PONDERADO	58	-0.129	0.160	0.422

B: Beta; Se: Desvio padrão; pval: valor do teste

As análises de MR Egger não revelaram pleiotropia horizontal com a intercepção da regressão de Egger em 0.017 e $p= 0.13$ (tabela 5).

A heterogeneidade calculada usando o método MR Egger e Variância inversa ponderada revelou pouca heterogeneidade (MR Egger, $Q = 46.51$ $p = 0.493$ / Variância inversa ponderada $Q = 47.6$ $p = 0.489$) (tabela 5 e figura 3).

Tabela 5: Resultados do teste de heterogeneidade calculado usando o método MR Egger e Variância inversa ponderada (Doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) versus Periodontite)

Método	Q	Q_df	Q_pval
MR Egger	46.51	47	0.493
Variância inversa ponderada	47.6	48	0.489

Q: Teste de heterogeneidade

O gráfico representado na figura 3 apresenta os valores de heterogeneidade, onde as estimativas menos precisas (valores mais baixos no eixo do y) "afunilam" à medida que aumentam de precisão. A disseminação maior sugere maior heterogeneidade, o que pode ser devido à pleiotropia horizontal. Na figura 4 está representado o efeito causal da exposição (doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) no desfecho (periodontite) sendo estimado para cada SNP individualmente usando a razão de Wald e representado neste gráfico. A estimativa da randomização mendeliana usando todos os SNPs para os métodos MR Egger e variância inversa ponderada também é mostrada.

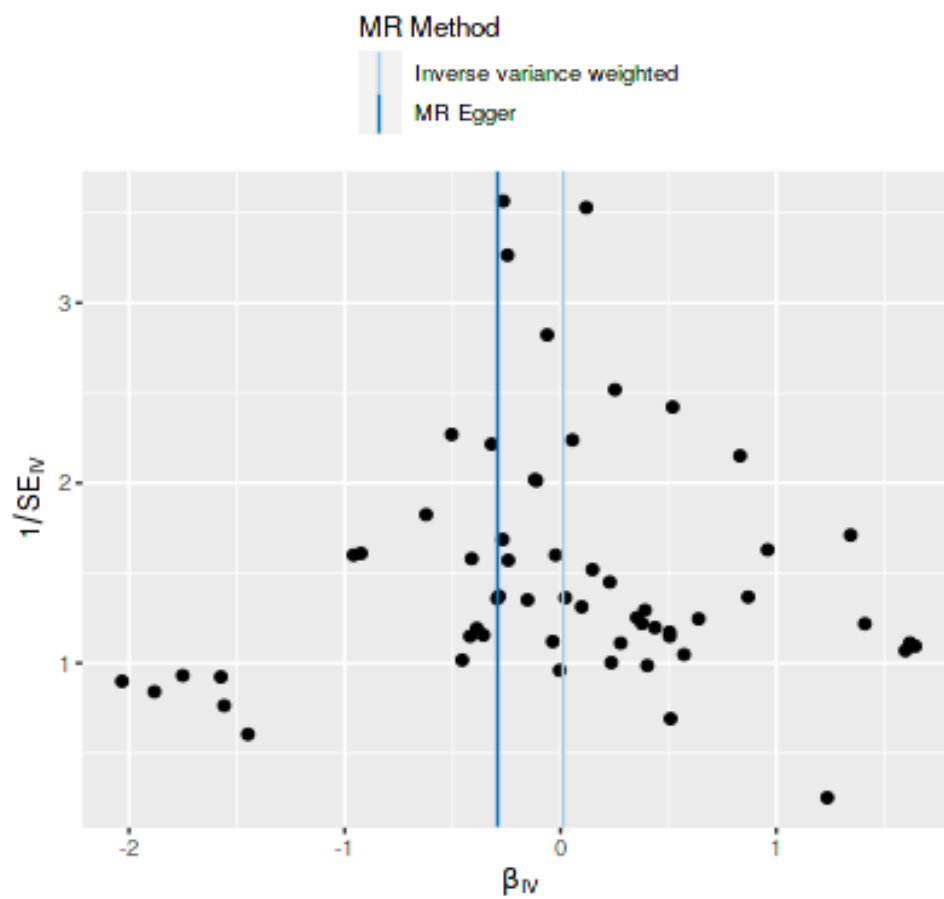


Figura 3: Resultados dos testes de randomização mendeliana na forma de gráfico de funil (funil plot).

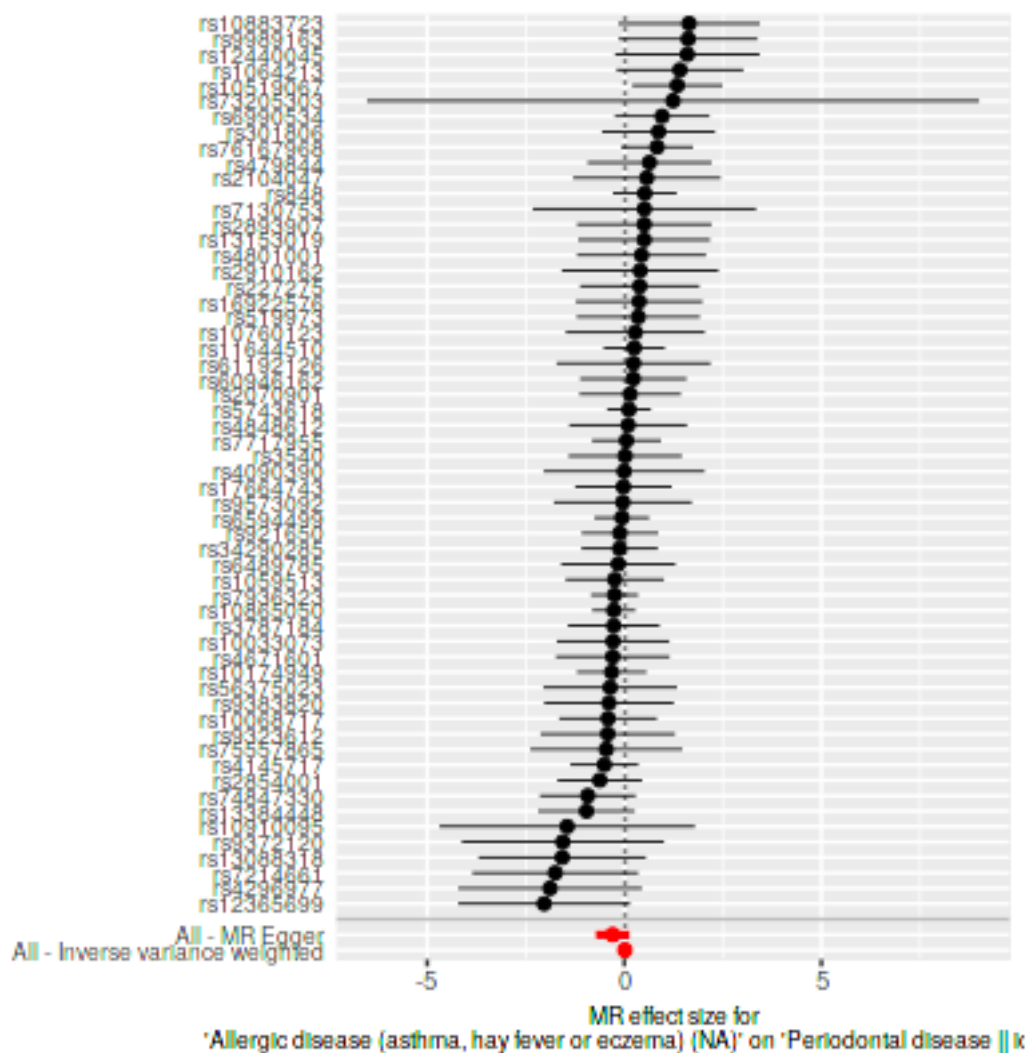


Figura 4: Resultados dos testes de randomização mendeliana, apresentando efeito causal.

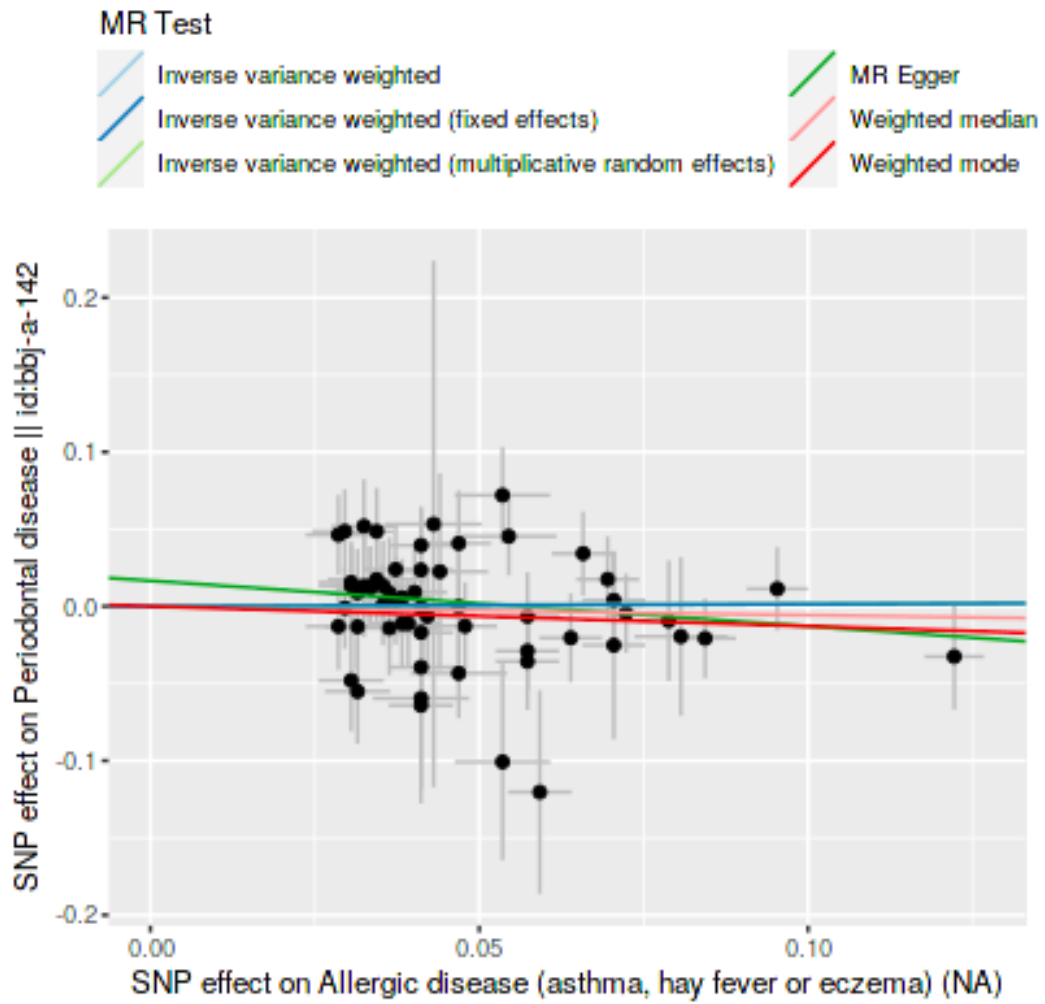


Figura 5: Resultados dos testes de randomização mendeliana na forma de regressão.

4.2 Resultado da randomização mendeliana, para associação entre a asma e a periodontite

As estimativas de Randomização mendeliana estão descritas na tabela 6. Usando 49 SNPs não foi encontrada relação entre asma com periodontite MR Egger (B 0.067 SE= 0.042 $p= 0.129$) (figura 7).

As análises de MR Egger não revelaram pleiotropia horizontal com intercepção da regressão de Egger em 0.007 e $p= 0.3$ (tabela 7).

A heterogeneidade calculada usando o método MR Egger e Variância inversa ponderada revelou pequena heterogeneidade MR Egger ($Q = 46.51$ $p= 0.493$) Variância inversa ponderada ($Q = 47.6$ $p= 0.489$) (tabela 8).

Tabela 6: Estimativas da randomização mendeliana de cada método do efeito causal (asma) da exposição sobre o desfecho (periodontite).

MÉTODO	Nº SNP	B	Se	pval
MR EGGER	49	0.067	0.043	0.129
MEDIANA PONDERADA	49	0.013	0.048	0.788
VARIÂNCIA INVERSA PONDERADA	49	0.033	0.030	0.255
MODO PONDERADO	49	0.031	0.035	0.376

B: Beta; Se: Desvio padrão; pval: valor do teste da hipótese nula

Tabela 7: Intercepção da regressão de Egger (estimativa da magnitude da pleiotropia horizontal, entre os SNP associados a Asma e periodontite)

Intercepção de regressão de Egger
- 0.007
Erro padrão
0.007
p-value:
0.3

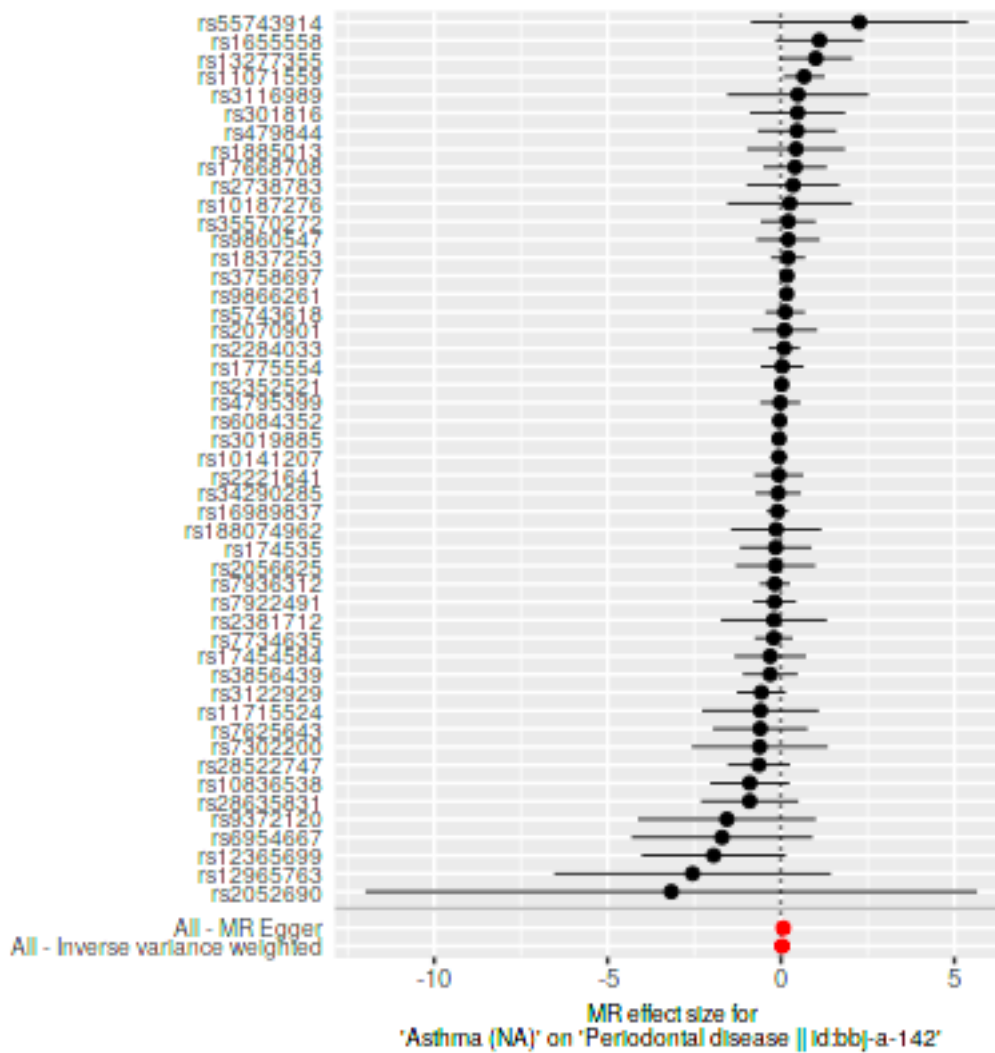


Figura 6: Estimativas de randomização mendeliana de cada método do efeito causal da exposição (asma) sobre o desfecho (periodontite).

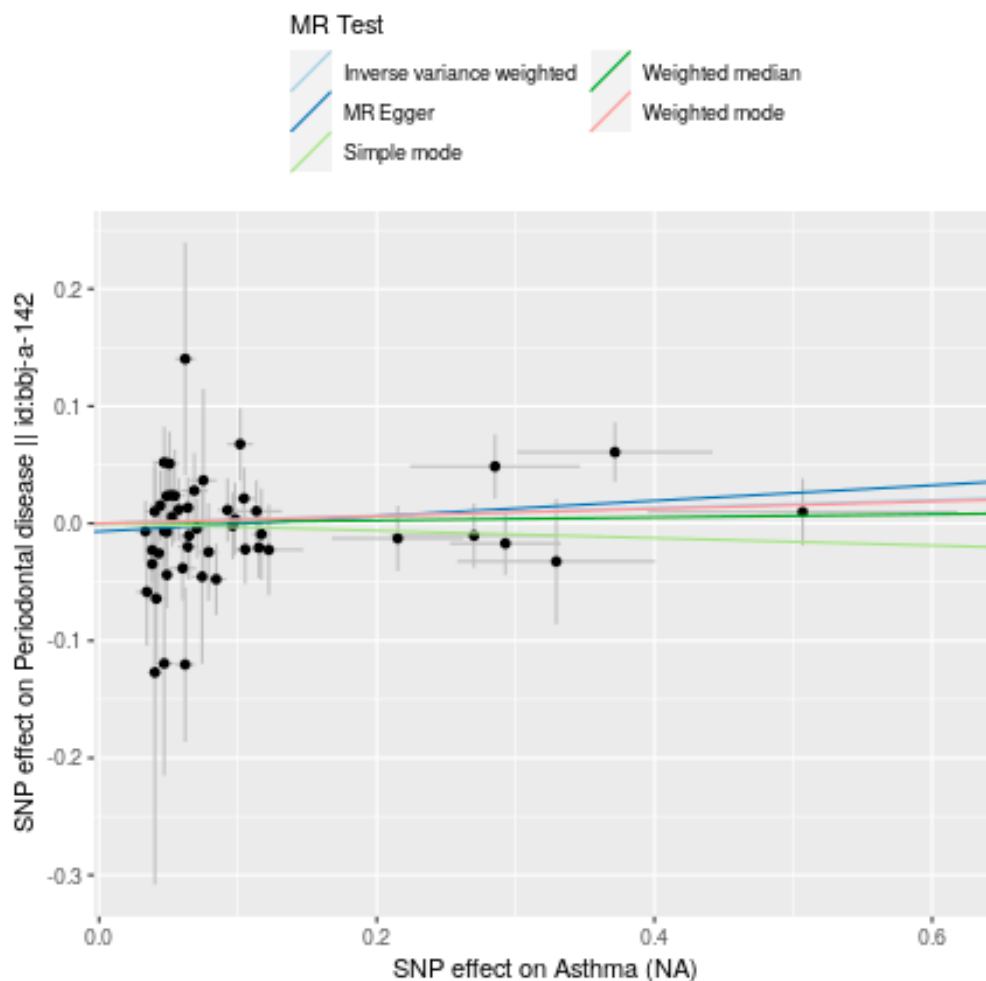


Figura 7: Os efeitos SNP (Asma) no desfecho (periodontite) na forma de regressão

Tabela 8: Resultados do teste de heterogeneidade calculado usando o método MR Egger e Variância inversa ponderada (Doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) versus Periodontite)

method	Q	Q_df	Q_pval
MR Egger	46.51	47	0.493
Variância inversa ponderada	47.6	48	0.489

4.3 Resultado da rede interação proteína - proteína, para associação entre Doença asma e periodontite

Na análise preliminar da rede de interação de proteínas foram usadas as proteínas relacionadas com a doença alérgica e asma e com a periodontite usando a ferramenta online STRING, resultando 290 nós com 181 relacionamentos PPI (Figura 8 e 9 e tabela 9). Na figura 8 temos o resultado da análise preliminar e na figura 9 temos o resultado da análise da rede de interação proteica.

As propriedades da rede foram analisadas, indicando que a rede de interação proteína-proteína teve mais interações entre si do que o que seria esperado para um conjunto aleatório de proteínas de tamanho semelhante, retiradas do proteoma. Tal enriquecimento indica que as proteínas são, pelo menos parcialmente, biologicamente associadas (valor $p = 1.0 \times 10^{-16}$). De um número esperado de 76 arestas, foi lançado um número final de 181 arestas (grau médio do nó = 1.25; coeficiente de agrupamento local médio = 0.275). A sensibilidade da análise com um corte de confiança de 0.7 revelou que os resultados não dependem da escolha do corte de confiança, uma vez que surgiu a mesma rede.

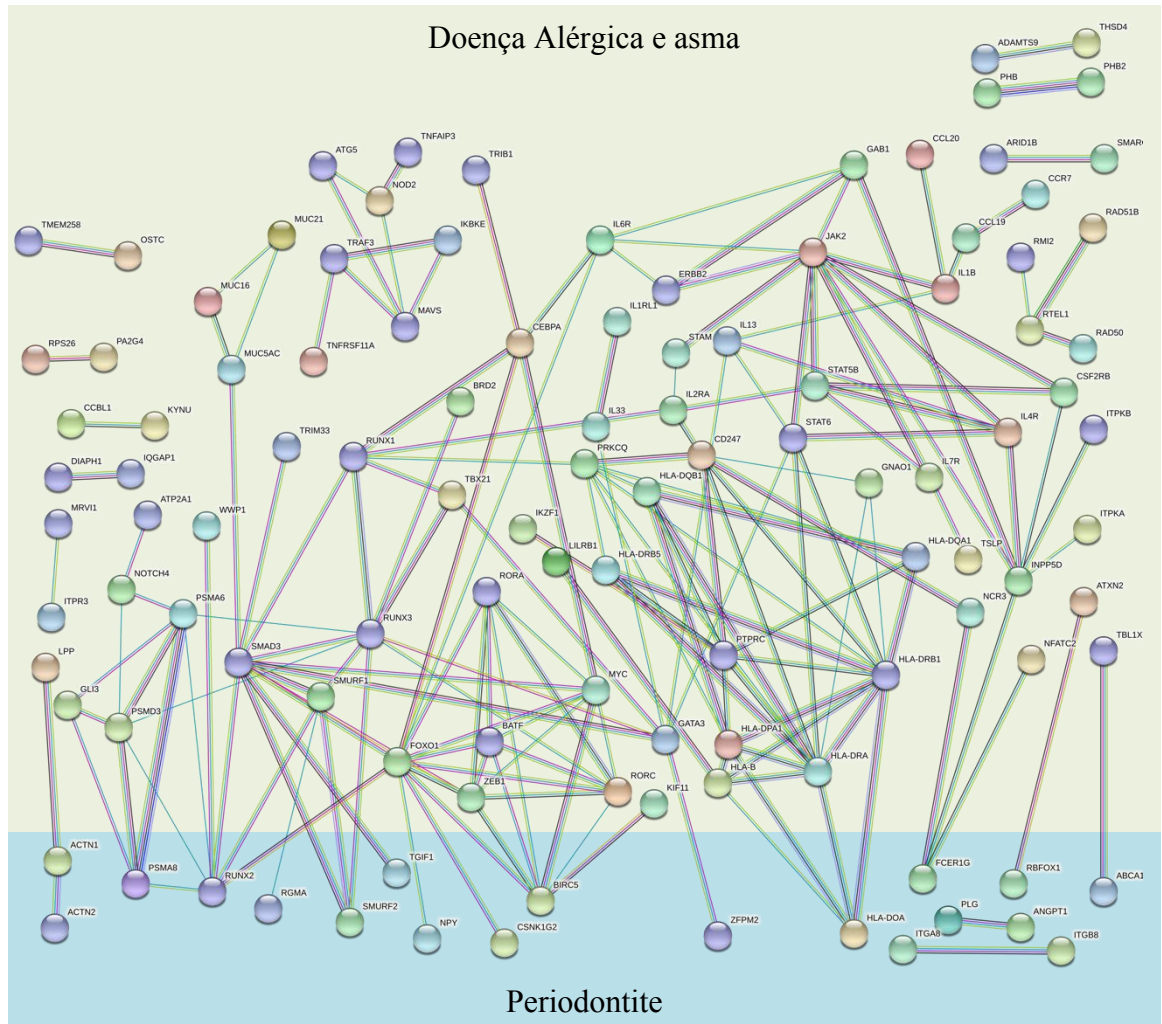


Figura 8: A análise da ferramenta de pesquisa para recuperação de genes / proteínas em interação (STRING) revela redes de interação de proteínas entre Doença alérgica e asma e as proteínas da periodontite. Implementamos o maior corte de confiança de 0.9 nesta rede. Na rede de associação de proteínas resultante, as proteínas são apresentadas como nós que são conectados por linhas cuja espessura representa o nível de confiança (0.9).

Tabela 9: Resultados da pontuação entre a doença alérgica e asma com as proteínas relacionadas à periodontite identificadas na interação da rede.

Proteínas para Asma e doença alérgica	Proteínas para periodontite	Resultado
SMAD3	RUNX2	0.999
SMAD3	SMURF2	0.999
PSMA6	PSMA8	0.997
PSMD3	PSMA8	0.994
ATXN2	RBFOX1	0.993
SMURF1	SMURF2	0.987
LPP	ACTN1	0.981
KIF11	BIRC5	0.977
SMAD3	TGIF1	0.963
HLA-B	HLA-DOA	0.959
MYC	BIRC5	0.957
INPP5D	FCER1G	0.949
WWP1	RUNX2	0.948
NFATC2	FCER1G	0.945
HLA-DRB1	HLA-DOA	0.945
FOXO1	NPY	0.944
NCR3	FCER1G	0.939
RUNX3	SMURF2	0.933
SMURF1	RUNX2	0.926
GATA3	ZFPM2	0.924
FOXO1	BIRC5	0.923
ZEB1	BIRC5	0.919
HLA-DRA	HLA-DOA	0.918
HLA-DAP1	HLA-DOA	0.918
FOXO1	RUNX2	0.913
TBL1XR1	ABCA1	0.905
RORA	BIRC5	0.903
FOXO1	CSNK1G2	0.903
GLI3	PSMA8	0.902
BATF	BIRC5	0.902
SMURF1	RGMA	0.900
RORC	BIRC5	0.900
PSMD3	RUNX2	0.900
PSMA6	RUNX2	0.900

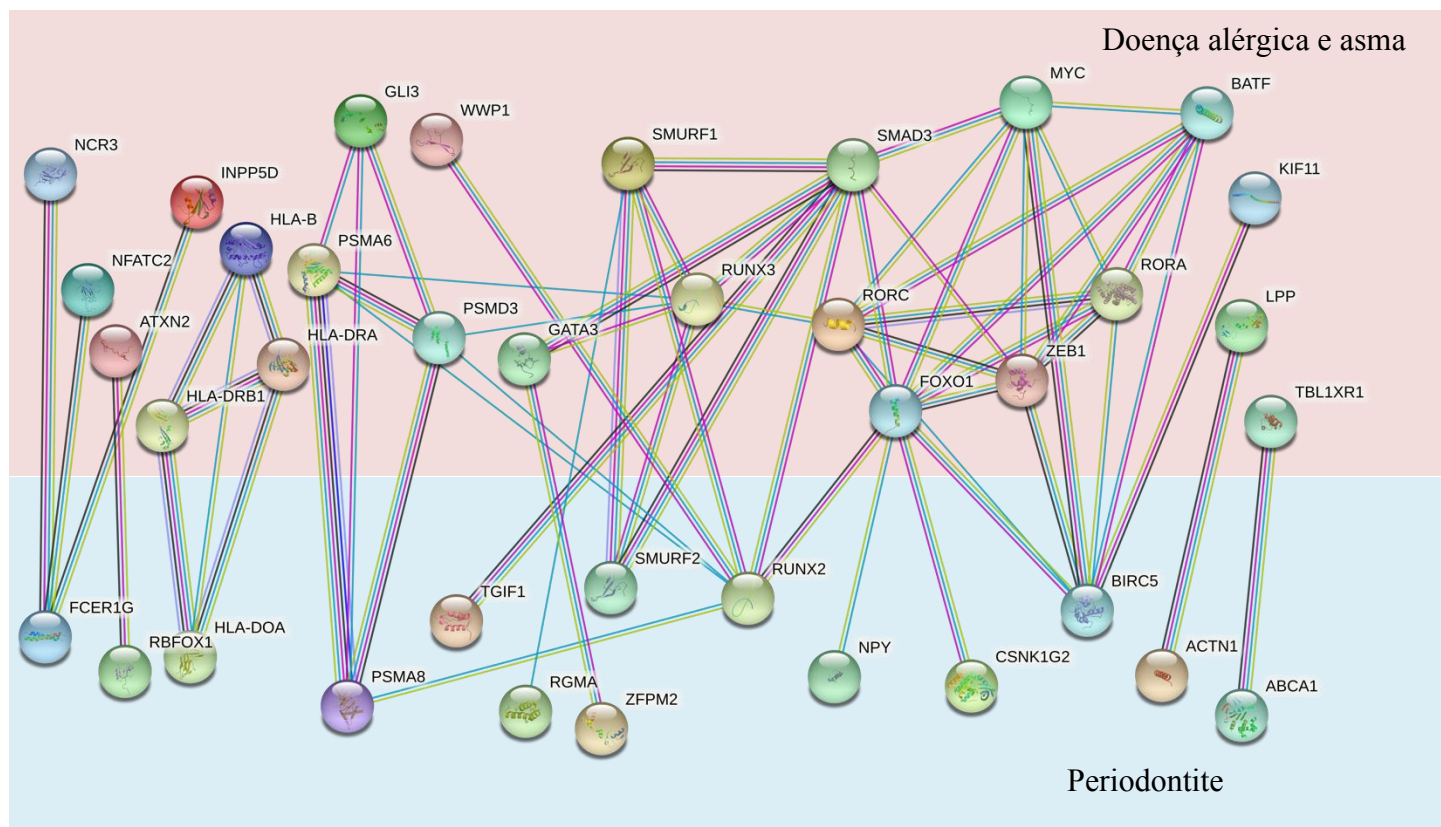


Figure 9: Rede de interação de proteínas mostrando as proteínas que apresentam interação (doença alérgica e asma com periodontite).

5- DISCUSSÃO

5.1 Randomização mendeliana na análise de causa e efeito

Os princípios básicos da randomização mendeliana podem ser entendidos através da comparação com um ensaio clínico randomizado. Para responder à questão de saber se uma doença alérgica aumentaria o risco de desenvolvimento da periodontite, os indivíduos podem ser randomizados para avaliar a taxa de incidência de periodontite nos pacientes com doença alérgica e comparar com pacientes não alérgicos. Uma maior incidência de periodontite nesses pacientes poderia ser interpretada como uma relação causal. No entanto, ensaios randomizados são caros, levam muito tempo e podem ser impraticáveis de realizar, ou pode não haver uma intervenção para testar uma determinada hipótese, limitando o número de perguntas clínicas que podem ser respondidas por ensaios clínicos randomizados.

Neste trabalho analisamos a correlação entre as doenças alérgicas (asma, febre do feno e eczema) com a periodontite, uma vez que muitos estudos tentam mostrar uma relação de causa e efeito entre essas condições, afirmando que as condições alérgicas podem levar a uma maior predisposição para desenvolvimento de periodontite.

5.2 Correlação entre periodontite e doença alérgica (asma, febre do feno e eczema)

O provável mecanismo de relação entre periodontite e doenças alérgicas envolverá o sistema imunológico e as citocinas pró-inflamatórias, tendo um importante papel nesse processo. As interleucinas (IL), nomeadamente as IL 12 e IL 16, estão relacionadas com a patogénese da periodontite e a IL-12 tem sido proposta como chave na patogénese da rinite alérgica, enquanto concentrações elevadas de IgE têm sido encontradas na asma e na periodontite sugerindo que uma hipersensibilidade mediada por IgE pode ocorrer na gengiva. A presença de polimorfismo para IL-10 e sua redução podem estar relacionados com a progressão da periodontite e aumento da susceptibilidade à asma (Kim & Choi, 2018; Wee, Min, et al., 2020; Wee, Yoo, et al., 2020). As IL-1 β , IL-6 e TNF-a podem contribuir para processos inflamatórios sistémicos (Wee, Min, et al., 2020).

Outros fatores nos pacientes com doença alérgica são as medicações utilizadas dentre elas as medicações β agonista, corticosteróides inalatórios e os anti-histamínicos que podem reduzir o fluxo salivar e levar ao desenvolvimento de problemas bucais entre eles a periodontite, (Wee, Yoo, et al., 2020), sugerindo assim uma interação entre as doenças alérgicas e a periodontite, que pode ser semelhante a interação aditiva fraca encontrada nos resultados da randomização mendeliana.

Numa revisão sistemática com metanálise foi observado que indivíduos asmáticos apresentam mais doença periodontal, principalmente gengivite, quando comparados a indivíduos saudáveis, entretanto a análise do nível de evidência apresentou um baixo nível de evidência entre os parâmetros clínicos. Os resultados mostraram que as diferenças de média para o parâmetro clínicos de perda de inserção foi 1.13 (0.09 – 2.18) (M. K. M. Ferreira et al., 2019), consistente com o fraco efeito aditivo encontrado na randomização mendeliana.

5.3 Interação proteica entre periodontite e doença alérgica (asma, febre do feno e eczema)

Relativamente à interação proteica, um forte candidato neste estudo é a interação estabelecida por SMURF2, uma ubiquitina-proteína ligase E3 que aceita ubiquitina de uma enzima conjugadora de ubiquitina E2 na forma de um tioéster e, em seguida, transfere diretamente a ubiquitina para substratos-alvo. De acordo com a rede obtida, SMURF2 é proposto para interagir com RUNX3, SMURF1 e SMAD3 (Ganji et al., 2015).

As proteínas BIR5C, HLA-DOA, PSMA8 e RUNX2 (Fator de transcrição envolvido na diferenciação osteoblástica e morfogênese esquelética. Essencial para a maturação de osteoblastos e ossificação intramembranosa e endocondral), também figuram em papel com potencial importância nessa rede. A proteína HLA-DOA um modulador chave na via de apresentação restrita do antígeno HLA classe II, foi ligada a vários peptídeos derivados de antígenos que acessam a rota endocítica (Hou et al., 2019; Okada et al., 2016).

Da mesma forma, ABCA1, um transportador de aniões dependente de cAMP e sensível a sulfonilureia presente no endossomo e na membrana plasmática, também descreveu uma ligação potencial com TBL1XR1 proteína semelhante a F-box envolvida

no recrutamento do complexo ubiquitina / proteassoma 19S para unidades de transcrição reguladas por receptor nuclear. Desempenha um papel essencial na ativação da transcrição mediada por receptores nucleares (Phillips, 2018; Quan et al., 2020).

5.4 Limitações e perspectivas da randomização mendeliana

Este estudo representa uma análise de um grande conjunto de dados, no entanto existem limitações que precisam ser discutidas. O uso da randomização mendeliana pode ajudar a elucidar a influência que uma doença pode ter sobre o aparecimento e desenvolvimento de outra. Entretanto, no caso da periodontite, por possuir uma forte componente ambiental na progressão da doença, a randomização mendeliana pode levar a resultados inconclusivos. Neste trabalho o resultado apesar de indicar uma associação fraca esse resultado não foi significativo estatisticamente.

6- CONCLUSÃO

Não foram encontradas relações significativas entre a doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) e asma com a periodontite, que possam apoiar uma associação de causa-efeito entre essas condições alérgicas e o desenvolvimento de periodontite.

A rede de interação proteica entre doenças alérgicas (asma, febre do feno e eczema) e periodontite identificou várias proteínas interligadas, formando pares associados respectivamente a cada uma das duas condições, o que demonstra que pode haver uma correlação fisiopatológica entre ambas.

Deste modo, é importante que mais trabalhos sejam realizados para investigar o papel das proteínas interatuantes identificadas, e que estão associadas respectivamente às doenças alérgicas (asma, febre do feno e eczema) e à periodontite, apresentando potencial de pertencerem a uma via comum para o desenvolvimento de ambas as doenças.

7- BIBLIOGRAFIA

Alwarith, J., Kahleova, H., Crosby, L., Brooks, A., Brandon, L., Levin, S. M., & Barnard, N. D. (2020). The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutrition Reviews*, 78(11), 928–938. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa005>

Arbes Jr., S. J., Sever, M. L., Vaughn, B., Cohen, E. A., & Zeldin, D. C. (2006). Oral pathogens and allergic disease: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*, 118(5), 1169–1175.

Arbes, S. J., & Matsui, E. C. (2011). Can oral pathogens influence allergic disease? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1119–1127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.023>

Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016a). The Oral Microbiota. In *Microbiota of the Human Body, Advances in Experimental Medicine and Biology 902*. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>

Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016b). The Oral Microbiota. In *Microbiota of the Human Body, Advances in Experimental Medicine and Biology 902*. 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>

Barreto-Luis, A., Pino-Yanes, M., Corrales, A., Campo, P., Callero, A., Acosta-Herrera, M., Cumplido, J., Ma, S. F., Martinez-Tadeo, J., Villar, J., Garcia, J. G. N., Carrillo, T., Carracedo, Á., Blanca, M., & Flores, C. (2016). Genome-wide association study in Spanish identifies ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 9 (ADAMTS9), as a novel asthma susceptibility gene. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(3), 964–966. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.051>

Bowden, J., & Holmes, M. v. (2019). Meta - analysis and Mendelian randomization : A review. *Research Synthesis Methods*, 10, 486–496. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1346>

BRACCO, P. A. (2016). *Randomização Mendeliana : um método para estimação de efeitos causais utilizando variantes genéticas como variáveis instrumentais*.

Brightling, C. E., Bradding, P., Symon, F. A., Holgate, S. T., Wardlaw, A. J., & Pavord, I. D. (2002). Mast-Cell Infiltration of Airway Smooth Muscle in Asthma. *New England Journal of Medicine*, 346(22), 1699–1705. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012705>

Buniello, A., MacArthur, J. A. L., Cerezo, M., Harris, L. W., Hayhurst, J., Malangone, C., McMahon, A., Morales, J., Mountjoy, E., Sollis, E., Suveges, D., Vrousitou, O., Whetzel, P. L., Amode, R., Guillen, J. A., Riat, H. S., Trevanion, S. J., Hall, P., Junkins, H., ... Parkinson, H. (2019). The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1005–D1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>

Burgess, S., & Thompson, S. G. (2015). Multivariable Mendelian randomization: The use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects. *American Journal of Epidemiology*, 181(4), 251–260. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu283>

Castillo Vizueté, J. A., Sastre, J., del Cuvillo Bernal, A., Picado, C., Martínez Moragón, E., Ignacio García, J. M., Cisneros Serrano, C., Álvarez Gutiérrez, F. J., & Mullol Miret, J. (2019). Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Archivos de Bronconeumología*, 55(3), 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.09.001>

Cruz Quintana, S. M., Díaz Sjöstrom, P., Arias Socarrás, D., & Mazón Baldeón, G. M. (2017a). Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(1), 84–99.

Cruz Quintana, S. M., Díaz Sjöstrom, P., Arias Socarrás, D., & Mazón Baldeón, G. M. (2017b). Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(1), 84–99.

Davies, N. M., Holmes, M. v., & Davey Smith, G. (2018). Reading Mendelian randomisation studies: A guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ (Online)*, 362. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>

Demenaïs, F., Margaritte-Jeannin, P., Barnes, K. C., Cookson, W. O. C., Altmüller, J., Ang, W., Barr, R. G., Beaty, T. H., Becker, A. B., Beilby, J., Bisgaard, H., Bjornsdottir, U. S., Bleecker, E., Bønnelykke, K., Boomsma, D. I., Bouzigon, E., Brightling, C. E., Brossard, M., Brusselle, G. G., ... Nicolae, D. L. (2018). Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nature Genetics*, *50*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>

Elyassi Gorji, N., Nasiri, P., Malekzadeh Shafaroudi, A., & Moosazadeh, M. (2021). Comparison of dental caries (DMFT and DMFS indices) between asthmatic patients and control group in Iran: a meta-analysis. *Asthma Research and Practice*, *7*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00068-y>

Ferreira, M. A. R., Matheson, M. C., Duffy, D. L., Marks, G. B., Hui, J., le Souëf, P., Danoy, P., Baltic, S., Nyholt, D. R., Jenkins, M., Hayden, C., Willemsen, G., Ang, W., Kuokkanen, M., Beilby, J., Cheah, F., de Geus, E. J. C., Ramasamy, A., Vedantam, S., ... Kemp, A. S. (2011). Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *The Lancet*, *378*(9795), 1006–1014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60874-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60874-X)

Ferreira, M. A. R., Mathur, R., Vonk, J. M., Sz wajda, A., Brumpton, B., Granell, R., Brew, B. K., Ulle mar, V., Lu, Y., Jiang, Y., Magnusson, P. K. E., Karlsson, R., Hinds, D. A., Paternoster, L., Koppelman, G. H., & Almqvist, C. (2019). Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *American Journal of Human Genetics*, *104*(4), 665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>

Ferreira, M. A. R., Vonk, J. M., Baurecht, H., Marenholz, I., Tian, C., Hoffman, J. D., Helmer, Q., Tillander, A., Ulle mar, V., Lu, Y., Rüs chendorf, F., Hinds, D. A., Hübner, N., Weidinger, S., Magnusson, P. K. E., Jorgenson, E., Lee, Y. A., Boomsma, D. I., Karlsson, R., ... Paternoster, L. (2019). Eleven loci with new reproducible genetic associations with allergic disease risk. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *143*(2), 691–699. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.012>

Ferreira, M. A., Vonk, J. M., Baurecht, H., Marenholz, I., Tian, C., Hoffman, J. D., Helmer, Q., Tillander, A., Ulle mar, V., van Dongen, J., Lu, Y., Rüs chendorf, F.,

Esparza-Gordillo, J., Medway, C. W., Mountjoy, E., Burrows, K., Hummel, O., Grosche, S., Brumpton, B. M., ... Paternoster, L. (2017). Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nature Genetics*, 49(12), 1752–1757. <https://doi.org/10.1038/ng.3985>

Ferreira, M. K. M., Ferreira, R. de O., Castro, M. M. L., Magno, M. B., Almeida, A. P. C. P. S. C., Fagundes, N. C. F., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2019). Is there an association between asthma and periodontal disease among adults? Systematic review and meta-analysis. *Life Sciences*, 223(March), 74–87. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.005>

Gani, F., Caminati, M., Bellavia, F., Baroso, A., Faccioni, P., Pancera, P., Batani, V., & Senna, G. (2020). Oral health in asthmatic patients: a review: Asthma and its therapy may impact on oral health. In *Clinical and Molecular Allergy* (Vol. 18, Issue 1, pp. 1–8). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00137-2>

Ganji, A., Roshan, H. M., Varasteh, A., Moghadam, M., & Sankian, M. (2015). The effects of WW2/WW3 domains of Smurf2 molecule on TGF- β signaling and arginase I gene expression. *Cell Biology International*, 39(6), 690–695. <https://doi.org/10.1002/cbin.10446>

Goto, A., Yamaji, T., Sawada, N., Momozawa, Y., Kamatani, Y., Kubo, M., & Shimazu, T. (2020). Diabetes and cancer risk : A Mendelian randomization study. *International Journal of Cancer*, 146, 712–719. <https://doi.org/10.1002/ijc.32310>

Hemani, G., Zheng, J., Elsworth, B., Wade, K. H., Haberland, V., Baird, D., Laurin, C., Burgess, S., Bowden, J., Langdon, R., Tan, V. Y., Yarmolinsky, J., Shihab, H. A., Timpson, N. J., Evans, D. M., Relton, C., Martin, R. M., Davey Smith, G., Gaunt, T. R., & Haycock, P. C. (2018). *The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome*. <https://doi.org/10.7554/eLife.34408.001>

Hemani, G., Zheng, J., Elsworth, B., Wade, K. H., Haberland, V., Baird, D., Laurin, C., Burgess, S., Bowden, J., Langdon, R., Tan, V. Y., Yarmolinsky, J., Shihab, H. A., Timpson, N. J., Evans, D. M., Relton, C., Martin, R. M., Davey Smith, G., Gaunt, T. R., & Haycock, P. C. (2018). *The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome*. <https://doi.org/10.7554/eLife.34408.001>

Himes, B. E., Hunninghake, G. M., Baurley, J. W., Rafaels, N. M., Sleiman, P., Strachan, D. P., Wilk, J. B., Willis-Owen, S. A. G., Klanderman, B., Lasky-Su, J., Lazarus, R., Murphy, A. J., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Beaty, T., Mathias, R. A., Ruczinski, I., Barnes, K. C., Celedón, J. C., ... Weiss, S. T. (2009). Genome-wide Association Analysis Identifies PDE4D as an Asthma-Susceptibility Gene. *American Journal of Human Genetics*, 84(5), 581–593. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.04.006>

Hirota, T., Takahashi, A., Kubo, M., Tsunoda, T., Tomita, K., Doi, S., Fujita, K., Miyatake, A., Enomoto, T., Miyagawa, T., Adachi, M., Tanaka, H., Niimi, A., Matsumoto, H., Ito, I., Masuko, H., Sakamoto, T., Hizawa, N., Taniguchi, M., ... Tamari, M. (2011). Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nature Genetics*, 43(9), 893–896. <https://doi.org/10.1038/ng.887>

Hou, Z., Wang, Z., Tao, Y., Bai, J., Yu, B., Shen, J., Sun, H., Xiao, L., Xu, Y., Zhou, J., Wang, Z., & Geng, D. (2019). KLF2 regulates osteoblast differentiation by targeting of Runx2. *Laboratory Investigation*, 99(2), 271–280. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0149-x>

Kim, E. J., & Choi, Y. K. (2018). Allergic rhinitis and periodontitis among Korean adults: Results from a nationwide population-based study (2013-2015). *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12901-018-0062-3>

Li, X., Howard, T. D., Zheng, S. L., Haselkorn, T., Peters, S. P., Meyers, D. A., & Bleeker, E. R. (2010). Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.018>

Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77, 1298–1303. <https://doi.org/10.4103/2349-5006.135022>

Moffatt, M. F., Gut, I. G., Demenais, F., Strachan, D. P., Bouzigon, E., Heath, S., von Mutius, E., Farrall, M., Lathrop, M., & Cookson, W. O. C. M. (2010). A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *New England Journal of Medicine*, 363(13), 1211–1221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906312>

Moraschini, V., Calasans-Maia, J. de A., & Calasans-Maia, M. D. (2018). Association Between Asthma and Periodontal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, 89(4), 440–455. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170363>

Noguchi, E., Sakamoto, H., Hirota, T., Ochiai, K., Imoto, Y., Sakashita, M., Kurosaka, F., Akasawa, A., Yoshihara, S., Kanno, N., Yamada, Y., Shimojo, N., Kohno, Y., Suzuki, Y., Kang, M. J., Kwon, J. W., Hong, S. J., Inoue, K., Goto, Y. I., ... Matsumoto, K. (2011). Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genetics*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002170>

Okada, Y., Suzuki, A., Ikari, K., Terao, C., Kochi, Y., Ohmura, K., Higasa, K., Akiyama, M., Ashikawa, K., Kanai, M., Hirata, J., Suita, N., Teo, Y. Y., Xu, H., Bae, S. C., Takahashi, A., Momozawa, Y., Matsuda, K., Momohara, S., ... Yamamoto, K. (2016). Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Human Genetics*, 99(2), 366–374. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.019>

Phillips, M. C. (2018). Is ABCA1 a lipid transfer protein? In *Journal of Lipid Research* (Vol. 59, Issue 5, pp. 749–763). American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. <https://doi.org/10.1194/jlr.R082313>

Quan, Y., Zhang, Q., Chen, M., Wu, H., Ou, J., Shen, Y., Li, K., Xun, G., Zhao, J., Hu, Z., Xia, K., & Guo, H. (2020). Genotype and Phenotype Correlations for TBL1XR1 in Neurodevelopmental Disorders. *Journal of Molecular Neuroscience*, 70(12), 2085–2092. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01615-7>

Ramasamy, A., Kuokkanen, M., Vedantam, S., Gajdos, Z. K., Couto Alves, A., Lyon, H. N., Ferreira, M. A. R., Strachan, D. P., Zhao, J. H., Abramson, M. J., Brown, M. A., Coin, L., Dharmage, S. C., Duffy, D. L., Haahtela, T., Heath, A. C., Janson, C., Kähönen, M., Khaw, K. T., ... Hirschhorn, J. N. (2012). Genome-Wide Association Studies of Asthma in Population-Based Cohorts Confirm Known and Suggested Loci and Identify an Additional Association near HLA. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044008>

Rosalin Hongsathavijl , Yosvimol Kuphasuk1, K. R. (2017). Effectiveness of platelet-rich fibrin in the management of pain and delayed wound healing. *European Journal of Dentistry*, 11(4), 192–195. <https://doi.org/10.4103/ejd.ejd>

Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2021). The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D605–D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>

Trajanoska, K., & Rivadeneira, F. (2018). Using Mendelian Randomization to Decipher Mechanisms of Bone Disease. *Current Osteoporosis Reports*, 16(5), 531–540. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0467-3>

VanderWeele, T. J., Tchetgen Tchetgen, E. J., Cornelis, M., & Kraft, P. (2014). Methodological challenges in Mendelian randomization. *Epidemiology*, 25(3), 427–435. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000081>

Wee, J. H., Min, C., Park, M. W., Park, I. S., Park, B., & Choi, H. G. (2020). Energy-drink consumption is associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *European Journal of Clinical Nutrition*, 0(June). <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00812-2>

Wee, J. H., Yoo, D. M., Byun, S. H., Lee, H. J., Park, B., Park, M. W., & Choi, H. G. (2020). Subjective oral health status in an adult Korean population with asthma or allergic rhinitis. *Medicine*, 99(43), e22967. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022967>

8- ANEXOS

Anexo I: Comandos R usados no cálculo da randomização mendeliana para relação entre asma com periodontite

```
library(TwoSampleMR)
ao <- available_outcomes()
library(MRInstruments)
data(gwas_catalog)

gwas_catalog_subset <- subset(gwas_catalog, Phenotype %in% c('Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)') &
SNP %in% c('rs10033073', 'rs10068717', 'rs10174949', 'rs10414065', 'rs10486391', 'rs1048990', 'rs10519067', 'rs1057
258', 'rs1059513', 'rs1064213', 'rs10663129', 'rs10760123', 'rs10865050', 'rs10876864', 'rs10883723', 'rs10910095', 'rs1
0947428', 'rs1102705', 'rs11117858', 'rs11169225', 'rs111914382', 'rs11204896', 'rs11236814', 'rs112401631', 'rs11255
753', 'rs11255968', 'rs1143633', 'rs11464691', 'rs11644510', 'rs11652139', 'rs12045923', 'rs12123821', 'rs12365699', 'rs
12413578', 'rs12440045', 'rs12470864', 'rs12551834', 'rs12596613', 'rs13088318', 'rs13153019', 'rs13384448', 'rs13403
656', 'rs1444789', 'rs144829310', 'rs150254607', 'rs151233', 'rs16903574', 'rs16922576', 'rs17137937', 'rs17607589', 'rs
17664743', 'rs1814576', 'rs1837253', 'rs2025758', 'rs2030030', 'rs2070901', 'rs2104047', 'rs2134814', 'rs2228145', 'rs22
7275', 'rs231970', 'rs250308', 'rs2507978', 'rs2726040', 'rs2766678', 'rs27741', 'rs2854001', 'rs28895016', 'rs2893907', '
rs2910162', 'rs2988277', 'rs301806', 'rs3091307', 'rs3097670', 'rs34004019', 'rs34290285', 'rs343478', 'rs3540', 'rs3546
9349', 'rs3749833', 'rs3787184', 'rs4090390', 'rs4145717', 'rs4236540', 'rs4296977', 'rs4523932', 'rs4574025', 'rs467160
1', 'rs4747846', 'rs479844', 'rs4801001', 'rs4821544', 'rs4848612', 'rs4943794', 'rs5029937', 'rs519973', 'rs55646091', 'r
s55726902', 'rs56129466', 'rs56375023', 'rs5743618', 'rs5756391', 'rs5758343', 'rs59593577', 'rs6011033', 'rs60946162',
'rs61192126', 'rs61816761', 'rs61839660', 'rs63406760', 'rs6461503', 'rs6489785', 'rs6594499', 'rs6776757', 'rs686950
2', 'rs6909158', 'rs6977955', 'rs697852', 'rs6990534', 'rs7092926', 'rs7130753', 'rs71368508', 'rs7137828', 'rs72033857',
'rs7207591', 'rs7214661', 'rs72782676', 'rs73078636', 'rs73205303', 'rs740474', 'rs74847330', 'rs7512552', 'rs75539558',
'rs75557865', 'rs7562', 'rs760805', 'rs76081789', 'rs76167968', 'rs7714574', 'rs7717955', 'rs7824394', 'rs7925585', 'rs7
936323', 'rs80064395', 'rs8045689', 'rs8056890', 'rs848', 'rs921650', 'rs9259819', 'rs9323612', 'rs9372120', 'rs9383820',
'rs9397706', 'rs9573092', 'rs9889262', 'rs9989163'))

exposure_dat <- format_data(gwas_catalog_subset)
exposure_dat <- clump_data(exposure_dat)

outcome_dat <- extract_outcome_data(exposure_dat$SNP, c('bbj-a-142'), proxies = 1, rsq = 0.8, align_alleles = 1, pal
indromes = 1, maf_threshold = 0.3)

dat <- harmonise_data(exposure_dat, outcome_dat, action = 3)

mr_results <- mr(dat)
```

Anexo II: Comandos R usados no cálculo da randomização mendeliana para relação entre doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) com a periodontite

```
library(TwoSampleMR)
ao <- available_outcomes()
library(MRInstruments)
data(gwas_catalog)

gwas_catalog_subset <- subset(gwas_catalog, Phenotype %in% c('Asthma') & SNP %in% c('rs10141207', 'rs1015846
7', 'rs10187276', 'rs10233459', 'rs10413947', 'rs10455025', 'rs10508372', 'rs1059513', 'rs1064713', 'rs10667251', 'rs106
99671', 'rs10795672', 'rs10836538', 'rs10924970', 'rs10951405', 'rs10957979', 'rs10995245', 'rs1102705', 'rs11065979',
'rs11071558', 'rs11071559', 'rs11088309', 'rs11121240', 'rs111789468', 'rs11236797', 'rs112401631', 'rs11255504', 'rs1
13010607', 'rs113092121', 'rs114444221', 'rs115045402', 'rs115468973', 'rs115664621', 'rs116189786', 'rs117097909',
'rs11715524', 'rs11742240', 'rs117683492', 'rs117710327', 'rs12023876', 'rs12123821', 'rs1233578', 'rs12365699', 'rs12
413578', 'rs12470864', 'rs12521260', 'rs12531500', 'rs12543811', 'rs12634582', 'rs12722502', 'rs12935657', 'rs1295258
```

```

1', 'rs1295686', 'rs12964116', 'rs12965763', 'rs13277355', 'rs13408661', 'rs1342326', 'rs139088362', 'rs140522418', 'rs1420101', 'rs143326447', 'rs146618240', 'rs149317277', 'rs1588265', 'rs1612986', 'rs1617333', 'rs1655558', 'rs1663687', 'rs167769', 'rs1684466', 'rs16903574', 'rs16989837', 'rs1701704', 'rs17103286', 'rs17144046', 'rs17293632', 'rs174535', 'rs17454584', 'rs17637472', 'rs17668708', 'rs1775554', 'rs17806299', 'rs1784775', 'rs1806656', 'rs1837253', 'rs1861245', 'rs188074962', 'rs1885013', 'rs1887704', 'rs1893380', 'rs1898671', 'rs190438685', 'rs201184533', 'rs201413617', 'rs2033784', 'rs204993', 'rs2052690', 'rs20541', 'rs2056625', 'rs2066844', 'rs2069408', 'rs2070901', 'rs2073617', 'rs2073643', 'rs2155219', 'rs2221641', 'rs2244012', 'rs2284033', 'rs2299012', 'rs2305479', 'rs2305480', 'rs2325291', 'rs2352521', 'rs2381712', 'rs2428494', 'rs2544026', 'rs2589561', 'rs2596464', 'rs2738783', 'rs274943', 'rs2766667', 'rs28415845', 'rs2844510', 'rs28522747', 'rs2855812', 'rs28635831', 'rs28798705', 'rs2918302', 'rs2952156', 'rs301816', 'rs3019885', 'rs3024655', 'rs3116989', 'rs3117098', 'rs3122929', 'rs3129890', 'rs3129943', 'rs3190923', 'rs340934', 'rs34290285', 'rs34445740', 'rs35204956', 'rs35441874', 'rs35570272', 'rs3749833', 'rs3758697', 'rs3763309', 'rs3771166', 'rs3771180', 'rs3785356', 'rs3805236', 'rs3856439', 'rs3894194', 'rs404860', 'rs4129267', 'rs4491851', 'rs449454', 'rs45613035', 'rs4722758', 'rs4771332', 'rs4795399', 'rs479844', 'rs4845604', 'rs4938096', 'rs540485182', 'rs541559418', 'rs545366210', 'rs55646091', 'rs55661102', 'rs55743914', 'rs56308324', 'rs5743618', 'rs5758364', 'rs57585717', 'rs58521088', 'rs5953283', 'rs60227565', 'rs6084352', 'rs61816761', 'rs62296577', 'rs62322662', 'rs62408233', 'rs62557312', 'rs62623446', 'rs6594499', 'rs6694672', 'rs67551275', 'rs6755248', 'rs68666614', 'rs6893213', 'rs6894249', 'rs6927172', 'rs6954667', 'rs705700', 'rs7099257', 'rs7130588', 'rs7183955', 'rs7216389', 'rs72508457', 'rs72743461', 'rs72823641', 'rs7302200', 'rs74180212', 'rs744910', 'rs75380949', 'rs7625643', 'rs7626218', 'rs7686660', 'rs7705042', 'rs7734635', 'rs7775228', 'rs7848215', 'rs78545931', 'rs7922491', 'rs7927894', 'rs7936312', 'rs8067124', 'rs850637', 'rs9268516', 'rs9272346', 'rs9273123', 'rs9273349', 'rs9275698', 'rs9372120', 'rs943451', 'rs9500927', 'rs9860547', 'rs9866261', 'rs987870', 'rs9893132', 'rs9895436', 'rs992969'))

```

```

exposure_dat <- format_data(gwas_catalog_subset)

```

```

exposure_dat <- clump_data(exposure_dat)

```

```

outcome_dat <- extract_outcome_data(exposure_dat$SNP, c('bbj-a-142'), proxies = 1, rsq = 0.8, align_alleles = 1, palindromes = 1, maf_threshold = 0.3)

```

```

dat <- harmonise_data(exposure_dat, outcome_dat, action = 3)

```

```

mr_results <- mr(dat)

```

Anexo III: SNPs associados a periodontite

SNP	p-value	OR	CI	Gene mapeado	Característica	PubMed ID
rs1156327-?	3 x 10 ⁻¹⁰	-	[1-1.9]	LINC02858	periodontite	26962152
rs3811273-?	2 x 10 ⁻⁹	-	[0.83-1.61]	TRAV36DV7 TRAV37	periodontite	26962152
rs17184007-?	7 x 10 ⁻⁹	-	[0.9-1.8]	GGTA2P RAB11AP2	periodontite	26962152
rs1633266-?	3 x 10 ⁻⁸	-	[0.6-1.26]	IFI16	periodontite	26962152
rs17718700-?	5 x 10 ⁻⁸	-	[0.79-1.65]	RBMS3	periodontite	26962152
rs9557237-?	1 x 10 ⁻⁸	-	[0.86-1.8]	TM9SF2	periodontite	26962152
rs4074082-?	2 x 10 ⁻⁸	-	[0.35-0.75]	C10TNF7-AS1	periodontite	26962152
rs9772881-?	3 x 10 ⁻⁸	-	[0.3-0.62]	MIR1302-7	periodontite	26962152
rs10232172-?	2 x 10 ⁻⁸	-	[0.29-0.61]	NXPH1	periodontite	26962152
rs7135417-?	1 x 10 ⁻⁹	-	[0.3-0.58]	LINC02411	periodontite	26962152
rs904310-?	4 x 10 ⁻⁸	-	[0.25-0.53]	SNRPN	periodontite	26962152
rs6488099-?	1 x 10 ⁻⁸	-	[0.19-0.39]	PKP2	periodontite	26962152

Anexo IV: SNPs usados na análise da doença alérgica e da asma.

SNP	p-value	OR	CI	Gene mapeado	Característica	PubMed ID
rs1348135-C	9 x 10 ⁻⁶	1.754386	-	-	Asma	29273806
rs10773588-G	5 x 10 ⁻⁶	1.6949153	-	NLRP9P1, TMEM132D	Asma	29273806
rs10157802-G	7 x 10 ⁻⁶	1.2820514	-	LINC02238	Asma	29273806
rs4268898-C	2 x 10 ⁻⁷	1.2658228	-	ITSN2	Asma	29273806
rs9870718-C	9 x 10 ⁻⁶	1.2345679	-	RFC3P1	Asma	29273806
rs10141207-A	4 x 10 ⁻⁶	1.24	[1.13-1.36]	KIAA1143P1, RNU6-8	Asma	29273806
rs10924970-C	3 x 10 ⁻⁶	1.25	[1.14-1.37]	ARID4B	Asma	29273806
rs992969-A	7 x 10 ⁻²⁰	1.1627907	[1.14-1.2]	IL33, GTF3AP1	Asma	29273806

rs2952156-A	2 x 10 ⁻³⁰	1.1494253	[1.12-1.19]	<u>ERBB2</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs20541-A	5 x 10 ⁻¹⁶	1.1235955	[1.09-1.15]	<u>TH2LCRR, IL13</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs11071558-A	1 x 10 ⁻⁹	1.1235955	[1.09-1.16]	<u>RORA</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2325291-G	2 x 10 ⁻¹²	1.098901	[1.06-1.12]	<u>BACH2</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2589561-A	4 x 10 ⁻⁹	1.098901	[1.06-1.14]	<u>LINC02676</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs17806299-G	3 x 10 ⁻¹⁰	1.098901	[1.06-1.14]	<u>CLEC16A</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs12543811-G	1 x 10 ⁻¹⁰	1.0869565	[1.05-1.11]	<u>RNU6-1213P</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs167769-T	4 x 10 ⁻⁹	1.08	[1.05-1.11]	<u>STAT6</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs17637472-A	7 x 10 ⁻⁹	1.08	[1.05-1.11]	<u>ZNF652, PHB</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2825968-T	6 x 10 ⁻⁶	1.4492754	-	-	Asma	<u>29273806</u>
rs2073617-A	5 x 10 ⁻⁶	1.46	[1.24-1.71]	<u>RNU6-12P, TNFRSF11B</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs12521260-T	3 x 10 ⁻⁶	1.52	[1.27-1.81]	<u>GDNF-AS1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs7927894-T	2 x 10 ⁻¹⁴	1.1	[1.08-1.13]	<u>EMSY, LINC02757</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2033784-G	7 x 10 ⁻¹⁵	1.1	[1.08-1.13]	<u>SMAD3</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs1420101-T	4 x 10 ⁻²¹	1.12	[1.09-1.15]	<u>IL18R1, IL1RL1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs10455025-C	9 x 10 ⁻²⁶	1.15	[1.12-1.18]	<u>TSLP</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs9272346-A	6 x 10 ⁻²⁴	1.16	[1.12-1.19]	<u>HLA-DQA1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs4129267-C	8 x 10 ⁻⁷	-	-	<u>IL6R</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs4938096-T	1 x 10 ⁻⁶	1.3	[1.17-1.44]	<u>NNMT, C11orf71</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs16989837-T	3 x 10 ⁻⁶	1.39	[1.21-1.60]	<u>SEMG2, SLPI</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs10233459-G	4 x 10 ⁻⁶	1.57	[1.30-1.91]	<u>GLI3</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs1122396-G	2 x 10 ⁻⁶	1.3157895	-	<u>TMEM9</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs10951405-T	3 x 10 ⁻⁶	1.44	[1.24-1.68]	<u>BMPER</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs3758697-A	2 x 10 ⁻⁶	1.33	[1.18-1.50]	<u>ARHGAP42</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs6084352-G	7 x 10 ⁻⁶	1.31	[1.16-1.47]	<u>C20orf194</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs12542922-A	2 x 10 ⁻⁶	1.6393442	-	<u>LINC00536</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs7705042-A	8 x 10 ⁻⁹	1.09	[1.06-1.12]	<u>NDFIP1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs1233578-G	6 x 10 ⁻⁷	1.09	[1.05-1.12]	<u>NOP56P1, RPSAP2</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs12634582-C	9 x 10 ⁻⁶	1.26	[1.14-1.40]	<u>THRB</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2855812-T	9 x 10 ⁻¹²	1.1	[1.07-1.13]	<u>MICB</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2352521-T	5 x 10 ⁻⁶	1.66	[1.33-2.06]	<u>ADGRL4</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs6694672-G	9 x 10 ⁻⁶	2.13	[1.52-2.97]	<u>CFHR5, CFHR2</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2596464-C	2 x 10 ⁻¹³	-	[0.07-0.11]	<u>LINC01149</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs1663687-A	2 x 10 ⁻¹⁰	-	[0.06-0.1]	<u>LINC02676</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs10957979-G	2 x 10 ⁻⁸	-	[0.05-0.09]	<u>RNU6-1213P</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs17806299-A	2 x 10 ⁻¹⁰	-	[0.061-0.139]	<u>CLEC16A</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs3771180-T	2 x 10 ⁻²⁰	-	[0.13-0.21]	<u>IL1RL1, IL18R1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs10455025-C	2 x 10 ⁻²⁵	-	[0.12-0.16]	<u>TSLP</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs20541-G	1 x 10 ⁻¹⁴	-	[0.081-0.159]	<u>TH2LCRR, IL13</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs9272346-A	2 x 10 ⁻²⁸	-	[0.13-0.17]	<u>HLA-DQA1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs992969-A	4 x 10 ⁻²⁹	1.1764705	[1.14-1.22]	<u>IL33, GTF3AP1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2155219-T	3 x 10 ⁻¹⁵	-	[0.09-0.13]	<u>EMSY, LINC02757</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs11071558-G	8 x 10 ⁻¹¹	-	[0.081-0.159]	<u>RORA</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs17293632-T	9 x 10 ⁻¹⁶	-	[0.1-0.14]	<u>SMAD3</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2305479-T	3 x 10 ⁻²⁴	-	[0.19-0.27]	<u>GSDMB</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2855812-T	3 x 10 ⁻¹⁰	-	[0.07-0.11]	<u>MICB</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2844510-T	2 x 10 ⁻⁶	-	[0.051-0.129]	<u>LINC01149</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs1420101-T	9 x 10 ⁻²⁰	-	[0.1-0.14]	<u>IL18R1, IL1RL1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs6893213-T	8 x 10 ⁻¹¹	-	[0.11-0.19]	<u>BCLAF1P1, SLC25A46</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs6894249-G	2 x 10 ⁻¹¹	-	[0.07-0.11]	<u>IRF1-AS1, IRF1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs3763309-A	1 x 10 ⁻¹⁸	-	[0.091-0.169]	<u>HLA-DRA, TSBP1-AS1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs7705042-A	9 x 10 ⁻¹⁰	-	[0.06-0.1]	<u>NDFIP1</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs1233578-G	5 x 10 ⁻⁹	-	[0.061-0.139]	<u>NOP56P1, RPSAP2</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs2325291-A	9 x 10 ⁻¹³	-	[0.08-0.12]	<u>BACH2</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs167769-T	6 x 10 ⁻⁹	-	[0.06-0.1]	<u>STAT6</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs17637472-A	3 x 10 ⁻⁹	-	[0.06-0.1]	<u>ZNF652, PHB</u>	Asma	<u>29273806</u>
rs9866261-G	1 x 10 ⁻⁷	-	[1.26-1.66]	<u>ADAMTS9</u>	Asma	<u>26620591</u>
rs10197862-?	2 x 10 ⁻⁶	-	[NR]	<u>IL18R1, IL1RL1</u>	Asma	<u>26620591</u>

rs12965763-A	1 x 10-8	1.048	[1.03-1.06]	<u>POLI</u>	Asma	GCST007798
rs12964116-G	1 x 10-6	1.092	[1.06-1.13]	<u>SERPINB7</u>	Asma	GCST007798
rs2918302-A	9 x 10-7	1.047	[1.03-1.06]	<u>NFILZ</u>	Asma	GCST007798
rs10413947-G	1 x 10-8	1.045	[1.03-1.06]	<u>BOLA3P2, MUC16</u>	Asma	GCST007798
rs117710327-C	1 x 10-27	1.162	[1.13-1.19]	<u>CEBPA, SLC7A10</u>	Asma	GCST007798
rs2766667-T	5 x 10-10	1.049	[1.03-1.06]	<u>ZNF217, Y RNA</u>	Asma	GCST007798
rs2738783-G	2 x 10-7	1.045	[1.03-1.06]	<u>RTEL1-TNFRSF6B, RTEL1</u>	Asma	GCST007798
rs11088309-G	2 x 10-15	1.08	[1.06-1.1]	<u>RUNX1</u>	Asma	GCST007798
rs5758364-A	1 x 10-10	1.055	[1.04-1.07]	<u>PHF5A, ACO2</u>	Asma	GCST007798
rs850637-G	6 x 10-12	1.04	[1.03-1.05]	<u>TMSB4X, FAM9C</u>	Asma	GCST007798
rs5953283-A	7 x 10-11	1.038	[1.03-1.05]	<u>PPP1R3F</u>	Asma	GCST007798
rs6866614-G	4 x 10-25	1.074	[1.06-1.09]	<u>IRF1, IRF1-AS1</u>	Asma	GCST007798
rs3749833-C	3 x 10-26	1.085	[1.07-1.1]	<u>IRF1, IRF1-AS1</u>	Asma	GCST007798
rs2299012-C	7 x 10-32	1.106	[1.09-1.12]	<u>RAD50</u>	Asma	GCST007798
rs113010607-C	3 x 10-13	1.095	[1.07-1.12]	<u>SEPTIN8</u>	Asma	GCST007798
rs10699671-AAGG	2 x 10-16	1.059	[1.05-1.07]	<u>NDFIP1</u>	Asma	GCST007798
rs449454-G	1 x 10-16	1.059	[1.05-1.07]	<u>NDFIP1</u>	Asma	GCST007798
rs114444221-A	9 x 10-16	1.134	[1.1-1.17]	<u>HLA-B, LINC02571</u>	Asma	GCST007798
rs2428494-A	2 x 10-60	1.118	[1.1-1.13]	<u>HLA-B</u>	Asma	GCST007798
rs3190923-G	9 x 10-22	1.129	[1.1-1.15]	<u>HLA-B</u>	Asma	GCST007798
rs115664621-G	8 x 10-35	1.223	[1.19-1.25]	<u>HLA-DRB5, HLA-DRB9</u>	Asma	GCST007798
rs146618240-A	1 x 10-22	1.072	[1.06-1.09]	<u>HLA-DRB5, HLA-DRB9</u>	Asma	GCST007798
rs72508457-G	5 x 10-24	1.09	[1.07-1.11]	<u>HLA-DRB5</u>	Asma	GCST007798
rs139088362-A	4 x 10-12	1.185	[1.14-1.23]	<u>HLA-DRB1, HLA-DRB6</u>	Asma	GCST007798
rs75380949-T	4 x 10-33	1.208	[1.18-1.24]	<u>HLA-DRB1, HLA-DRB6</u>	Asma	GCST007798
rs115468973-T	3 x 10-23	1.267	[1.22-1.31]	<u>HLA-DRB6, HLA-DRB1</u>	Asma	GCST007798
rs1064713-A	1 x 10-25	1.205	[1.17-1.24]	<u>HLA-DRB1</u>	Asma	GCST007798
rs545366210-C	2 x 10-29	1.316	[1.27-1.36]	<u>HLA-DRB1</u>	Asma	GCST007798
rs116189786-A	5 x 10-33	1.26	[1.22-1.3]	<u>HLA-DRB1, HLA-DQA1</u>	Asma	GCST007798
rs28383454-T	2 x 10-116	1.177	[1.16-1.19]	<u>HLA-DQA1</u>	Asma	GCST007798
rs9273123-A	4 x 10-105	1.187	[1.17-1.2]	<u>HLA-DQA1</u>	Asma	GCST007798
rs28798705-A	6 x 10-104	1.179	[1.16-1.19]	<u>HLA-DQB1, HLA-DQA1</u>	Asma	GCST007798
rs201184533-C	9 x 10-17	1.263	[1.21-1.32]	<u>HLA-DQB1</u>	Asma	GCST007798
rs111789468-T	4 x 10-6	1.082	[1.05-1.12]	<u>HLA-DPA1</u>	Asma	GCST007798
rs3116989-G	4 x 10-14	1.078	[1.06-1.1]	<u>HLA-DPA3</u>	Asma	GCST007798
rs28522747-A	8 x 10-9	1.062	[1.04-1.08]	<u>SCUBE3, TCP11</u>	Asma	GCST007798
rs6755248-G	1 x 10-6	1.034	[1.02-1.05]	<u>AP1S3</u>	Asma	GCST007798
rs10187276-T	3 x 10-7	1.041	[1.03-1.06]	<u>SNRPGP8, CCL20</u>	Asma	GCST007798
rs34290285-G	9 x 10-52	1.124	[1.11-1.14]	<u>D2HGDH</u>	Asma	GCST007798
rs35570272-T	3 x 10-20	1.066	[1.05-1.08]	<u>GLB1</u>	Asma	GCST007798
rs4491851-A	3 x 10-19	1.063	[1.05-1.08]	<u>GLB1</u>	Asma	GCST007798
rs1806656-C	7 x 10-9	1.043	[1.03-1.06]	<u>ILDR1</u>	Asma	GCST007798
rs7625643-G	3 x 10-8	1.039	[1.03-1.05]	<u>ZBTB38</u>	Asma	GCST007798
rs62296577-C	9 x 10-14	1.055	[1.04-1.07]	<u>TBL1XR1</u>	Asma	GCST007798
rs7626218-A	5 x 10-15	1.056	[1.04-1.07]	<u>TBL1XR1</u>	Asma	GCST007798
rs9860547-A	6 x 10-17	1.059	[1.05-1.07]	<u>LPP</u>	Asma	GCST007798
rs55661102-A	9 x 10-13	1.067	[1.05-1.08]	<u>LPP</u>	Asma	GCST007798
rs11715524-A	4 x 10-10	1.044	[1.03-1.06]	<u>TFRC</u>	Asma	GCST007798
rs1684466-G	9 x 10-13	1.053	[1.04-1.07]	<u>LINC01063</u>	Asma	GCST007798
rs5743618-C	2 x 10-31	1.097	[1.08-1.11]	<u>TLR1</u>	Asma	GCST007798
rs190438685-T	3 x 10-7	1.156	[1.1-1.21]	<u>RFC1, RNU6-887P</u>	Asma	GCST007798
rs45613035-C	6 x 10-19	1.107	[1.09-1.13]	<u>KIAA1109</u>	Asma	GCST007798
rs17454584-G	2 x 10-21	1.082	[1.07-1.1]	<u>IL2, ADAD1</u>	Asma	GCST007798
rs62322662-G	2 x 10-18	1.119	[1.09-1.14]	<u>IL2, ADAD1</u>	Asma	GCST007798
rs16903574-G	9 x 10-13	1.098	[1.07-1.12]	<u>OTULINL</u>	Asma	GCST007798
rs11742240-G	2 x 10-13	1.057	[1.04-1.07]	<u>IL7R, CAPSL</u>	Asma	GCST007798
rs7734635-G	2 x 10-29	1.111	[1.09-1.13]	<u>SLC25A46</u>	Asma	GCST007798
rs540485182-CA	2 x 10-29	1.112	[1.09-1.13]	<u>SLC25A46</u>	Asma	GCST007798
rs1837253-C	1 x 10-41	1.11	[1.09-1.13]	<u>TSLP</u>	Asma	GCST007798
rs1898671-T	1 x 10-38	1.097	[1.08-1.11]	<u>TSLP</u>	Asma	GCST007798
rs6594499-C	6 x 10-37	1.09	[1.08-1.1]	<u>WDR36, RPS3AP21</u>	Asma	GCST007798
rs301816-A	1 x 10-12	1.05	[1.04-1.06]	<u>RERE</u>	Asma	GCST007798
rs11121240-T	2 x 10-9	1.042	[1.03-1.06]	<u>RERE</u>	Asma	GCST007798
rs67551275-T	6 x 10-11	1.046	[1.03-1.06]	<u>SPSB1</u>	Asma	GCST007798

rs541559418-A	2 x 10-10	1.215	[1.15-1.28]	<u>TDRKH</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs4845604-G	3 x 10-14	1.077	[1.06-1.1]	<u>RORC</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs115045402-A	2 x 10-20	1.249	[1.2-1.3]	<u>SPTLC1P4, S100A11</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12123821-T	4 x 10-24	1.177	[1.15-1.21]	<u>FLG-AS1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs61816761-A	1 x 10-30	1.323	[1.28-1.37]	<u>FLG, FLG-AS1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2070901-T	9 x 10-12	1.054	[1.04-1.07]	<u>FCER1G</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2056625-G	5 x 10-21	1.067	[1.05-1.08]	<u>CD247</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1617333-A	2 x 10-19	1.065	[1.05-1.08]	<u>CD247</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1102705-G	1 x 10-7	1.066	[1.04-1.09]	<u>FASLG, SLC25A38P1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs10158467-G	7 x 10-12	1.053	[1.04-1.07]	<u>GOT2P2, TNFSF4</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs17668708-C	4 x 10-10	1.071	[1.05-1.09]	<u>PTPRC</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12023876-G	9 x 10-11	1.048	[1.03-1.06]	<u>ADORA1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs3856439-C	5 x 10-19	1.066	[1.05-1.08]	<u>LINC00299</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs74180212-G	1 x 10-19	1.067	[1.05-1.08]	<u>IL1R1-AS1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs78545931-A	2 x 10-28	1.235	[1.2-1.27]	<u>IL1RL1, FAM183DP</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs60227565-G	5 x 10-71	1.195	[1.18-1.21]	<u>FAM183DP, IL1RL1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12470864-A	2 x 10-56	1.117	[1.1-1.13]	<u>IL1RL1, FAM183DP</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs72823641-T	5 x 10-76	1.196	[1.18-1.22]	<u>IL1RL1, IL18R1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1861245-C	1 x 10-52	1.117	[1.1-1.13]	<u>IL18R1, IL1RL1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs143326447-C	4 x 10-7	1.055	[1.04-1.07]	<u>MIR4435-2HG, SOCAR</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2381712-G	9 x 10-7	1.034	[1.02-1.05]	<u>RPL6P5</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1775554-A	2 x 10-46	1.103	[1.09-1.12]	<u>LINC02676</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1612986-C	2 x 10-40	1.124	[1.11-1.14]	-	Asma	<u>GCST007798</u>
rs10995245-A	1 x 10-8	1.042	[1.03-1.06]	-	Asma	<u>GCST007798</u>
rs113092121- TTCTC	1 x 10-12	1.05	[1.04-1.06]	<u>KIF11</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs28415845-C	4 x 10-12	1.053	[1.04-1.07]	<u>MUC2, MUC5AC</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2052690-T	1 x 10-7	1.041	[1.03-1.05]	<u>IRAG1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs10836538-G	6 x 10-12	1.05	[1.04-1.06]	<u>PRR5L</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs174535-T	7 x 10-12	1.05	[1.04-1.06]	<u>TMEM258, MYRF</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs479844-G	3 x 10-14	1.053	[1.04-1.07]	<u>AP5B1, OVOL1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs7936312-T	3 x 10-64	1.122	[1.11-1.14]	<u>LINC02757, EMSY</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs55646091-A	9 x 10-42	1.24	[1.21-1.27]	<u>LINC02757, EMSY</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs11236797-A	6 x 10-62	1.12	[1.11-1.13]	<u>EMSY, LINC02757</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1784775-C	2 x 10-9	1.046	[1.03-1.06]	<u>SIK2, LAYN</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12365699-G	7 x 10-12	1.064	[1.05-1.08]	<u>CXCR5, Y RNA</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs140522418-G	3 x 10-8	1.051	[1.03-1.07]	<u>LINC02098</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2544026-T	9 x 10-8	1.043	[1.03-1.06]	<u>HDAC7</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs62623446-T	2 x 10-9	1.082	[1.06-1.11]	<u>TESPA1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs705700-C	4 x 10-23	1.07	[1.06-1.08]	<u>RAB5B</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs7302200-A	8 x 10-25	1.077	[1.06-1.09]	<u>ERBB3, RPS26</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1059513-T	6 x 10-28	1.127	[1.11-1.15]	<u>STAT6</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs3122929-T	8 x 10-34	1.088	[1.07-1.1]	<u>STAT6</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs11065979-C	3 x 10-7	1.036	[1.02-1.05]	<u>BRAP, ATXN2-AS</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs188074962-G	6 x 10-11	1.048	[1.03-1.06]	<u>RPL12P33, HNF1A-AS1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs28635831-A	1 x 10-7	1.039	[1.03-1.05]	<u>COG6</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1887704-G	3 x 10-17	1.063	[1.05-1.08]	<u>UBAC2</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs4771332-C	5 x 10-18	1.066	[1.05-1.08]	<u>CCR12P, TM9SF2</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs17103286-G	1 x 10-9	1.042	[1.03-1.06]	<u>NFKBIA, DNAJC8P1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1885013-G	3 x 10-13	1.056	[1.04-1.07]	<u>RAD51B</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1655558-G	8 x 10-12	1.048	[1.03-1.06]	<u>ITPKA</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs7183955-A	2 x 10-21	1.086	[1.07-1.1]	<u>RORA</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs11071559-C	4 x 10-24	1.107	[1.09-1.13]	<u>RORA</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs117683492-A	1 x 10-8	1.156	[1.11-1.21]	<u>SMAD3</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs72743461-A	3 x 10-46	1.121	[1.11-1.14]	<u>SMAD3</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs34445740-C	5 x 10-19	1.069	[1.06-1.08]	<u>SMAD3</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs35441874-T	4 x 10-34	1.1	[1.08-1.12]	<u>CLEC16A</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12935657-G	7 x 10-34	1.1	[1.08-1.12]	<u>CLEC16A</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs3785356-T	3 x 10-14	1.058	[1.04-1.07]	<u>IL4R</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs3024655-G	4 x 10-20	1.139	[1.11-1.17]	<u>IL4R</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2066844-T	6 x 10-9	1.098	[1.07-1.13]	<u>NOD2</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs4795399-T	1 x 10-45	1.101	[1.09-1.11]	<u>GSDMB</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs117097909-A	2 x 10-17	1.135	[1.11-1.16]	<u>GSDMB</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs201413617-C	2 x 10-7	1.134	[1.09-1.18]	<u>GSDMB</u>	Asma	<u>GCST007798</u>

rs9893132-G	4 x 10-10	1.045	[1.03-1.06]	<u>CCR7, SMARCE1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs112401631-A	2 x 10-20	1.254	[1.21-1.3]	<u>SMARCE1, CCR7</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs8067124-T	5 x 10-17	1.249	[1.2-1.3]	<u>KRT223P, KRT24</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs9895436-A	6 x 10-7	1.035	[1.02-1.05]	<u>ARHGAP27, RNA5SP443</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs56308324-T	1 x 10-9	1.063	[1.04-1.08]	<u>TBX21</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12952581-A	7 x 10-16	1.059	[1.05-1.07]	<u>PHB, ZNF652</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs10667251-A	1 x 10-14	1.055	[1.04-1.07]	<u>PHB, ZNF652</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs1893380-C	6 x 10-8	1.038	[1.02-1.05]	<u>SMAD4, SRSF10P1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs62408233-G	1 x 10-28	1.082	[1.07-1.1]	<u>BACH2</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs58521088-A	7 x 10-29	1.082	[1.07-1.1]	<u>BACH2</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs9372120-G	1 x 10-6	1.042	[1.03-1.06]	<u>ATG5</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs55743914-T	7 x 10-15	1.064	[1.05-1.08]	<u>PTPRK</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs6927172-C	2 x 10-10	1.053	[1.04-1.07]	<u>LINC02539</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs149317277-G	1 x 10-12	1.051	[1.04-1.06]	<u>ITGB8</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12531500-A	2 x 10-15	1.056	[1.04-1.07]	<u>ITGB8, EEF1A1P27</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs6954667-A	3 x 10-6	1.035	[1.02-1.05]	<u>IL6, MTCYBP42</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs57585717-A	2 x 10-13	1.08	[1.06-1.1]	<u>JAZF1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs4722758-G	6 x 10-18	1.076	[1.06-1.09]	<u>JAZF1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs2221641-C	3 x 10-24	1.073	[1.06-1.09]	<u>RNU6-1213P</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs35204956-T	6 x 10-24	1.073	[1.06-1.09]	<u>RNU6-1213P</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs13277355-A	2 x 10-11	1.052	[1.04-1.07]	<u>PVT1, MYC</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs62557312-C	3 x 10-43	1.13	[1.11-1.15]	<u>RANBP6</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs340934-T	5 x 10-41	1.122	[1.1-1.14]	<u>RANBP6</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs992969-A	3 x 10-72	1.151	[1.14-1.17]	<u>IL33, GTF3AP1</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs7848215-T	9 x 10-71	1.148	[1.13-1.16]	<u>GTF3AP1, IL33</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs274943-T	8 x 10-8	1.037	[1.02-1.05]	<u>SUMO2P2</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12722502-C	2 x 10-18	1.253	[1.2-1.3]	<u>IL2RA</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs943451-T	5 x 10-10	1.047	[1.03-1.06]	<u>PRKCQ</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs11255504-T	1 x 10-8	1.053	[1.04-1.07]	<u>GATA3</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs7099257-T	7 x 10-12	1.049	[1.04-1.06]	<u>KRT8P37</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs17144046-G	4 x 10-12	1.055	[1.04-1.07]	<u>CHCHD3P1, KRT8P37</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs10795672-A	2 x 10-15	1.056	[1.04-1.07]	<u>RNA5SP299</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs12413578-C	8 x 10-41	1.158	[1.14-1.18]	<u>LINC02676</u>	Asma	<u>GCST007798</u>
rs7686660-T	2 x 10-12	1.16	[1.11-1.21]	-	Asma	<u>21804548</u>
rs3805236-G	7 x 10-8	1.12	[1.08-1.17]	<u>GAB1</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs1837253-C	1 x 10-16	1.17	[1.13-1.22]	<u>TSLP</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs204993-A	2 x 10-15	1.17	[1.12-1.21]	<u>PBX2</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs404860-A	4 x 10-23	1.21	[1.16-1.25]	<u>NOTCH4</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs3129943-T	3 x 10-15	1.17	[1.12-1.21]	<u>TSBP1, TSBP1-AS1</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs3117098-G	5 x 10-12	1.16	[1.11-1.21]	<u>TSBP1-AS1</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs3129890-T	5 x 10-13	1.15	[1.11-1.20]	<u>HLA-DRA, HLA-DRB9</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs10508372-C	2 x 10-15	1.16	[1.12-1.21]	<u>LINC02676, PPRC1</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs1701704-G	2 x 10-13	1.19	[1.14-1.25]	<u>IKZF4</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs2069408-C	1 x 10-10	1.15	[1.10-1.20]	<u>CDK2, PMEL</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs7775228-A	5 x 10-15	1.17	[1.12-1.21]	<u>MTCO3P1, HLA-DQB1</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs9275698-T	5 x 10-12	1.18	[1.12-1.24]	<u>HLA-DQB3, MTCO3P1</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs9500927-T	4 x 10-9	1.13	[1.09-1.18]	<u>HLA-DOA, BRD2</u>	Asma	<u>21804548</u>
rs2244012-C	3 x 10-7	1.64	[1.36-1.97]	<u>RAD50</u>	Asma	<u>asthma</u>
rs17525472-?	2 x 10-6	-	-	<u>DMXL2, SCG3</u>	Asma	<u>asthma</u>
rs4815617-?	8 x 10-6	-	-	<u>AP5S1, MAVS</u>	Asma	<u>asthma</u>
rs2893907-C	2 x 10-9	1.031	[1.02-1.04]	-	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10883723-C	2 x 10-8	1.03	[1.02-1.04]	<u>ACTR1A, MFSD13A</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs740474-C	6 x 10-11	1.034	[1.02-1.04]	<u>DIAPH1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2910162-G	3 x 10-9	1.033	[1.02-1.04]	<u>MIR3142HG</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs34004019-A	4 x 10-52	1.101	[1.09-1.11]	<u>HLA-DQB1, HLA-DQA1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2854001-A	1 x 10-19	1.059	[1.05-1.07]	<u>MIR6891, HLA-B</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9259819-G	2 x 10-9	1.036	[1.02-1.05]	<u>HCG4B, MCCD1P1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs28895016-C	9 x 10-16	1.097	[1.07-1.12]	<u>UOCRHP1, NCR3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2134814-C	2 x 10-17	1.046	[1.04-1.06]	<u>BACH2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9372120-G	4 x 10-11	1.042	[1.03-1.05]	<u>ATG5</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs5029937-G	2 x 10-8	1.081	[1.05-1.11]	<u>TNFAIP3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9383820-C	1 x 10-8	1.037	[1.02-1.05]	<u>ARID1B</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6461503-T	2 x 10-14	1.039	[1.03-1.05]	<u>EEF1A1P27</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10486391-A	7 x 10-9	1.03	[1.02-1.04]	<u>ITGB8</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>

rs17664743-A	6 x 10-11	1.042	[1.03-1.05]	<u>SPATA48, IKZF1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4296977-C	2 x 10-13	1.055	[1.04-1.07]	<u>GSAP</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6990534-A	6 x 10-14	1.042	[1.03-1.05]	<u>PVT1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs144829310-T	1 x 10-35	1.09	[1.08-1.1]	<u>IL33, GTF3AP1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs16922576-C	3 x 10-10	1.036	[1.03-1.05]	<u>JAK2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10760123-T	5 x 10-9	1.032	[1.02-1.04]	<u>PHF19</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7936323-A	2 x 10-63	1.088	[1.08-1.1]	<u>EMSY, LINC02757</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs59593577-C	2 x 10-11	1.053	[1.04-1.07]	<u>FAM76B</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12365699-G	5 x 10-18	1.061	[1.05-1.07]	<u>CXCR5, Y RNA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs56129466-A	2 x 10-13	1.047	[1.04-1.06]	<u>LINC02098</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs55726902-G	3 x 10-16	1.051	[1.04-1.06]	<u>HDAC7</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10910095-G	3 x 10-8	1.042	[1.03-1.06]	<u>PRXL2B, TNFRSF14</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs301806-T	2 x 10-20	1.048	[1.04-1.06]	<u>RERE</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs760805-T	6 x 10-13	1.038	[1.03-1.05]	<u>RUNX3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs76167968-T	1 x 10-8	1.056	[1.04-1.07]	<u>ZMYM4, Y RNA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7512552-C	1 x 10-9	1.031	[1.02-1.04]	<u>MRPS21, CIART</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs61816761-A	7 x 10-21	1.224	[1.18-1.27]	<u>FLG, FLG-AS1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12123821-T	7 x 10-17	1.111	[1.09-1.14]	<u>FLG-AS1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11204896-C	2 x 10-12	1.063	[1.05-1.08]	<u>RORC</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2228145-C	4 x 10-13	1.038	[1.03-1.05]	<u>IL6R</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2070901-T	1 x 10-11	1.039	[1.03-1.05]	<u>FCER1G</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2988277-C	4 x 10-14	1.04	[1.03-1.05]	<u>CD247</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4090390-A	1 x 10-15	1.048	[1.04-1.06]	<u>TNFSF4, GOT2P2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1102705-G	3 x 10-10	1.058	[1.04-1.08]	<u>FASLG, SLC25A38P1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs697852-A	2 x 10-9	1.041	[1.03-1.05]	<u>ITPKB</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10174949-G	7 x 10-31	1.066	[1.06-1.08]	<u>LINC00299</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4671601-C	9 x 10-9	1.039	[1.03-1.05]	<u>LINC02579</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10865050-G	7 x 10-61	1.13	[1.12-1.14]	<u>IL1RL1, IL18R1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4848612-A	2 x 10-10	1.038	[1.03-1.05]	<u>ANAPC1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs13403656-A	2 x 10-8	1.045	[1.03-1.06]	<u>SOCAR, MIR4435-2HG</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1143633-C	2 x 10-10	1.034	[1.02-1.04]	<u>IL1B</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs74847330-A	2 x 10-9	1.048	[1.03-1.06]	<u>ARHGAP15, KYNU</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1064213-G	5 x 10-12	1.035	[1.03-1.04]	<u>PLCL1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs13384448-T	3 x 10-12	1.042	[1.03-1.05]	<u>TDGF1P2, CCL20</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1057258-C	1 x 10-10	1.045	[1.03-1.06]	<u>INPP5D</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs34290285-G	4 x 10-33	1.082	[1.07-1.09]	<u>D2HGDH</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11169225-A	1 x 10-11	1.045	[1.03-1.06]	<u>AQP2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1059513-T	1 x 10-22	1.084	[1.07-1.1]	<u>STAT6</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10876864-G	1 x 10-19	1.047	[1.04-1.06]	<u>SUOX, IKZF4</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7137828-T	2 x 10-10	1.033	[1.02-1.04]	<u>ATXN2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6489785-T	2 x 10-15	1.043	[1.03-1.05]	-	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs63406760-T	3 x 10-13	1.047	[1.03-1.06]	<u>CDK2AP1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4943794-C	7 x 10-12	1.043	[1.03-1.05]	<u>FOXO1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9573092-A	3 x 10-8	1.03	[1.02-1.04]	<u>KLF5, PSMD10P3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1048990-G	1 x 10-8	1.039	[1.03-1.05]	<u>PSMA6</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs111914382-TG	8 x 10-9	1.036	[1.02-1.05]	<u>TTC6</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2104047-T	2 x 10-13	1.042	[1.03-1.05]	<u>RAD51B</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9323612-A	9 x 10-9	1.032	[1.02-1.04]	<u>JDP2, BATE</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9989163-A	2 x 10-8	1.029	[1.02-1.04]	<u>RCOR1, TRAF3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12440045-C	5 x 10-10	1.033	[1.02-1.04]	<u>RTF1, ITPKA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10519067-G	9 x 10-13	1.055	[1.04-1.07]	<u>RORA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs56375023-A	8 x 10-32	1.073	[1.06-1.08]	<u>SMAD3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs3540-G	3 x 10-11	1.036	[1.03-1.05]	<u>IQGAP1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11644510-C	6 x 10-38	1.072	[1.06-1.08]	<u>HNRNPCP4, CLEC16A</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12596613-C	6 x 10-9	1.032	[1.02-1.04]	<u>RMI2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs71368508-C	2 x 10-9	1.124	[1.09-1.16]	<u>LINC01996, RNU6-955P</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs921650-A	6 x 10-30	1.059	[1.05-1.07]	<u>GSDMB</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs112401631-A	2 x 10-26	1.26	[1.22-1.3]	<u>SMARCE1, CCR7</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7207591-A	1 x 10-9	1.038	[1.03-1.05]	<u>STAT5B</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7214661-G	1 x 10-8	1.032	[1.02-1.04]	<u>ARHGAP27, RNA5SP443</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs9889262-A	1 x 10-15	1.043	[1.03-1.05]	<u>ZNF652</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6776757-G	3 x 10-10	1.033	[1.02-1.04]	<u>GLB1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs61192126-T	9 x 10-11	1.037	[1.03-1.05]	<u>RYBP, LINC00877</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs13088318-A	9 x 10-9	1.031	[1.02-1.04]	<u>FAM172BP, TRMT10C</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>

rs75557865-G	2 x 10-8	1.029	[1.02-1.04]	<u>SLC15A2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10663129-ACT	1 x 10-13	1.042	[1.03-1.05]	<u>RASA2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs60946162-T	9 x 10-15	1.041	[1.03-1.05]	<u>LPP</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs17607589-C	2 x 10-14	1.053	[1.04-1.07]	<u>LPP</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs519973-A	5 x 10-10	1.034	[1.02-1.04]	<u>LINC01991</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2030030-T	1 x 10-8	1.041	[1.03-1.05]	<u>LPP-AS2, LINC01991</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs80064395-C	2 x 10-12	1.07	[1.05-1.09]	<u>PIGX, NRROS</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10033073-G	1 x 10-10	1.04	[1.03-1.05]	<u>STX18-AS1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs5743618-C	3 x 10-58	1.1	[1.09-1.11]	<u>TLR1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs227275-C	4 x 10-11	1.034	[1.02-1.04]	<u>MANBA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4145717-T	9 x 10-27	1.059	[1.05-1.07]	<u>ADAD1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs150254607-ATAT	5 x 10-14	1.078	[1.06-1.1]	<u>IL2, IL21</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs16903574-G	1 x 10-12	1.071	[1.05-1.09]	<u>OTULINL</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7717955-C	9 x 10-36	1.073	[1.06-1.08]	<u>IL7R</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7714574-T	6 x 10-10	1.032	[1.02-1.04]	<u>TTC33</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6594499-C	5 x 10-46	1.075	[1.07-1.08]	<u>WDR36, RPS3AP21</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6869502-T	6 x 10-29	1.079	[1.07-1.09]	<u>SLC25A46</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs250308-T	4 x 10-9	1.031	[1.02-1.04]	<u>TNFAIP8</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs3749833-C	3 x 10-11	1.039	[1.03-1.05]	<u>IRF1, IRF1-AS1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12551834-G	3 x 10-9	1.058	[1.04-1.08]	<u>KYAT1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12413578-C	1 x 10-27	1.095	[1.08-1.11]	<u>LINC02676</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11255753-T	2 x 10-12	1.041	[1.03-1.05]	<u>CHCHD3P1, KRT8P37</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4801001-T	6 x 10-9	1.031	[1.02-1.04]	<u>RAB27B, DYNAP</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4574025-T	7 x 10-9	1.03	[1.02-1.04]	<u>TNFRSF11A</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10414065-C	6 x 10-18	1.098	[1.08-1.12]	<u>SLC7A10, CEBPA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs3787184-A	1 x 10-12	1.049	[1.04-1.06]	<u>NFATC2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2766678-G	5 x 10-18	1.057	[1.04-1.07]	<u>ZNF217</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6011033-G	4 x 10-14	1.047	[1.04-1.06]	<u>RTEL1-TNFRSF6B, RTEL1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs73205303-A	8 x 10-10	1.044	[1.03-1.06]	<u>RUNX1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs76081789-T	1 x 10-8	1.065	[1.04-1.09]	<u>SIK1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs5758343-A	5 x 10-14	1.048	[1.04-1.06]	<u>TOB2, TEF</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs848-A	2 x 10-24	1.068	[1.06-1.08]	<u>TH2LCRR, IL13</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs61839660-T	4 x 10-19	1.08	[1.06-1.1]	<u>IL2RA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2025758-T	5 x 10-15	1.041	[1.03-1.05]	<u>LINC02676</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10068717-T	5 x 10-15	1.042	[1.03-1.05]	<u>NDFIP1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs13153019-C	1 x 10-8	1.035	[1.02-1.05]	<u>RGS14, LMAN2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs10947428-C	4 x 10-13	1.046	[1.03-1.06]	<u>ITPR3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs3097670-G	8 x 10-12	1.064	[1.05-1.08]	<u>HLA-DPB1, HLA-DPA1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs35469349-A	2 x 10-10	1.037	[1.03-1.05]	<u>PTPRK</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs72033857-C	1 x 10-9	1.057	[1.04-1.07]	<u>MIR3939, RNASET2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs6977955-T	7 x 10-13	1.046	[1.03-1.06]	<u>JAZF1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7824394-A	4 x 10-20	1.05	[1.04-1.06]	<u>RNU6-1213P</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs343478-G	3 x 10-10	1.033	[1.02-1.04]	<u>RANBP6</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs479844-G	2 x 10-13	1.038	[1.03-1.05]	<u>AP5B1, OVOL1</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs7130753-C	7 x 10-15	1.045	[1.03-1.06]	<u>LAYN, SIK2</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs55646091-A	2 x 10-40	1.179	[1.16-1.2]	<u>LINC02757, EMSY</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11236814-A	4 x 10-14	1.068	[1.05-1.08]	<u>LINC02757, LRRC32</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11652139-A	8 x 10-22	1.051	[1.04-1.06]	<u>PSMD3</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11464691-TA	1 x 10-21	1.052	[1.04-1.06]	<u>SMARCE1, CCR7</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs12470864-A	4 x 10-26	1.057	[1.05-1.07]	<u>IL1RL1, FAM183DP</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1814576-C	1 x 10-22	1.121	[1.1-1.14]	<u>SLC25A46</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1837253-C	2 x 10-31	1.07	[1.06-1.08]	<u>TSLP</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs3091307-G	4 x 10-21	1.062	[1.05-1.07]	<u>TH2LCRR</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs2507978-G	1 x 10-10	1.035	[1.02-1.05]	<u>HLA-S, MICA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs4747846-C	1 x 10-11	1.036	[1.03-1.05]	<u>IL2RA</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11255968-C	8 x 10-9	1.09	[1.06-1.12]	<u>LINC02676</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs72782676-C	3 x 10-11	1.303	[1.23-1.38]	<u>LINC02676</u>	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs1444789-C	2 x 10-22	1.066	[1.05-1.08]	-	Doença Alergica	<u>29083406</u>
rs11117858-T	8 x 10-6	-	NR	<u>IKBKE</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
rs12045923-T	5 x 10-7	-	NR	<u>PEX14</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
rs151233-T	3 x 10-6	-	NR	<u>APOBR, CLN3</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
rs17137937-T	3 x 10-6	-	NR	<u>FEM1C, CCT5P1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
rs231970-A	5 x 10-6	-	NR	<u>SGF29</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>

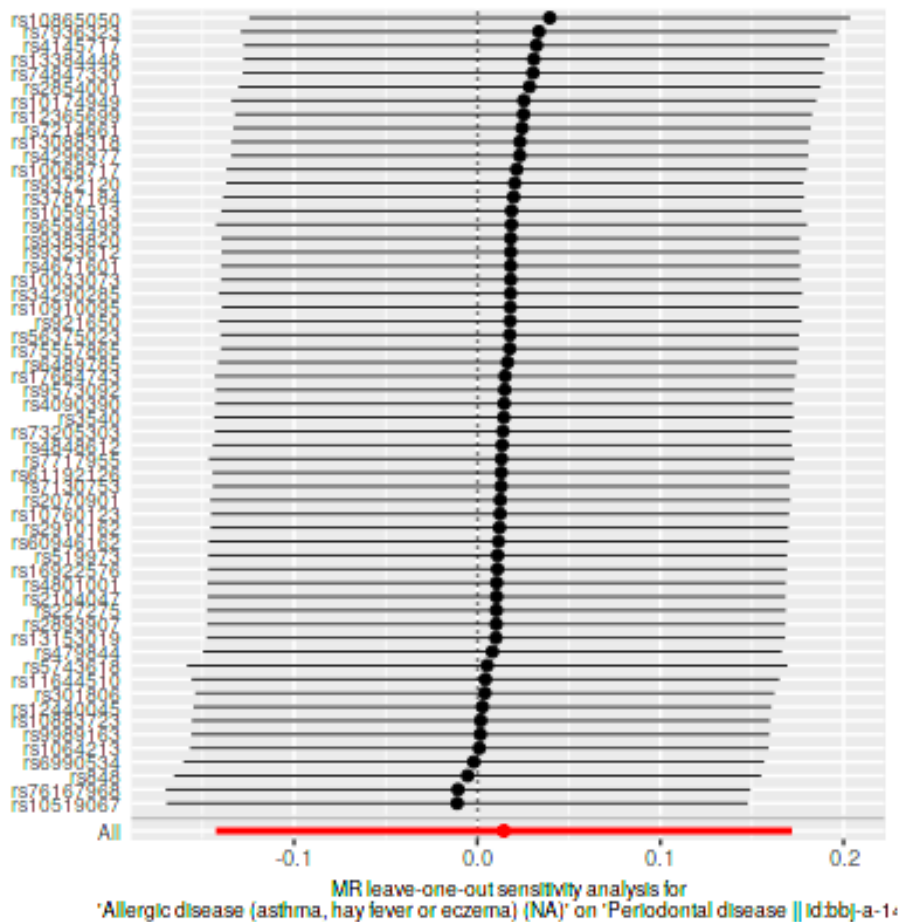
<u>rs2726040-C</u>	5 x 10-6	-	NR	<u>SBK1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs27741-A</u>	4 x 10-6	-	NR	<u>CLN3</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs4236540-T</u>	8 x 10-7	-	NR	<u>KPNA7, SMURF1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs4523932-A</u>	5 x 10-6	-	NR	<u>NSMCE1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs4821544-T</u>	4 x 10-7	-	NR	<u>NCF4, NCF4-AS1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs550057-T</u>	3 x 10-7	-	NR	<u>ABO</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs5756391-A</u>	9 x 10-6	-	NR	<u>NCF4, CSF2RB</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs6909158-T</u>	7 x 10-6	-	NR	<u>BTF3P10, RAET1K</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs7092926-T</u>	7 x 10-7	-	NR	<u>STAM</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs73078636-A</u>	1 x 10-7	-	NR	<u>DCAF1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs75539558-C</u>	2 x 10-6	-	NR	<u>SGF29</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs7562-T</u>	9 x 10-7	-	NR	<u>FOSL2</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs7925585-A</u>	3 x 10-6	-	NR	<u>PRR5L</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs8045689-T</u>	6 x 10-6	-	NR	<u>SPNS1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs8056890-A</u>	2 x 10-6	-	NR	<u>ATP2A1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>rs9397706-A</u>	5 x 10-7	-	NR	<u>IPCEF1</u>	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>CADM3-?</u>	3 x 10-8	-	-	-	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>SLC39A8-?</u>	3 x 10-8	-	-	-	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>LRRRC43-?</u>	3 x 10-8	-	-	-	Doença Alergica	<u>29679657</u>
<u>KLF5-?</u>	3 x 10-8	-	-	-	Doença Alergica	<u>29679657</u>

Anexo V: proteínas associadas a periodontite, usadas na análise da rede de interação de proteínas, dados retirados do GWAS https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000649

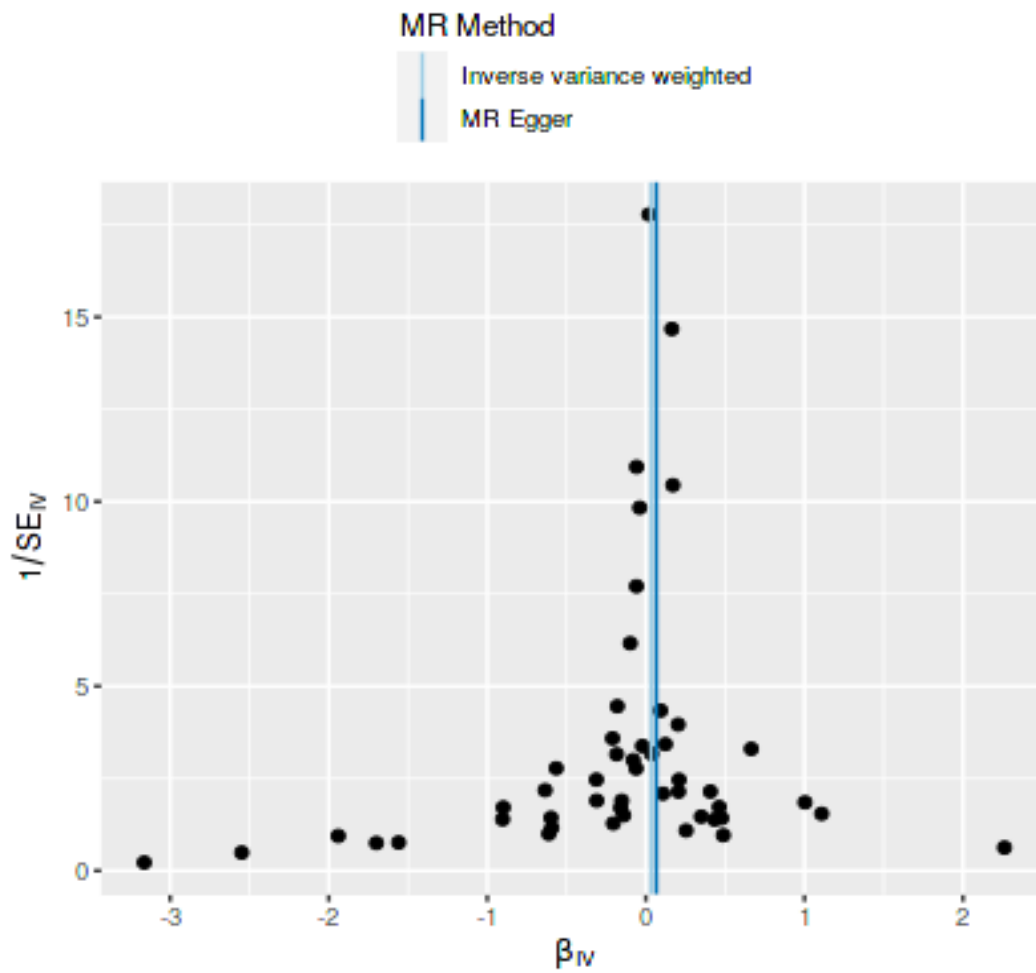
Gene	Doença relacionada	Gene	Doença relacionada
<u>ZNF579</u>	<u>periodontite</u>	<u>HS6ST2</u>	<u>periodontite</u>
<u>ZFPM2</u>	<u>periodontite</u>	<u>HNRNPA1P58, NRSN1</u>	<u>periodontite</u>
<u>Y_RNA, PRDX1P1</u>	<u>periodontite</u>	<u>HMX3, ACADSB</u>	<u>periodontite</u>
<u>WDR73, SCAND2P</u>	<u>periodontite</u>	<u>HMGB1P5</u>	<u>periodontite</u>
<u>WDR36, RPS3AP21</u>	<u>periodontite</u>	<u>HLA-DOA</u>	<u>periodontite</u>
<u>UTP14A, BCORL1</u>	<u>periodontite</u>	<u>HAS2-AS1, LINC02855</u>	<u>periodontite</u>
<u>UHRF2</u>	<u>periodontite</u>	<u>GVINP1</u>	<u>periodontite</u>
<u>TLL1, DAB2IP</u>	<u>periodontite</u>	<u>GRK5</u>	<u>medição do status tabágico, periodontite agressiva</u>
<u>TTC6</u>	<u>periodontite</u>	<u>GRIK1</u>	<u>periodontite</u>
<u>TIMP2, CEP295NL</u>	<u>periodontite</u>	<u>GRADE1</u>	<u>periodontite</u>
<u>THSD4</u>	<u>periodontite</u>	<u>GPR141, EPDR1</u>	<u>periodontite</u>
<u>THSD4</u>	<u>periodontite</u>	<u>GPN1</u>	<u>periodontite</u>
<u>THSD4</u>	<u>periodontite</u>	<u>GLT6D1</u>	<u>periodontite</u>
<u>TGIF1</u>	<u>periodontite</u>	<u>GDF15</u>	<u>periodontite</u>
<u>TENM2</u>	<u>periodontite</u>	<u>FOXP4-AS1, NCR2</u>	<u>periodontite</u>
<u>TBC1D1</u>	<u>periodontite</u>	<u>FIZ1</u>	<u>periodontite</u>
<u>SUMF1</u>	<u>periodontite</u>	<u>FHOD3</u>	<u>periodontite</u>
<u>ST20, ST20-MTHFS</u>	<u>periodontite</u>	<u>FCER1G</u>	<u>periodontite agressiva</u>
<u>ST20-AS1, BCL2A1</u>	<u>periodontite</u>	<u>FBXO38</u>	<u>periodontite</u>
<u>SMURF2</u>	<u>periodontite</u>	<u>GORDURA3</u>	<u>periodontite</u>
<u>SLC1A3</u>	<u>periodontite agressiva</u>	<u>FAM180A</u>	<u>periodontite</u>
<u>SIGLEC5</u>	<u>periodontite agressiva</u>	<u>FAM166C, OTOF</u>	<u>periodontite</u>
<u>SIGLEC5</u>	<u>periodontite</u>	<u>FAM135B</u>	<u>periodontite</u>
<u>SHISA9</u>	<u>periodontite</u>	<u>FAM126A</u>	<u>periodontite</u>
<u>SCN2A</u>	<u>periodontite</u>	<u>EXTL2P1, LNPK</u>	<u>periodontite</u>
<u>RYR3-DT</u>	<u>periodontite</u>	<u>ETNK2</u>	<u>periodontite</u>
<u>RUNX2</u>	<u>periodontite</u>	<u>ERGIC1</u>	<u>periodontite</u>
<u>RPL23AP54</u>	<u>periodontite</u>	<u>ERC2</u>	<u>periodontite</u>

<u>ROCK1P1</u>	<u>periodontite</u>	<u>EIF3LP1, RPL9P6</u>	<u>periodontite</u>
<u>ROBO2</u>	<u>periodontite</u>	<u>DLG2</u>	<u>periodontite</u>
<u>RNU6-675P</u>	<u>periodontite</u>	<u>DKK1, RPL31P44</u>	<u>periodontite</u>
<u>RNA5SP228</u>	<u>medição de interação sexual, periodontite agressiva</u>	<u>DEFA9P, DEFA10P</u>	<u>periodontite agressiva</u>
<u>RN7SL97P</u>	<u>periodontite</u>	<u>DEFA10P, DEFA9P</u>	<u>periodontite</u>
<u>RGMA</u>	<u>periodontite</u>	<u>DEFA10P, DEFA9P</u>	<u>periodontite</u>
<u>RBFOX1</u>	<u>periodontite</u>	<u>DAOA-AS1</u>	<u>periodontite</u>
<u>RAPGEF3, ENDOU</u>	<u>periodontite</u>	<u>CSNK1G2</u>	<u>periodontite</u>
<u>PWRN1, NPAP1</u>	<u>periodontite</u>	<u>CSMD1</u>	<u>periodontite</u>
<u>PWRN1</u>	<u>periodontite</u>	<u>CSMD1</u>	<u>periodontite</u>
<u>PTPRT</u>	<u>periodontite</u>	<u>CRYBB2P1</u>	<u>medição do status tabágico, periodontite agressiva</u>
<u>PTEN, MED6P1</u>	<u>periodontite</u>	<u>CRACR2A</u>	<u>periodontite</u>
<u>PSMA8</u>	<u>periodontite</u>	<u>CNTN2, NFASC</u>	<u>periodontite</u>
<u>PRB2</u>	<u>periodontite</u>	<u>CELF2-DT, CUX2P1</u>	<u>periodontite</u>
<u>PLG</u>	<u>periodontite</u>	<u>CDKL1</u>	<u>periodontite</u>
<u>PLEC, EPPK1</u>	<u>periodontite</u>	<u>CDH2</u>	<u>periodontite</u>
<u>PKN2-AS1</u>	<u>periodontite</u>	<u>CDH13</u>	<u>periodontite</u>
<u>PARP15</u>	<u>periodontite</u>	<u>CCDC13</u>	<u>periodontite</u>
<u>OSTCP2</u>	<u>periodontite agressiva</u>	<u>CAMTA1</u>	<u>periodontite</u>
<u>OSBPL10</u>	<u>periodontite</u>	<u>CAMK4, RPS3AP21</u>	<u>periodontite</u>
<u>NUDT5</u>	<u>periodontite</u>	<u>C5AR1</u>	<u>periodontite</u>
<u>NPY</u>	<u>periodontite</u>	<u>BIRC5</u>	<u>periodontite</u>
<u>NPM1P2</u>	<u>periodontite</u>	<u>ARHGAP18, LAMA2</u>	<u>periodontite</u>
<u>NLGN1</u>	<u>periodontite</u>	<u>ANTXR1</u>	<u>periodontite</u>
<u>NKAIN3</u>	<u>periodontite</u>	<u>ANGPT1</u>	<u>periodontite</u>
<u>NKAIN2</u>	<u>periodontite</u>	<u>ADGRE1</u>	<u>periodontite</u>
<u>NKAIN2</u>	<u>periodontite</u>	<u>ACTN2</u>	<u>periodontite</u>
<u>NAMPTP1, Y_RNA</u>	<u>periodontite</u>	<u>ACTN1</u>	<u>periodontite</u>
<u>MYH13</u>	<u>periodontite</u>	<u>ABLIM2</u>	<u>medição do status tabágico, periodontite agressiva</u>

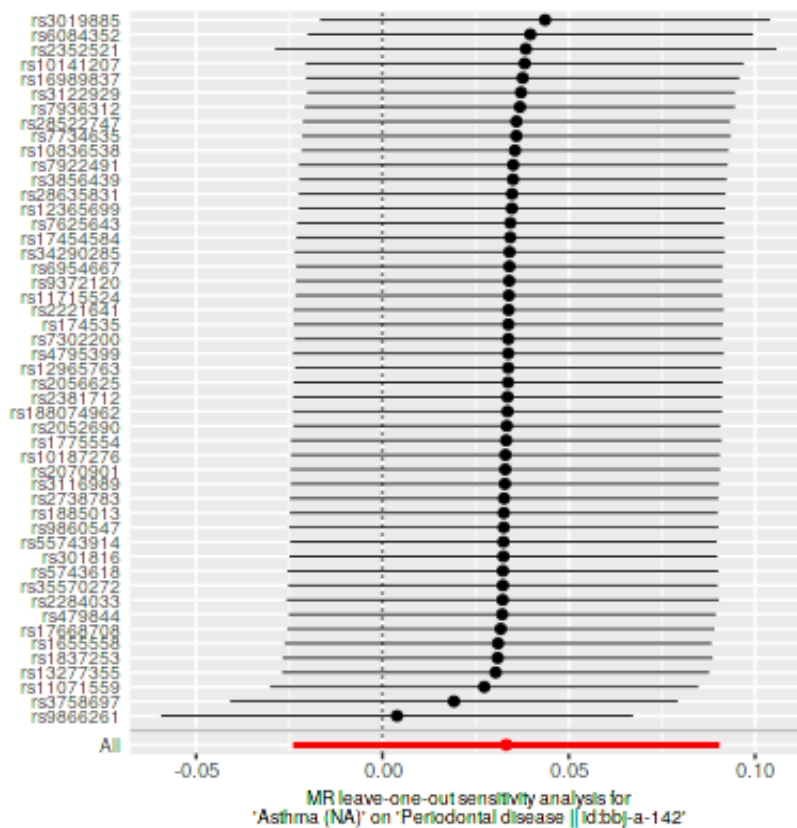
<u>MIR8052</u>	<u>periodontite</u>	<u>ABCA1</u>	<u>periodontite</u>
<u>MIR8052</u>	<u>periodontite</u>	<u>LINC00208, GATA4</u>	<u>periodontite</u>
<u>MIR3622B</u>	<u>periodontite</u>	<u>LINC00208, GATA4</u>	<u>periodontite</u>
<u>MFSD1</u>	<u>periodontite</u>	<u>LBP</u>	<u>periodontite</u>
<u>MCM3AP</u>	<u>periodontite</u>	<u>KDM4B</u>	<u>periodontite</u>
<u>MAPK6P2</u>	<u>periodontite</u>	<u>KDM4B</u>	<u>periodontite</u>
<u>LYPLA1P2, MIR297</u>	<u>periodontite</u>	<u>KCNQ5</u>	<u>periodontite</u>
<u>LRP1B</u>	<u>periodontite</u>	<u>KCNK1</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC02870, LINC01165</u>	<u>periodontite</u>	<u>KCNK1</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC02778</u>	<u>periodontite</u>	<u>KCNJ16</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC02022</u>	<u>periodontite</u>	<u>JDP2, LINC01220</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01933</u>	<u>periodontite</u>	<u>ITGA8</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01854</u>	<u>periodontite</u>	<u>IGLV4-60, ABHD17AP5</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01854</u>	<u>periodontite</u>	<u>IGF2R</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01811</u>	<u>periodontite</u>	<u>ICE2P2</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01799, LINC01828</u>	<u>periodontite</u>	<u>HUNK</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01700, RPSAP64</u>	<u>periodontite</u>	<u>HSP90AB2P</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01278</u>	<u>periodontite</u>	<u>HSP90AB2P</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01262</u>	<u>periodontite</u>	<u>LINC00907</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC01239</u>	<u>periodontite</u>	<u>LINC00208, GATA4</u>	<u>periodontite</u>
<u>LINC00907</u>	<u>periodontite</u>		



Anexo VI: A análise de sensibilidade excluída é realizada para verificar se uma associação está sendo desproporcionalmente influenciada por um único SNP. Cada ponto preto no gráfico de floresta representa a análise MR (usando Variância inversa ponderada) excluindo aquele SNP particular. A análise geral incluindo todos os SNPs também são mostrados para comparação.



Anexo VII: O gráfico funil plot para avaliar a heterogeneidade. Estimativas menos precisas (valores mais baixos no eixo y) "afunilam" à medida que aumentam de precisão. Uma baixa disseminação sugere menor heterogeneidade.



Anexo VIII: A análise de sensibilidade excluída é realizada para verificar se uma associação exibe uma influência desproporcional influenciada por um único SNP. Cada ponto preto no gráfico de floresta representa a análise randomização mendeliana (usando Variância inversa ponderada) excluindo aquele SNP particular. A análise geral incluindo todos os SNPs também são mostrados para comparação.

Anexo IX: A interceptação da regressão de Egger é uma estimativa da magnitude da pleiotropia horizontal, entre os SNP associados a Doença alérgica (asma, febre do feno e eczema) e periodontite.

Interceptação de regressão de Egger
0.017
Erro padrão
0.011
p-value:
0.13