

# POLIMORFISMO GENÉTICO ASSOCIADO A DOENÇA RENAL CRÔNICA E PERIODONTITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Recebido em: 29/05/2023

Aceito em: 30/06/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-063

Gabriela Keiko Izumi<sup>1</sup>  
Camila Akemi Izumi<sup>2</sup>  
Caroline Vidal Paseto<sup>3</sup>  
Rafael Fiorese Costa<sup>4</sup>  
Maria Ângela Naval Machado<sup>5</sup>  
Reila Tainá Mendes<sup>6</sup>

**RESUMO:** A periodontite é uma doença infecto-inflamatória associada ao biofilme disbiótico que afeta os tecidos de proteção e de suporte dos dentes. O processo inflamatório que ocorre durante a periodontite tem sido associado à inflamação sistêmica em pacientes com doença renal crônica. Os polimorfismos genéticos são alterações no DNA que podem ter classificações diferentes dependendo da mutação gerada, e podem ser criados ou destruídos. Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática da literatura foi elucidar a seguinte questão: os polimorfismos genéticos estão associados à doença renal crônica e à periodontite? Material e Métodos: A pesquisa foi realizada no PubMed, Biblioteca Cochrane, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, Scopus, Web of Science e bases de dados de literatura cinzenta (Google Scholar) sem restrições de data ou idioma em 28 de junho de 2021 e atualizada em 26 de janeiro de 2023. Os descritores padronizados (Medical Subject Headings, MeSH) utilizados foram: "polimorfismo genético", "doença renal crônica" e "periodontite", de acordo com o banco de dados consultado, utilizando os operadores booleanos "AND". Resultado: 25 publicações foram identificadas. Após a análise do título, do resumo e do texto completo, 6 estudos de caso-controle foram selecionados para análise. Todos incluíam artigos investigando o papel de diferentes polimorfismos genéticos em ambas as doenças. Alguns genes apresentavam uma relação próxima com o

<sup>1</sup> Mestre em Odontologia. Departamento de Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR). E-mail: [gabriela.izumi@ufpr.br](mailto:gabriela.izumi@ufpr.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-5997>

<sup>2</sup> Mestre em Odontologia. Departamento de Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR). E-mail: [camila.izumi@ufpr.br](mailto:camila.izumi@ufpr.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-2640>

<sup>3</sup> Doutora em Odontologia. Departamento de Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR). E-mail: [carolinevidal@ufpr.br](mailto:carolinevidal@ufpr.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0351-3245>

<sup>4</sup> Mestre em Odontologia. Departamento de Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR). E-mail: [rafael.0627@gmail.com](mailto:rafael.0627@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7682-8399>

<sup>5</sup> Doutora em Odontologia. Departamento de Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR). E-mail: [man.machado@ufpr.br](mailto:man.machado@ufpr.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2752-1979>

<sup>6</sup> Doutora em Odontologia. Departamento de Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR). E-mail: [reila@ufpr.br](mailto:reila@ufpr.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0030-8649>

perfil inflamatório que caracteriza ambas as doenças. Conclusão: Entre os polimorfismos estudados, os polimorfismos VNTR no gene IL4 e MCP-1-2518 A/G apresentaram uma associação positiva tanto com a periodontite quanto com a doença renal crônica. Entretanto, são necessários mais estudos para melhor compreensão do papel dos polimorfismos genéticos nessas doenças.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doenças Renais Crônicas; Insuficiência Renal Crônica; Polimorfismos Genéticos; Periodontite.

### **GENETIC POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND PERIODONTITIS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

**ABSTRACT:** Periodontitis is an infectious-inflammatory disease associated with dysbiotic biofilm that affects the protective and supporting tissues of the teeth. The inflammatory process that occurs during periodontitis has been associated with systemic inflammation in patients with chronic kidney disease. Genetic polymorphisms are changes in DNA that can have different classifications depending on the mutation generated, and can be created or destroyed. Objective: The aim of this systematic review of the literature was to elucidate the following question: are genetic polymorphisms associated with chronic kidney disease and periodontitis? Material and Methods: The search was conducted in PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Brazilian Bibliography of Dentistry (BBO), Virtual Health Library (VHL), SciELO, Scopus, Web of Science and gray literature databases (Google Scholar) without date or language restrictions on June 28, 2021 and updated on January 26, 2023. The standardized descriptors (Medical Subject Headings, MeSH) used were: "genetic polymorphism", "chronic kidney disease" and "periodontitis", according to the database consulted, using the Boolean operators "AND". Result: 25 publications were identified. After reviewing the title, abstract, and full text, 6 case-control studies were selected for analysis. All included articles investigating the role of different genetic polymorphisms in both diseases. Some genes showed a close relationship with the inflammatory profile that characterizes both diseases. Conclusion: Among the polymorphisms studied, the VNTR polymorphisms in the IL4 gene and MCP-1-2518 A/G showed a positive association with both periodontitis and chronic kidney disease. However, further studies are needed to better understand the role of genetic polymorphisms in these diseases.

**KEYWORDS:** Chronic Kidney Disease; Chronic Renal Failure; Genetic Polymorphisms; Periodontitis.

### **POLIMORFISMO GENÉTICO ASOCIADO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PERIODONTITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**RESUMEN:** La periodontitis es una enfermedad infeccioso-inflamatoria asociada a un biofilm disbiótico que afecta a los tejidos protectores y de soporte de los dientes. El proceso inflamatorio que se produce durante la periodontitis se ha asociado con la inflamación sistémica en pacientes con enfermedad renal crónica. Los polimorfismos genéticos son cambios en el ADN que pueden tener diferentes clasificaciones dependiendo de la mutación generada, pudiendo ser creados o destruidos. Objetivo: El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue dilucidar la siguiente pregunta: ¿están asociados los polimorfismos genéticos con la enfermedad renal crónica y la periodontitis? Material y Métodos: La búsqueda fue realizada en PubMed, Cochrane

Library, EMBASE, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Bibliografía Brasileña de Odontología (BBO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), SciELO, Scopus, Web of Science y bases de datos de literatura gris (Google Scholar) sin restricciones de fecha o idioma el 28 de junio de 2021 y actualizada el 26 de enero de 2023. Los descriptores normalizados (Medical Subject Headings, MeSH) utilizados fueron: "polimorfismo genético", "enfermedad renal crónica" y "periodontitis", según la base de datos consultada, utilizando los operadores booleanos "AND". Resultado: Se identificaron 25 publicaciones. Tras analizar el título, el resumen y el texto completo, se seleccionaron 6 estudios de casos y controles para su análisis. Todos los trabajos incluidos investigaban el papel de diferentes polimorfismos genéticos en ambas enfermedades. Algunos genes mostraron una estrecha relación con el perfil inflamatorio que caracteriza a ambas enfermedades. Conclusión: Entre los polimorfismos estudiados, los polimorfismos VNTR en el gen IL4 y MCP-1-2518 A/G mostraron una asociación positiva tanto con la periodontitis como con la enfermedad renal crónica. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor el papel de los polimorfismos genéticos en estas enfermedades.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad Renal Crónica; Insuficiencia Renal Crónica; Polimorfismos Genéticos; Periodontitis.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma doença crônica, multifatorial, infecciosa e inflamatória associada a um biofilme disbiótico. A doença tem início com a gengivite (inflamação dos tecidos protetores do periodonto), se não for controlada, pode evoluir para periodontite, que é uma forma mais grave da doença e é caracterizada pela destruição dos tecidos de suporte periodontal e reabsorção óssea alveolar, o que pode levar à perda dos dentes (BORAWSKI et al., 2007; CATON et al., 1999; LAMONT et al., 2018). Quando a inflamação é contínua, a liberação de citocinas, proteinases e quimiocinas é observada. Níveis elevados de interleucinas (IL) IL-1/β, IL-6 e IL-8 são encontrados de forma proeminente na gengiva e locais de doença ativa (SILVA et al., 2008). Estudos mostram que a incidência de doença periodontal em jovens e adultos tem aumentado, o que sugere que, além da associação socioeconômica, a doença periodontal ainda é um problema de saúde pública global e envolve múltiplos fatores ambientais e genéticos (BRIAN, 2005; WU et al., 2019).

A DP pode ser considerada um dos principais focos infecciosos que podem aumentar os níveis de inflamação sistêmica, o que aumenta a morbidade dos pacientes (RAHMATI et al., 2002; HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS, 2021), além de fazer parte do grupo de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) e compartilhar com estas fatores de risco e ambientais (AKRAM et al., 2016). Tem sido sugerido que a associação

entre DP e DCNTs ocorre através de disfunção endotelial, que é um dos primeiros sinais clínicos de doenças cardiovasculares (HIGASHI et al., 2009). Estudos clínicos também demonstraram que a periodontite tem sido considerada um agente de complicações na doença renal crônica (DRC) e acredita-se que sua magnitude e prevalência estejam aumentadas nesta população (KOPIC et al., 2019; KSHIRSAGAR et al., 2007; RICARDO et al., 2015) devido a seu perfil hiperinflamatório, disfunção endotelial e aumento das citocinas sistêmicas pró-inflamatórias como a proteína C reativa (PCR), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 6 (IL-6) (HELENIUS-HIETALA et al., 2019; ZHANG et al., 2016). Além disso, a periodontite e a DRC compartilham fatores de risco comuns como o fumo e o diabetes, e a resposta do hospedeiro modificando fatores como obesidade, hipertensão, doença cardíaca e doença respiratória (CATON et al., 1999; JEPSEN et al., 2018). Estudos clínicos também demonstraram que pacientes com DRC apresentam uma condição periodontal pior quando comparados a pacientes sem DRC (LINS et al., 2017).

A doença renal crônica (DRC) ou insuficiência renal crônica é uma desordem progressiva que resulta na perda gradual e geralmente permanente da função renal para desempenhar suas funções normais levando à hipertrofia estrutural dos nefrônios restantes e pode ser glomerular, tubular ou endócrina (PROCTOR et al., 2005; LOUREIRO et al., 2023). Tal perda de função surge devido ao acúmulo da produção de resíduos metabólicos, que então altera os mecanismos homeostáticos normais do corpo que controlam o equilíbrio eletrolítico (ROSE, 1988).

A população com doença renal crônica apresenta inflamação sistêmica persistente, que é considerada um importante indicador de risco de morbidade e mortalidade (NAUGLE et al., 1998). Estudos observacionais já demonstraram que pacientes com DRC são mais propensos a doenças infecciosas e inflamatórias como hepatite, diabetes, doença cardiovascular e periodontite do que a população geral (BORAWSKI et al., 2007; WEBSTER et al., 2017), e independentemente da etiologia da doença, ela pode piorar para estágios avançados na ausência de diagnóstico precoce. A DRC é dividida em 5 estágios, nos quais os sinais e sintomas geralmente só aparecem quando o paciente já perdeu 75% da função renal. Portanto, a maioria dos pacientes só descobre a doença quando ela atinge o estágio 4 (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002). Globalmente em 2017, houve 697,5 milhões de casos de DRC. Quase 30% dos pacientes com DRC são da China e da Índia (GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2020). No

Brasil, estima-se que 122.825 pacientes estejam em tratamento de diálise, mas este número está quase triplicando nos últimos anos (WEBSTER et al., 2017).

Os polimorfismos genéticos (PG) são variações genéticas em certos locais dentro dos genomas, com a existência de dois ou mais alelos em um local. A frequência de alelos heterozigotos para polimorfismo genético ocorre em mais de 1% da população (DE BRITO JUNIOR et al., 2004). Tais polimorfismos podem ser considerados preventivos no combate a certas doenças e também podem alterar proteínas codificadas ou mesmo suas expressões, realizando assim uma transformação na imunidade inata e adaptativa (KINANE; SHIBA; HART, 2005; MOUT; WILLEMZE; LANDEGENT, 1991) ou no metabolismo, tais como citocinas, receptores de antígenos, receptores de superfície celular e enzimas. As evidências mostram que os polimorfismos que registram marcadores inflamatórios que são expressos na doença periodontal podem ser uma ligação entre a genética e a periodontite (TAKASHIBA; NARUISHI, 2005; YOSHIE et al., 2007). A literatura mostra que os polimorfismos nos genes do metabolismo ósseo do hospedeiro foram associados à DRC e à periodontite (DE SOUZA et al., 2007), entretanto, ainda não está claro quais polimorfismos poderiam estar associados a essas duas doenças: doença renal crônica e periodontite.

Diante do exposto, o presente estudo torna-se relevante para a compreensão de quais são as possíveis associações de polimorfismos genéticos em pacientes com doença renal crônica e com periodontite. É evidente que ambas as doenças apresentam fatores de alterações genéticas. Logo, faz-se necessário identificar quais polimorfismos são comuns em ambas as doenças. Neste contexto, pretende-se responder à questão: Os polimorfismos genéticos estão associados a doenças renais crônicas e periodontite?

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Protocolo e Registro**

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com o PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). O protocolo de revisão foi registrado no Registro Internacional Prospectivo de Revisão Sistemática (PROSPERO - CRD42022341347).

## 2.2 Critérios de Elegibilidade

Os artigos a serem incluídos tinham os seguintes critérios POT (População; Resultado; Tipo de Estudo):

- (P) Pacientes com doença renal crônica com ou sem periodontite;
- (O) Polimorfismos genéticos;
- (T) Estudos observacionais (caso-controle e coorte).

## 2.3 Fontes de Informação e Estratégia de Busca

A pesquisa foi realizada em 28 de junho de 2021 e atualizada em 26 de janeiro de 2023. Os bancos de dados incluídos foram PubMed, Embase e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Nenhuma restrição de data ou idioma foi aplicada. Foram utilizados os seguintes descritores padronizados (Medical Subject Headings, MeSH): "polimorfismo genético", "doença renal crônica" e "periodontite", de acordo com o banco de dados consultado, usando os operadores booleanos "AND" para combinar as duas doenças e os polimorfismos genéticos. Na busca dos relatórios buscados para recuperação, foram acrescentadas as seguintes plataformas: Cochrane Library, Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), SciELO, Scopus, Web of Science e literatura cinza (Google Scholar), além dos descritores padronizados, foram utilizados os seguintes termos "doença renal crônica"; "insuficiência renal crônica"; "deficiência renal crônica", com os operadores booleanos "OR".

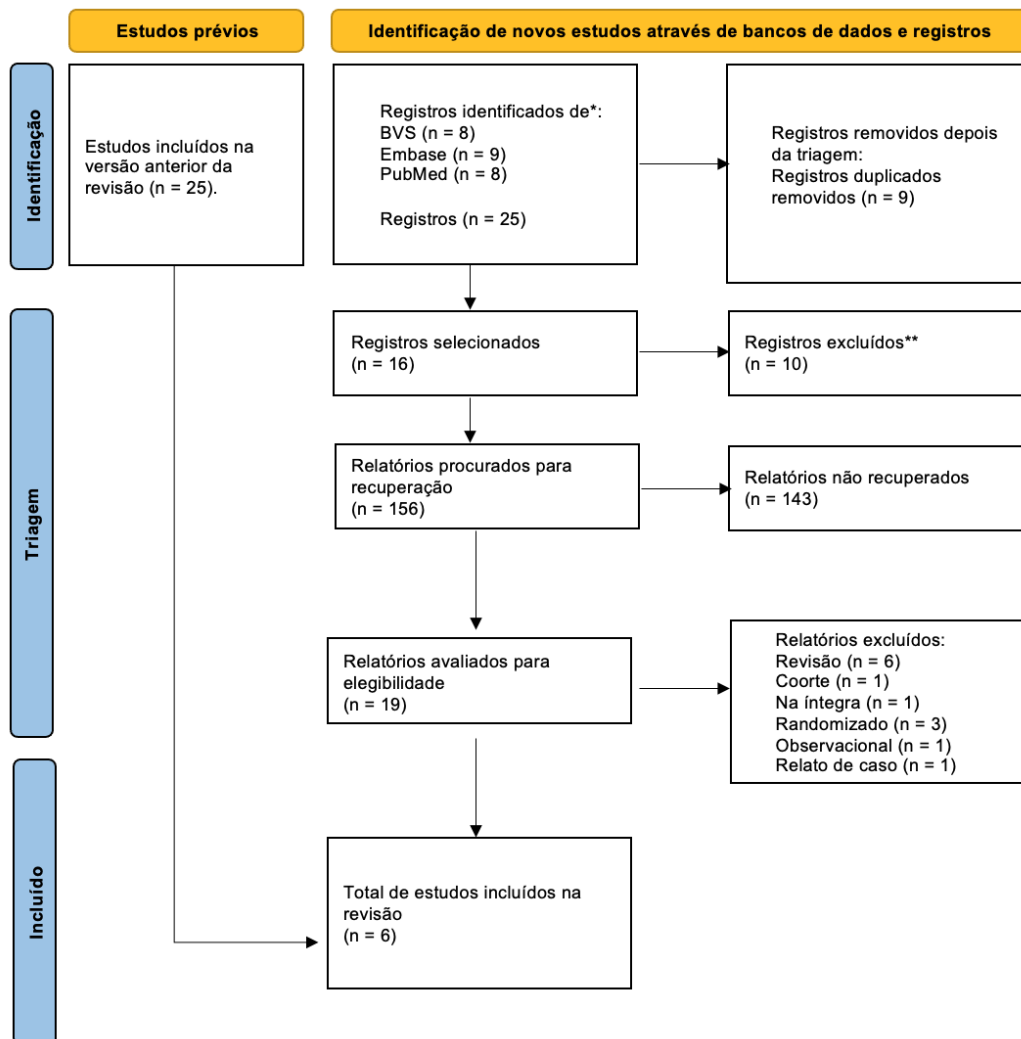
Somente foram incluídos os estudos que abordaram especificamente materiais e métodos com grupos de pacientes e de controle, projetos observacionais e de controle de casos. Foram excluídos opiniões pessoais, cartas editoriais, desenhos de coorte, estudos in vitro, estudos com animais, e qualquer tipo de revisão.

A primeira fase da pesquisa foi a identificação dos estudos. Para a seleção e elegibilidade, dois pesquisadores independentes (GKI e CAI) foram inscritos. Nesta fase, ambos leram os títulos e resumos em busca dos estudos que se referiam ao tópico. Em seguida, os textos completos foram lidos e, caso houvesse alguma inconsistência entre os pesquisadores, um terceiro membro (RTM) foi consultado para arbitrar sobre o assunto.

O fluxograma das etapas desta pesquisa é encontrado na Figura 1.



FIGURA 1 – FLUXOGRAMA



Fonte: As autoras, 2023.

A segunda fase consistiu na extração de dados e foi realizada por dois pesquisadores independentes (GKI e CKI). Os artigos incluídos foram lidos a fim de coletar os seguintes dados: objetivo do estudo, metodologia dos grupos analisados, parâmetros clínicos, análise de polimorfismo genético, resultados e conclusão.

Para a análise do viés, foi utilizada a ferramenta JBI MANUAL FOR EVIDENCE SYNTHESIS de Joanna Briggs. Esta ferramenta foi projetada para analisar os riscos de viés em estudos de caso-controle, através de um questionário com 10 perguntas relacionadas ao estudo, tais como os grupos com presença de doença, se os casos e controle correspondem, os critérios para identificação, se a exposição é válida, bem como a medida para cada grupo, fatores de confusão, quais estratégias foram utilizadas nos fatores, os resultados, o período de exposição e a análise estatística.

### 3. RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 25 títulos. Após a exclusão de duplicatas, 16 estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Dentre os relatórios pesquisados para recuperação em novas plataformas, 156 novos artigos foram identificados. Destes, 19 estudos foram selecionados para elegibilidade. Destes 19, seis foram excluídos por serem revisões, três ensaios clínicos aleatórios, um por não atenderem aos critérios de inclusão, um coorte, um relato de caso e um estudo observacional que não possuía um dos três componentes de pesquisa. Assim, seis estudos foram incluídos nesta revisão.

Cada um dos 6 incluiu estudos investigando diferentes polimorfismos genéticos para retratar sua relação com doenças renais e periodontais. Foram estudados os seguintes polimorfismos: aqueles localizados na posição 223 do gene da osteroprotegerina (OPG) (BAIONI et al., 2008), os polimorfismos funcionais do gene da interleucina-1 (IL1) (BRAOSI et al., 2012), o gene do receptor de vitamina D (VDR) (DE SOUZA et al., 2007), a interleucina 4 (IL4) - polimorfismo associado a um número variável repetido em tandem (VNTR) (KSIAZEK; BLASZCZAK; BURACZYNSKA, 2019), polimorfismos do gene MMP1-1607 (metaloproteinase matriz) (LUCZYSZYN et al., 2012) e o gene MCP-1 (proteína quimiotrativa monócita 1) (KSIAZEK; BURACZYNSKA, 2020).

Em relação aos grupos de amostra, quatro estudos (DE SOUZA et al., 2007; KSIAZEK; BLASZCZAK; BURACZYNSKA, 2019; LUCZYSZYN et al., 2012; KSIAZEK; BURACZYNSKA, 2020) incluíram pacientes com doença renal terminal (DRCT), um incluiu pacientes em tratamento de hemodiálise (BAIONI et al., 2008) e um incluiu pacientes com estágio 5 de DRC (BRAOSI et al., 2012).

Com o objetivo de avaliar a doença periodontal, todos os artigos utilizaram os seguintes parâmetros: Índice gengival (IG), Índice de placa (IP), Índice de cálculo (IC), Profundidade de sondagem (PS), Nível clínico de inserção (NIC) e mobilidade. Além dos parâmetros padronizados, exames periodontais foram realizados por 2 profissionais treinados.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor/Ano	Amostra caso(n) / controle(n)	Polimorfismo genético	Objetivo	Resultados
Baioni CS et al., 2008	Caso-controle 164/60	Gene <i>OPG</i>	Investigar polimorfismo na posição 223 do gene <i>OPG</i> com suscetibilidade a DRC e PD.	Não foi encontrada nenhuma associação entre o polimorfismo da <i>OPG</i> -223 e a suscetibilidade a DRC ou PD.
Braosi APR et al., 2012	Caso-controle 182/64	Gene <i>IL1</i>	Estudar a associação de polimorfismos funcionais do gene	O alelo <i>IL1RN</i> 1 foi associado a um risco 4 vezes maior de DRC.



			<i>IL1</i> e seus níveis de transcrição com suscetibilidade ao DRC e PD.	O alelo <i>IL1RN 2</i> foi associado a um risco 3 vezes maior de DP em pacientes com DRC. Os genes <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> e <i>IL1RN</i> apresentaram maiores níveis em pacientes com DP.
De Souza CM <i>et al.</i> , 2007	Caso-controle 163/59	VDR	Investigar a associação entre o polimorfismo do gene VDR, a doença renal em estágio final (ETDR) e a DP.	Nenhuma associação foi observada entre os polimorfismos estudados e a DP, mas o alelo G do polimorfismo VDR $\beta smI$ foi associado à proteção contra o ETDR.
Ksiazek K <i>et al.</i> , 2019	Caso-controle 262/180	VNTR	Avaliar a associação do polimorfismo VNTR relacionado do gene <i>IL4</i> com DP em pacientes com ETDR.	O polimorfismo VNTR no gene <i>IL4</i> pode ser um fator de risco para periodontite em pacientes com doença renal em fase terminal.
Ksiazek K <i>et al.</i> , 2020	Caso-controle 250/190	<i>MCP-1</i>	Avaliar a associação do polimorfismo do gene <i>MCP-1</i> com a periodontite em pacientes com ETDR.	O polimorfismo <i>MCP-1-2518 A/G</i> pode ser um novo fator de risco para o desenvolvimento de DP em pacientes com ETDR.
Luczyszyn SM <i>et al.</i> , 2012	Caso-controle 187/67	<i>MMP1-1607</i>	Investigar a associação do polimorfismo <i>MMP1-1607</i> (1G/2G) com periodontite e ESRD e avaliar as diferenças nos níveis de transcrição entre os grupos.	Não foi encontrada nenhuma associação entre o polimorfismo <i>MMP1-1607</i> e o DP ou ETDR, entretanto, os níveis mais altos de transcrições do gene <i>MMP1</i> estavam na gengiva nos locais do PD em pacientes com e sem ETDR.

OPG - Osteoprotegerina; IL1 - Interleucina-1; VDR - Receptor de Vitamina D; ETDR - Estágio Terminal da Doença Renal Crônica; VNTR - repetição do número variável em tandem; MCP-1 - Proteína Quimiotrativa Monocitária 1; MMP1-1607 - Matrix Metalloproteinases.

Fonte: As autoras, 2023.

#### 4. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática é a primeira a estudar a relação entre polimorfismos - variações nas sequências de DNA - em pacientes com doença renal crônica com ou sem periodontite. Há outras revisões sobre as características patológicas da doença periodontal em pacientes com DRC (KITAMURA *et al.*, 2019), sobre a associação de polimorfismos do gene VDR (receptor de vitamina D) com DRC (ZHOU *et al.*, 2015) e revisões que investigaram a progressão e exacerbação da periodontite na doença renal crônica através de citocinas, flora oral e estresse oxidativo (LI *et al.*, 2021). Entretanto, nenhuma dessas revisões abordou a relação específica dos polimorfismos genéticos em pacientes com doença periodontal e doença renal crônica.

Um total de seis estudos de casos-controle foram incluídos nesta revisão e os resultados apresentados indicam que alguns tipos de polimorfismos genéticos não mostraram associações com nenhuma das doenças, tais como os polimorfismos do gene

OPG estudado por Baioni CS et al (2008). Este gene é considerado uma proteína reguladora óssea que diminui a reabsorção óssea e pertence à família de receptores do TNF (fator de necrose tumoral); é expresso por vários órgãos incluindo o rim e é conhecido como um fator inibidor osteoclástico. Entretanto, Baioni et al., (2008) mostraram que os fragmentos do gene da OPG não têm relação com as doenças estudadas em um estudo de caso-controle que registrou 224 pacientes com ou sem DP, ambos sob hemodiálise.

Outra associação negativa foi encontrada em um estudo de caso-controle que incluiu pacientes com periodontite e Estágio Terminal da Doença Renal (ETDR) que investigaram o polimorfismo MCP-1 e o gene MMP1-1607 (Luczyszyn SM et al (2012)). Acredita-se que o desequilíbrio de MMPs versus TIMPs (inibidores teciduais de metaloproteinases) é uma das consequências que desencadeia a reação inflamatória e a destruição do tecido periodontal. O gene MMP-1 é uma enzima proteolítica que fragmenta o colágeno intersticial nativos tipos I e II, portanto os níveis de transcrição da MMP-1 podem ser considerados reveladores na progressão da DP e DRC. Entretanto, os resultados deste estudo não mostraram nenhuma relação entre as doenças investigadas e o polimorfismo do MMP1-1607. Entretanto, outros genes do polimorfismo MMP podem ter alguma relação com a inflamação, uma vez que o MMP1 é encontrado em altos níveis nos tecidos afetados com DP de pacientes com e sem ETDR.

O polimorfismo do gene VDR (receptor de vitamina D) também foi investigado. A vitamina D é conhecida por ser um hormônio que está presente em nosso corpo e apresenta um papel importante na imunidade de sistemas como o cardiovascular e o sistema nervoso central. Ela é metabolizada no fígado e nos rins tornando-se a forma ativa da vitamina D 1,25(OH)2D3. A vitamina D tem um papel importante tanto na DRC como na DP devido ao fato de modular o metabolismo ósseo e também a função imunológica, conhecidos como os mecanismos básicos que evitam danos em nosso corpo. Souza CM et al., (2007), em um estudo de caso-controle que incluiu o mesmo grupo de pacientes de Luczyszyn SM et al., (2012), avaliaram o polimorfismo do gene VDR (receptor de vitamina D). No entanto, tal associação não foi confirmada em pacientes com DP e ETDR. Por outro lado, o alelo G do polimorfismo  $\beta$ smI mostrou ter sinais de proteção contra a ETDR (Souza CM et al., 2007). Como mostrado na meta-análise realizada por Zhou et al., (2015), os genes VDR Fok1; TaqI; e Apal não mostram nenhuma relação com o agravamento da DRC em caucasianos, entretanto, mais estudos são necessários.

Braosi APR et al., (2012) investigaram a associação de genes funcionais do polimorfismo IL1 (interleucina 1) e seus níveis relacionados ao DRC e DP, e encontraram evidências de associações positivas dos alelos IL1 $\beta$  e IL1RN em ambas as doenças. Como muitos estudos demonstraram, o gene da IL-1 é conhecido como um mediador inflamatório que está envolvido na DRC bem como na DP (AKRAM et al., 2016; OFFENBACHER, 1996; RIKIMARU et al., 2009; STREETZ et al., 2001; ZHANG et al., 2011). Ele está associado ao processo de modulação dos níveis de citocinas e suscetibilidade às condições imuno-inflamatórias. Os autores também observaram que o alelo IL1RN 1 teve um risco 4 vezes maior relacionado à DRC, enquanto o alelo IL1RN 2 teve um aumento de 3 vezes na DP, concluindo que ambas as doenças, que são imuno-inflamatórias, têm uma relação significativa com os polimorfismos que são mediadores inflamatórios e podem expressar um aumento na relação entre DRC e DP.

Os dois últimos estudos incluídos nesta revisão também tiveram resultados que podem ser promissores para futuras investigações sobre os polimorfismos associados à DP e ao ETDR. Ambos os estudos foram conduzidos por Ksiazek K et al., (2019 e 2020). Em 2019 eles estudaram o polimorfismo VNTR do gene IL4 em pacientes com DP e ETDR. Tal polimorfismo foi escolhido porque a IL-4 é uma citocina considerada um potente regulador da função macrofágica e seu papel em nosso corpo é na formação de moléculas de adesão de células endoteliais, células imunes e anti-inflamação, além de seu papel protetor durante a periodontite. Estudos clínicos como Basol et al., (2014), Tong et al., (2013) e Sobti et al., (2010) mostram que o polimorfismo VNTR do gene IL-4 está associado a várias doenças inflamatórias, e a DRC é conhecida por ter um perfil inflamatório aumentado. Assim, Ksiazek et al., 2019 indicam que o polimorfismo VNTR introdutório do gene IL4 pode realmente ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças periodontais em pacientes com ETDR. Entretanto, são necessários mais estudos para confirmar esses achados.

O outro estudo realizado pelo mesmo grupo (KSIAZEK et al., 2020) investigou o mesmo grupo de pacientes. Entretanto, o gene MCP-1 foi avaliado. Tal gene está envolvido na resposta inflamatória aguda ou crônica. Acredita-se que este gene tem níveis que expressam inflamação crônica nos tecidos gengivais, agravando a DP em comparação com pacientes saudáveis. E estas variações genéticas dos genes que codificam os mediadores inflamatórios contribuem para a patogênese de várias doenças, e como já mencionado a DRC em seu estágio mais avançado tem um perfil inflamatório aumentado,

então os autores investigaram este gene nestas duas doenças. Os mesmos parâmetros clínicos foram utilizados para avaliar a periodontite. Observou-se que o grupo ETDR mostrou uma alta prevalência de periodontite. Os autores puderam concluir que o polimorfismo MCP-1-2518 A/G pode ser considerado um fator de risco para periodontite em pacientes com insuficiência renal em estágio final, no entanto, como no estudo anterior, são necessárias mais investigações para confirmar esses achados.

## 5. CONCLUSÃO E LIMITAÇÕES

Como apresentado acima, foram encontrados e comparados 6 estudos caso-controle que abordaram a questão central desta revisão sistemática (Os polimorfismos genéticos estão associados a doenças renais crônicas e periodontite?). Foram encontradas associações positivas em três estudos caso-controle: Polimorfismos IL1B e IL1RN (BRAOSI et al., 2012), VNTR no gene IL4 (KSIAZEK et al., 2019) e MCP-1-2518 A/G (KSIAZEK et al., 2020). Devido aos poucos artigos encontrados nas plataformas, a resposta à questão problema se torna limitada. Logo, para a evolução desse estudo se torna necessário que pesquisadores da área sejam orientados sobre o papel dos polimorfismos em pacientes com doença renal crônica que apresentam ou não a periodontite, a fins de compreender melhor a associação entre ambas as doenças.

Algumas limitações de nossa revisão sistemática podem ser abordadas. Não foram encontrados estudos diferentes que investigassem os mesmos polimorfismos genéticos. Portanto, não foi possível comparar as metodologias e realizar meta-análise, o que limita conclusões com maior poder de evidência. Entretanto, os resultados apresentados podem ser importantes para orientar futuras investigações sobre os polimorfismos genéticos neste grupo de pacientes. Diante deste contexto, recomenda-se que trabalhos futuros investiguem possíveis polimorfismos que possam estar associados à doença renal crônica e à periodontite.

## REFERÊNCIAS

AKRAM, Z.; ABDULJABBAR, T.; ABU HASSAN, M.I.; JAVED, F. & VOHRA, F. Cytokine profile in chronic periodontitis patients with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. *Disease Markers. Dis Markers*. 2016; 2016:4801418. doi: 10.1155/2016/4801418. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27795608; PMCID: PMC5067315.

BAIONI, C.S.; DE SOUZA, C.M.; RIBEIRO BRAOSI, A.P.; LUCZYSZYN, S.M.; DIAS DA SILVA, M.A.; IGNÁCIO, S.A.; NAVAL MACHADO, M.A.; BENATO MARTINS, W.D.; RIELLA, M.C.; PECOITS-FILHO, R.; TREVILATTO, P.C. Analysis of the association of polymorphism in the osteoprotegerin gene with susceptibility to chronic kidney disease and periodontitis. *J Periodontal Res*. 2008 Oct;43(5):578-84. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01098.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18624938.

BASOL, N.; CELIK, A.; KARAKUS, N.; OZTURK, S.D.; YIGIT, S. The evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D and IL-4 gene intron 3 VNTR polymorphisms in coronary artery disease. *In Vivo*. 2014 Sep-Oct;28(5):983-7. **Erratum in: In Vivo**. 2014 Nov-Dec;28(6):1213. Ozsoy, Sibel Demir [corrected to Ozturk, Sibel Demir]. PMID: 25189918.

BORAWSKI, J.; WILCZYNSKA-BORAWSKA, M.; STOKOWSKA, W.; MYSLIWIEC, M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22 (2):457-64. doi: 10.1093/ndt/gfl676. Epub 2006 Nov 23. PMID: 17124280.

BRAOSI, A.P.; DE SOUZA, C.M.; LUCZYSZYN, S.M.; DIRSCHNABEL, A.J.; CLAUDINO, M.; OLANDOSKI, M.; PROBST, C.M.; GARLET, G.P.; PECOITS-FILHO, R.; TREVILATTO, P.C. Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):76-82. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.006. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22795294.

BRIAN BURT; American Academy of Periodontology. Epidemiology of periodontal disease. *J Periodontol* 2005;76:1409-1419.

CATON, J.G.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I.L.C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K.S.; MEALEY, B.L.; PAPAPANOU, P.N.; SANZ, M.; TONETTI, M.S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.

DE BRITO JUNIOR, R.B.; SCAREL-CAMINAGA, R.M.; TREVILATTO, P.C.; DE SOUZA, A.P.; BARROS, S.P. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol*. 2004 Aug;75(8):1090-5. doi: 10.1902/jop.2004.75.8.1090. PMID: 15455736.

DE SOUZA, C.M.; BRAOSI, A.P.; LUCZYSZYN, S.M.; AVILA, A.R.; DE BRITO JUNIOR, R.B.; IGNÁCIO, S.A.; et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to chronic kidney disease and periodontitis. *Blood Purif*. 2007;25(5-6):411-9. doi: 10.1159/000109235. Epub 2007 Oct 3. PMID: 17914260.

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2017. **Lancet**. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.

HAJISHENGALLIS, G. & CHAVAKIS, T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. **Nat Rev Immunol**. 2021 Jul;21(7):426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510490; PMCID: PMC7841384.

HELENIUS-HIETALA, J.; SUOMINEN, A.L.; RUOKONEN, H.; KNUUTTILA, M.; PUUKKA, P.; JULA, A.; MEURMAN, J.H.; ÅBERG, F. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. **Liver Int**. 2019 Mar;39(3):583-591. doi: 10.1111/liv.13985. Epub 2018 Oct 27. PMID: 3030096.

HIGASHI, Y.; GOTO, C.; HIDAKA, T.; SOGA, J.; NAKAMURA, S.; FUJII, Y.; HATA, T.; IDEI, N.; FUJIMURA, N.; CHAYAMA, K.; KIHARA, Y.; TAGUCHI, A. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**. 2009 Oct;206(2):604-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.037. Epub 2009 Apr 5. PMID: 19410250.

JEPSEN, S.; CATON, J.G.; ALBANDAR, J.M.; BISSADA, N.F.; BOUCHARD, P.; CORTELLINI, P.; DEMIREL, K.; DE SANCTIS, M.; ERCOLI, C.; FAN, J.; GEURS, N.C.; et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Periodontol**. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733. PMID: 29926943.

KINANE, D.F.; SHIBA, H.; HART, T.C. The genetic basis of periodontitis. **Periodontol** 2000. 2005;39:91-117. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00118.x. PMID:16135066.

KITAMURA, M.; MOCHIZUKI, Y.; MIYATA, Y.; OBATA, Y.; MITSUNARI, K.; MATSUO, T.; OHBA, K.; et al. Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. **Int J Mol Sci**. 2019 Jul 11;20(14):3413. doi: 10.3390/ijms20143413. PMID: 31336777; PMCID: PMC6678374.

KOPIĆ, V.; BARBIĆ, J.; PETROVIĆ, S.; ŠAHINOVIĆ, I.; MIHALJEVIĆ, D.; KOPIĆ, A.; BOŠNJAK, A. Periodontal disease in different stages of chronic kidney disease. **Acta Clin Croat**. 2019 Dec;58(4):709-715. doi: 10.20471/acc.2019.58.04.18. PMID: 32595256; PMCID: PMC7314301.

KSHIRSAGAR, A.V.; OFFENBACHER, S.; MOSS, K.L.; BARROS, S.P.; BECK, J.D. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. **Blood Purif**. 2007;25(1):125-32. doi: 10.1159/000096411. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17170550.

KSIAZEK, K.; BLASZCZAK, J.; BURACZYNSKA, M. IL4 gene VNTR polymorphism in chronic periodontitis in end-stage renal disease patients. **Oral Dis**. 2019 Jan;25(1):258-264. doi: 10.1111/odi.12974. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30194905.

KSIAZEK, K. & BURACZYNSKA, M. Association between Monocyte Chemoattractant Protein-1 -2518 (A/G) Single Nucleotide Polymorphism and Chronic Periodontitis in End-stage Renal Disease Patients - A Case-control Study. **Immunol Invest**. 2020



Nov;49(8):897-906. doi: 10.1080/08820139.2019.1702052. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31847640.

LAMONT, R.J.; KOO, H. & HAJISHENGALLIS, G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. **Nat Rev Microbiol.** 2018 Dec;16(12):745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x. PMID: 30301974; PMCID: PMC6278837.

LI, L.; ZHANG, Y.L.; LIU, X.Y.; MENG, X.; ZHAO, R.Q.; OU, L.L.; LI, B.Z.; XING, T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. **Front Microbiol.** 2021 Jun 11;12:656372. doi: 10.3389/fmicb.2021.656372. PMID: 34211440; PMCID: PMC8238692.

LINS, L.; AGUIAR, I.; CARVALHO, F.M.; SOUZA, L.; SARMENTO, V.; CODES, L.; BITTENCOURT, P.; PARANÁ, R.; BASTOS, J. Oral Health and Quality of Life in Candidates for Liver Transplantation. **Transplant Proc.** 2017 May;49(4):836-840. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.049. PMID: 28457407.

LOUREIRO, S.M.G.; DA SILVA FILHO, J.D.; SANTIAGO, F.S.; DE OLIVEIRA SOUZA, L.E.; DA COSTA BELMINO, A.C.; SOUSA, R.L.; DE LIMA SILVA, F.W.; DE MELO, A.T.; DE PINHO, L.L.; DE MELO NUNES, R. Perfil sociodemográfico e laboratorial dos pacientes submetidos à hemodiálise em um centro de referência do Estado do Ceará. **Arq. Ciências saúde UNIPAR;** 27(2): 1010-1026, Maio-Ago. 2023. ISSN: 1982-114X. doi: 10.25110/arqsaude.v27i2.2023-028.

LUCZYSZYN, S.M.; DE SOUZA, C.M.; BRAOSI, A.P.; DIRSCHNABEL, A.J.; CLAUDINO, M.; REPEKE, C.E.; FAUCZ, F.R.; GARLET, G.P.; PECOITS-FILHO, R.; TREVILATTO, P.C. Analysis of the association of an MMP1 promoter polymorphism and transcript levels with chronic periodontitis and end-stage renal disease in a Brazilian population. **Arch Oral Biol.** 2012 Jul;57(7):954-63. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2012.01.013. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22401717.

MOUT, R.; WILLEMZE, R.; LANDEGENT, J.E. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (IL4). **Nucleic Acids Res.** 1991 Jul 11;19(13):3763. doi: 10.1093/nar/19.13.3763. PMID: 1804125; PMCID: PMC328438.

National Kidney Foundation. *K/DOOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* **Am J Kidney Dis** 39:S1-S266, 2002 (suppl 1).

NAUGLE, K.; DARBY, M.L.; BAUMAN, D.B.; LINEBERGER, L.T.; POWERS, R. The oral health status of individuals on renal dialysis. **Ann Periodontol.** 1998 Jul;3(1):197-205. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.197. PMID: 9722703.

OFFENBACHER S. Periodontal diseases: pathogenesis. **Ann Periodontol.** 1996 Nov;1(1):821-78. doi: 10.1902/annals.1996.1.1.821. PMID: 9118282.

PROCTOR, R.; KUMAR, N.; STEIN, A.; MOLES, D.; PORTER, S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. **J Dent Res.** 2005 Mar;84(3):199-208. doi: 10.1177/154405910508400301. PMID: 15723858.

RAHMATI, M.A.; CRAIG, R.G.; HOMEL, P.; KAYSEN, G.A.; LEVIN, N.W. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis.** 2002 Nov;40(5):983-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.36330. PMID: 12407643

RICARDO, A.C.; ATHAVALE, A.; CHEN, J.; et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **BMC Nephrol.** 2015;16:97. Doi: 10.1186/s12882-015-0101-x.

RIKIMARU, T.; AWANO, S.; MINEOKA, T.; YOSHIDA, A.; ANSAI, T.; TAKEHARA, T. Relationship between endothelin-1 and interleukin-1beta in inflamed periodontal tissues. **Biomed Res.** 2009 Dec;30(6):349-55. doi: 10.2220/biomedres.30.349. PMID: 20051644.

ROSE, B.D. Manual of Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little Brown and Co., 1988:371-379.

SILVA, N.; HERNANDEZ, M.; DEZEREGA, A.; RIVERA, O.; AGUILLON, J.C.; ARAVENA, O.; LASTRES, P.; POZO, P.; VERNAL, R.; GAMONAL, J. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. **J Clin Periodontol.** 2008 Mar;35(3):206-14. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01190.x. PMID: 18269660.

SOBTI, R.C.; MAITHIL, N.; THAKUR, H.; SHARMA, Y.; TALWAR, K.K. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. **Mol Cell Biochem.** 2010 Aug;341(1-2):139-48. doi: 10.1007/s11010-010-0445-2. Epub 2010 Apr 4. PMID: 20364398.

STREETZ, K.L.; WÜSTEFELD, T.; KLEIN, C.; MANNS, M.P.; TRAUTWEIN, C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).** 2001 Jun;47(4):661-73. PMID: 11502073.

TAKASHIBA, S. & NARUISHI, K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. **Periodontol 2000.** 2006;40:94-106. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00142.x. PMID: 16398687.

TONG, Y.Q.; YE, J.J.; WANG, Z.H.; ZHANG, Y.W.; et al. Association of variable number of tandem repeat polymorphism in the IL-4 gene with ischemic stroke in the Chinese Uyghur population. **Genet Mol Res.** 2013 Jul 15;12(3):2423-31. doi: 10.4238/2013.May.13.2. PMID: 23766027.

WEBSTER, A.C.; NAGLER, E.V.; MORTON, R.L.; MASSON, P. Chronic Kidney Disease. **Lancet.** 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.

WU, L.; ZHANG, S.Q.; ZHAO, L.; REN, Z.H.; HU, C.Y. Global, regional, and national burden of the Global Burden of Disease study 2019. **J Periodontol.** 2022 Mar 19. Doi 10.1002/JPER.21-0469. Epub ahead of print. PMID: 35305266.

YOSHIE, H.; KOBAYASHI, T.; TAI, H.; GALICIA, J.C. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. **Periodontol 2000.** 2007;43:102-32. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00164.x. PMID: 17214838.

ZHANG, J.; HUANG, X.; LU, B.; ZHANG, C.; CAI, Z. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? **Clin Oral Investig**. 2016 Sep;20(7):1617-24. doi: 10.1007/s00784-015-1646-6. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26556576.

ZHANG, J.; SUN, X.; XIAO, L.; XIE, C.; XUAN, D.; LUO, G. Gene polymorphisms and periodontitis. **Periodontol** 2000. 2011 Jun;56(1):102-24. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00371.x. PMID: 21501239.

ZHOU, T.B.; JIANG, Z.P.; HUANG, M.F.; SU, N. Association of vitamin D receptor Fok1 (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease. **J Recept Signal Transduct Res**. 2015 Feb;35(1):58-62. doi: 10.3109/10799893.2014.926928. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24898467.