

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL-DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA
CARIOLOGIA/DENTÍSTICA

**POLIMORFISMOS DE GENES CANDIDATOS RELACIONADOS A
COMPONENTES SALIVARES E A CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE**

CAROLINA SCHWERTNER

Porto Alegre, maio de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Schwertner, Carolina
Polimorfismos de genes candidatos relacionados a
componentes salivares e a cárie dentária: uma revisão
sistemática com meta-análise em rede / Carolina
Schwertner. -- 2022.
84 f.
Orientadora: Lina Naomi Hashizume.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Cárie Dentária. 2. Saliva. 3. Polimorfismos
genéticos. I. Hashizume, Lina Naomi, orient. II.
Título.

CAROLINA SCHWERTNER

**POLIMORFISMOS DE GENES CANDIDATOS RELACIONADOS A
COMPONENTES SALIVARES E A CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE**

Linha de pesquisa:

Epidemiologia, Etiopatogenia e Repercussão das Doenças da
Cavidade Bucal e Estruturas Anexas

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Lina Naomi Hashizume

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia, nível Doutorado, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito
final para obtenção do título de Doutora na área de
concentração Clínica Odontológica -
Cariologia/Dentística.

PORTO ALEGRE, 2022

Aos meus pais, Roseli e Carlos e ao meu irmão André pelo incondicional apoio e incentivo em todos os momentos, pelo exemplo de família, pelo amor e educação, pela ajuda e esforços para que eu alcançasse *todos* meus objetivos. Amo vocês!

Ao Matheus, meu amor, amigo, parceiro e companheiro. Obrigada por preencher minha vida e por estar ao meu lado em todos os momentos. Te amo!

*"Se você conta com alguém que tem menos qualidades que você,
isso levará à sua degeneração.
Se você conta com alguém com qualidades iguais às suas,
você permanece onde está.
Somente quando conta com alguém cujas qualidades são superiores às suas
é que você atinge uma condição sublime".*

Dalai Lama

AGRADECIMENTOS

À Professora Lina Naomi Hashizume, que participou de minha formação e foi minha orientadora desde a iniciação científica na graduação até a pós-graduação (mestrado e doutorado). Agradeço imensamente por ter aberto inúmeras portas na minha vida, e por me ensinar muito além do conteúdo acadêmico.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia por me proporcionarem minha formação nos cursos de graduação e pós-graduação.

Ao Professor Eliseu Aldrighi Munchow pelo empenho e dedicação no auxílio das análises estatísticas do estudo dessa tese.

Aos professores da área de Cariologia/Dentística e aos técnicos do Laboratório de Bioquímica e Microbiologia Bucais pelo apoio durante todos os projetos de pesquisa conduzidos durante a graduação e pós-graduação.

A colega e doutoranda Débora Grando pela parceria e amizade em todos os projetos de pesquisa e extensão em que já trabalhamos juntas.

Aos colegas do doutorado Rafael Azambuja, Guilherme Porto Alegre e Deise Kwiatkowski pelo apoio e troca de conhecimentos.

A todos que participaram de forma direta ou indireta de minha formação e da presente tese de doutorado.

RESUMO

A cárie dentária ainda é uma das doenças mais prevalentes a nível mundial. A influência e importância dos componentes salivares em sua etiopatogenia já é comprovada. Polimorfismos de nucleotídeo único que codificam componentes salivares têm sido estudados para investigar sua relação com a cárie dentária. Na presente tese, objetivou-se avaliar através de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, a associação dos polimorfismos de genes candidatos relacionados a saliva com a ocorrência de cárie dentária. Oito bancos de dados foram pesquisados e foram incluídos somente estudos em humanos com desenhos: transversal, coorte e caso-controle. Um total de 260 registros foram encontrados na busca. Destes, 28 artigos foram incluídos na revisão sistemática e 12 na meta-análise. Todos os estudos foram classificados em qualidade metodológica média a alta. Foi observada na meta-análise convencional, uma associação significativa entre o polimorfismo *rs1799946* do gene *DEFB1* e cárie dentária, indicando que a presença deste polimorfismo pode ser um fator protetivo à cárie. Já na meta-análise em rede, o polimorfismo *rs1800972* apresentou uma maior probabilidade de estar associado com cárie dentária e o polimorfismo *rs1799946* apresentou uma menor probabilidade. Em relação ao gene *LTF*, os polimorfismos *rs2073495* e *rs1126478* foram os que apresentaram a maior e a menor probabilidade de estarem associados com a cárie dentária, respectivamente. Para o gene *AC6*, o polimorfismo *rs3765964* apresentou maior probabilidade de estar associado à cárie dentária e o polimorfismo *rs2274328* apresentou menor probabilidade. No gene *AQP*, o polimorfismo *rs296763* foi o que apresentou a maior probabilidade de estar associado a cárie dentária e o polimorfismo *rs461872* apresentou a menor probabilidade. Os resultados desta revisão sistemática com meta-análise em rede indicam uma associação dos polimorfismos de genes candidatos relacionados aos fatores salivares com a ocorrência de cárie dentária. Entretanto mais estudos padronizados com diferentes tipos de polimorfismos genéticos são necessários para aumentar o nível de evidência deste achado.

Palavras Chave: Cárie dentária. Saliva. Polimorfismos genéticos. Genes candidatos.

ABSTRACT

Dental caries is still one of the most prevalent diseases worldwide. The influence and importance of salivary components in its etiopathogenesis is already proven. Single nucleotide polymorphisms encoding salivary components have been studied to investigate their relationship to dental caries. In the present thesis, we aimed to evaluate, through a systematic review with network meta-analysis, the association of saliva-related candidate gene polymorphisms with the occurrence of dental caries. Eight databases were searched and only human studies with cross-sectional, cohort and case-control designs were included. A total of 260 records were found in the search. Of these, 28 articles were included in the systematic review and 12 in the meta-analysis. All studies were rated as medium to high methodological quality. A significant association between the rs1799946 polymorphism of the DEFB1 gene and dental caries was observed in the conventional meta-analysis, indicating that the presence of this polymorphism may be a protective factor against caries. In the network meta-analysis, the rs1800972 polymorphism was more likely to be associated with dental caries and the rs1799946 polymorphism was less likely. Regarding the LTF gene, the polymorphisms rs2073495 and rs1126478 were the ones with the highest and lowest probability of being associated with dental caries, respectively. For the AC6 gene, the rs3765964 polymorphism was more likely to be associated with dental caries and the rs2274328 polymorphism was less likely. In the AQP gene, the rs296763 polymorphism was the one with the highest probability of being associated with dental caries and the rs461872 polymorphism presented the lowest probability. The results of this systematic review with network meta-analysis indicate an association of candidate gene polymorphisms related to salivary factors with the occurrence of dental caries. However, more standardized studies with different types of genetic polymorphisms are needed to increase the level of evidence for this finding.

Keywords: Dental caries. Saliva. Genetic polymorphisms. Candidate genes.